

# 1 Myelomatose

## Handlingsprogramgruppen:

- Fredrik Schjesvold, OUS
- Anders Waage, St.Olavs hospital
- Nina Gulbrandsen, OUS
- Øyvind Hjertner, St.Olavs hospital
- Galina Tsykunova, HUS
- Einar Haukås, SUS
- Jürgen Rolke, Sørlandet sykehus

## Innhold

<b>1</b>	<b>Myelomatose</b>	<b>1</b>
1.1	Anbefalinger	2
1.2	Diagnostiske kriterier	2
1.2.1	Definisjon av behandlingkrevende myelomatose	3
1.2.2	Definisjon av ulmende myelomatose	3
1.2.3	Definisjon av MGUS	3
1.2.4	Solitært skjelettplasmacytom	3
1.2.5	Solitært ekstramedullært plasmacytom	4
1.2.6	Plasmacelleleukemi	4
1.2.7	Avgrensning mot andre relevante sykdommer	4
1.3	Utredning av myelomatose	4
1.3.1	Klonale undersøkelser og immunglobuliner	4
1.3.2	Bildediagnostikk ved myelomatose	5
1.3.3	Cytogenetikk	6
1.3.4	Anbefalinger for utredning	7
1.3.5	Nivåer og rekkefølge på utredning	7
1.3.6	Oppfølging av MGUS, ulmende myelomatose og plasmacytomer	8
1.4	Stadieinndeling og prognose	8
1.4.1	Internasjonalt prognostisk stadium (ISS)	8
1.4.2	Revidert-Internasjonalt prognostisk stadium (R-ISS)	9
1.5	Behandling	9
1.5.1	Beslutningsforum	9
1.5.2	Behandling ved nyresvikt	10
1.5.3	Generelt om behandlingsdoser, dosereduksjoner og seponering	10
1.5.4	Førstegangsbehandling av myelomatose	11
1.5.5	Behandling av tilbakefall	15
1.6	Tromboseprofylakse	20
1.7	Veiledende dosejusteringer ved benmargs- og nyresvikt	20
1.8	Strålebehandling	21
1.9	Kirurgisk behandling	21
1.10	Situasjoner hvor strålebehandling, kirurgisk behandling og	

kjemoterapi vurderes opp mot hverandre	22
1.10.1 Solitært plasmacytom i ben.	23
1.10.2 Ekstramedullært plasmacytom.	23
1.10.3 Anbefalinger plasmacytomer (i ben eller ekstramedullært)	23
1.11 Profylaktisk behandling	24
1.11.1 Bisfosfonater	24
1.11.2 Anbefaling infeksjonsprofylakse	24
1.12 Behandling av hypercalcemi	24
1.13 Vurdering av behandlingsrespons og kontroll	25
1.13.1 Responskriterier	25
1.14 «Minimal residual disease» (MRD)	26

## 1.1 Anbefalinger

- **Diagnose og behandlingsindikasjon settes etter de nye kriteriene (1.2.1), og krever biopsi av enten benmarg eller plasmacytom.**
- **Vi anbefaler risikostratifisering av utredningen (1.3.5)**
- **HMAS anbefales som en del av førstelinjebehandlingen hos pasienter under 70 år uten betydelig komorbiditet.**
  - o For vurdering av induksjon, tandem, konsolidering og vedlikehold, se kapittel 1.5.4.1
- **For pasienter over 70 år eller med betydelig komorbiditet, anbefales VRd (1.5.4.2)**
- **For pasienter ansett for skjøre for Velcadebehandling, anbefales Rd (1.5.4.2)**
- **Det anbefales ny eller endret behandling når enten biokjemisk tilbakefall eller klinisk tilbakefall foreligger (1.5.5.1)**
- **Behandlingsvalg ved tilbakefall er vanskelig. Se følgende kapitler**
  - o 1.5.5.3 for vurdering av 2.gangs HMAS
  - o 1.5.5.4 for råd om valg av regimer
  - o 1.5.5.6 for oversikt over regimer
- **Det anbefales zoledronsyre 4mg i.v. hver 4.uke i 2 år. Deretter eventuelt re-opstart ved skjelettprogresjon.**
  - o Denosumab kan vurderes ved kontraindikasjon for zoledronsyre.

## 1.2 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), ulmende («smouldering») myelomatose og behandlingskrevende myelomatose. Diagnose og indikasjon for behandling bygger på kriterier publisert av International Myeloma Working Group i 2014 og er referert nedenfor.

Kommentert [FS1]: Ref: Rajkumar Lancet Oncology 2014

### 1.2.1 **Definisjon av behandlingsskrevende myelomatose**

1.  $\geq 10$  % klonale plasmaceller eller biopsiverifisert plasmacytom i bein eller ekstramedullært.
2. Myelomatosedefinerende kriterier;
  - **C** Hypercalcemi. Albumin-korrigert Ca  $> 0,25$  mmol/l over referanseverdi eller  $> 2,75$  mmol/l.
  - **R** Nyresvikt. Forhøyet kreatinin  $>177$   $\mu\text{mol/l}$  eller kreatinin clearance  $<40$  ml/min (målt eller estimert). Biopsi anbefales ved tvil om relasjon mellom plasmacellesykdommen og nyresvikten.
  - **A** Anemi. Hb  $< 10\text{g/dl}$  eller  $2\text{g/dl}$  under laboratoriets referanseområde eller under pasientens individuelle normalverdi.
  - **B** Skjelettsykdom. En eller flere osteolytiske lesjoner påvist ved lavdose CT eller røntgen. Ved usikre funn bør undersøkelsen gjentas etter 3-6 måneder fremfor å starte behandling
  - $\geq 60$  % klonale plasmaceller i beinmargen
  - ratio serum kappa/lambda eller lambda/kappa  $\geq 100$  (høyeste lettjede verdi må være  $>100$  mg/L)
  - $\geq 2$  fokale lesjoner på MR (undersøkelse kan begrenses til columna/bekken, men mister da 20% av diagnosene)

#### Kommentarer

Bemerk at infeksjonstendens, polynevropati, osteoporose eller kompresjonsfraktur ikke er blant kriteriene da de betraktes som for uspesifikke.

Størrelsen på MR-lesjonen er satt til minst 5 mm. Hvis biopsi viser  $<10\%$  klonale plasmaceller og det fortsatt er mistanke om myelomatose, må biopsien gjentas.

### 1.2.2 **Definisjon av ulmende myelomatose**

- Serum monoklonalt protein  $\geq 30$  g/l og/eller urin monoklonalt protein  $\geq 500$  mg per 24 t og/eller klonale plasmaceller i benmarg 10–59%
- Ingen myelomatosedefinerende kriterier

### 1.2.3 **Definisjon av MGUS**

- $<10$  % klonale plasmaceller i benmarg og monoklonal komponent i serum  $< 30$  g/l og urin monoklonalt protein  $< 500\text{mg}$  per 24t.
- Ingen myelomatosedefinerende kriterier

### 1.2.4 **Solitært skjelettplasmacytom**

(Omfatter også myelomer som vokser ekstramedullært ut fra ben)

- En bendestruksjon forårsaket av klonale plasmaceller (biopsi)

- MR columna og bekken viser ingen ytterligere lesjoner
- Ingen myelomatosedefinerende kriterier oppfylt
- <10 % plasmaceller i benmarg
- 75 % av pasienter vil senere utvikle myelomatose

#### 1.2.5 **Solitært ekstramedullært plasmacytom**

- Tumor av klonale plasmaceller utenfor skjelett (biopsi)
- Normal lavdose CT skjelett
- MR columna og bekken viser ingen lesjoner i benmargen
- Ingen myelomatosedefinerende kriterier oppfylt
- <10 % plasmaceller i benmarg
- 30 % av pasienter vil senere utvikle myelomatose

#### 1.2.6 **Plasmacelleleukemi**

- Plasmaceller > 20 % av leukocytter i blod eller
- Plasmaceller >  $2 \times 10^9/l$  i blod.
- (Pasienter hvor plasmaceller utgjør > 5% av leukocytter i blod må oppfattes som plasmacelleleukemi, da prognosen er like **dårlig**)

Kommentert [FS2]: Ref: Ravi Blood Cancer Journal 2018

#### 1.2.7 **Avgrensning mot andre relevante sykdommer**

##### 1.2.7.1 *Mb Waldenström*

Mb Waldenström er definert som påvisning av lymfoplasmacytisk lymfom i benmargen og sirkulerende monoklonalt IgM, (se kapittel 11). Vi snakker imidlertid av og til om IgM-myelomatose. Kriteriene for dette er ikke strikt definert, men begrepet brukes når den monoklonale IgM-sykdommen samlet sett ligner mer på myelomatose enn på Waldenström, det vil i praksis si når det foreligger myelomatose-lignende benskade. IgM myelomatose vil oftest ha translokasjon t(11;14) og ikke MYD88 L265P-mutasjon. Medikamenter som er i bruk for begge sykdommer vil da være mest aktuelle.

Kommentert [FS3]: Riktig kapittel?

##### 1.2.7.2 *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

### 1.3 **Utredning av myelomatose**

#### 1.3.1 **Klonale undersøkelser og immunglobuliner**

**Proteinelektroforese serum.** En monoklonal komponent (M-komponent) fremstår som et skarpt ekstra bånd, vanligvis i gammasonen men kan også sees i beta-sonen. Komponentens konsentrasjon i g/L bestemmes ved

scanning basert på fargeintensitet i det ekstra båndet. Prosedyren for dette kan variere noe og må klareres med laboratoriet. Det er tilstrekkelig å rekvirere elektroforese, de aller fleste laboratorier går videre med typing og kvantitering av M-komponenten og gir ut svar på dette.

**Konsentrasjon av IgG, IgA og IgM.** Det er nyttig å vite om normale immunglobuliner er supprimert (immunoparese) fordi dette kan medvirke til infeksjonstendens.

**Serum frie lette kappa- og lambda-kjeder (S-FLC).** Disse kan måles i serum. Økning av kappa eller lambda kjeder i serum sees hos ca 80 % av myelomatosepasienter som produserer komplett immunglobulin og hos 100 % av de med lett kjedesykdom. Bestemmelse av lette kjeder i serum brukes ofte som alternativ til urinelektroforese, men det gir ikke alltid tilsvarende svar. Med isolert økning menes at den ene kjedetype har en verdi på minst 50 mg/L, ofte mye høyere, mens den andre har normal eller lav verdi. Dersom ratio kappa/lambda er  $>4.0$  eller  $<0.05$  tyder dette på en sterkt økt produksjon av den ene lett kjedetyper forenlig med en monoklonal gammopati. Produsenten oppgir snevrere grenseverdier, men erfaringen er at dette gir for mange falske positive. Økning av begge lett kjedetyper er ikke typisk for myelomatose, men skyldes oftest nyresvikt med redusert utskillelse eller en polyklonal immunrespons. Alle kriterier som baserer seg på lette kjeder (responser, definisjon av ulmende myelomatose, behandlingstrengende myelomatose, progresjon) er basert på Binding Site-metoden. Andre metoder gir forskjellige svar. Vi anbefaler da at denne metoden brukes, inntil man har funnet en felles standard.

**Immunfiksering** etter serumproteinelektroforese brukes for å identifisere type tung og lett kjede i en påvist M-komponent, og når det er høy grad av mistanke om myelomatose eller andre M-komponentsykdommer, og man ikke har noen direkte synlig M-komponent ved vanlig elektroforese. Analysen er sensitiv og kan påvise eller utelukke at det foreligger en lavkonsentrert M-komponent (under ca 0.5-1.0 g/L) eller en M-komponent på samme sted som et normalt serumprotein som f.eks. transferrin. Immunfiksering brukes også for å bekrefte at det foreligger komplett remisjon når elektroforesen ikke viser noen M-komponent.

**Immunfiksasjon/elektroforese urin.** Immunfiksering for påvisning og typing og scanning for kvantitering brukes på samme måte i urin som i serum. Sensitivitet for immunfiksering er ca 10 mg/L. Urinelektroforese er relativt arbeidskrevende og kan i rutinepraksis utelates hvis pasienten har serum M-komponent eller frie lette kjeder i serum som kan følges. Urinelektroforese med døgnsamling er standardundersøkelse i alle myelomatosestudier. Spot- eller morgenurin har bare betydning ved påvisning av komplett respons, og kan ikke brukes til annen responsvurdering.

### 1.3.2 **Bildedagnostikk ved myelomatose**

#### **Lavdose CT**

Lavdose CT inngår nå i kriteriene utarbeidet av IMWG og er standardutredning

av skjelett ved myelomatose i Norge fra 2014. Lavdose CT gir en stråledose på ca 4,1 mSv, og krever ingen kontrast. Man bør gjøre lavdose CT ved oppstart av hver behandling, hvis det ikke er tatt innenfor 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 tversnittskade. MR har høy sensitivitet, men er dårligere til å avgjøre grad av beindestruksjon og frakturfare. I fortolkning av MR er det viktig å skille mellom bløtvev og skjelett som kan blandes sammen i beskrivelsen. God kommunikasjon med radiologene er nødvendig. MR gir ingen strålebelastning. Kartlegging før strålebehandling bør gjøres ved MR da det ofte er snakk om bløtdelsforandringer. MR-lesjoner er et av kriteriene som kan definere behandlingskrevende myelomatose.

**Konvensjonell røntgen** Osteolytiske lesjoner ved røntgenundersøkelse har samme betydning for vurderingen som funn på CT. Røntgen kan også være aktuelt i situasjoner med mer avgrensede problemstillinger ved lokale symptomer. Røntgen er like sensitiv som CT i lange rørknokler.

**Skjelettscintigrafi** brukes ikke.

**PET-CT** har ingen obligat plass i rutineutredningen av myelomatose i dag.

### 1.3.3 **Cytogenetikk**

Cytogenetiske forandringer ved myelomatose er svært hyppige. Forandringer som innbefatter immunoglobulingenet 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 større ved myelomatose. Cytogenetikk kan ikke brukes diagnostisk, men har prognostisk og dels terapeutisk betydning.

Hypodiploiditet, t(4;14), t(14;16), t(14;20), gain 1q, del 1p, del 13 og/eller del 17 ved diagnosetidspunkt indikerer dårlig prognose, mens hyperdiploiditet gir god prognose. Den beste prognostiske indeksen får man ved å kombinere FISH med LD og ISS, og dette er gjort i R-ISS (revidert ISS-score). Forekomsten av cytogenetiske avvik fordeler seg omtrent slik hos pasienter i Norge: t(4;14): 15 %, del 13: 50 %, del 17: 15 %, t(11;14): 15 %.

#### **Metode for cytogenetisk undersøkelse**

Fluoriserende in situ hybridisering (FISH) er standardmetode. Det er ikke nødvendig å gjøre karyotyping. Ved FISH må man på forhånd velge hvilke forandringer som er interessante å oppdage. Det utføres et standardoppsett og det er ikke nødvendig å rekvirere undersøkelse på bestemte avvik. De tre avvikene som inngår i R-ISS [t(4;14), t(14;16) og del 17p] utgjør sammen med t(11;14) et minimum. Helst bør også kromosom-1-ændringer og t(14;20) gjøres.

#### **Biobank og FISH**

Biobank for benmargsceller ved myelomatose er opparbeidet i Trondheim. Ved å sende prøver dit får man svar tilbake på FISH for del17, t(4;14) og t(14;16) som er de viktigste endringene av prognostisk betydning. Det anbefales at det

sendes prøver til biobank/FISH til adresse:

Lab for prøvetaking og spesiell hematologi  
Gastroenteret, 1. etasje øst  
Prinsesse Kristinas gate 1  
St. Olavs Hospital, 7030 Trondheim  
Telefon: 72 82 51 05

Skjema og supplerende informasjon ligger på hjemmesiden til  
Legeföreningen/Norsk selskap for hematologi - Studier.

### **1.3.4           **Anbefalinger for utredning****

#### **1.3.4.1        **Standardutredning blod og urin:****

**Serumelektroforese med kvantitering av M-komponent. Frie lette kjeder. Hb, hvite med diff. telling, trombocytter, kreatinin, estimert GFR, Calcium eller ionisert Calcium, albumin,  $\beta$ 2mikroglobulin, LD, IgG, IgA, IgM, Pro-BNP, Troponin T, ALP, og Urin-albumin. Blodutstryk. PTH-måling bør vurderes ved hypercalcemi for å utelukke primær hyperparathyroidisme.**

### **1.3.5           **Nivåer og rekkefølge på utredning****

#### **1.3.5.1        **Lavrisikoutredning (MGUS mer sannsynlig diagnose)****

Hvilke pasienter:

- Normal lettkjederatio, IgG m-komponent < 15g/l, ingen symptomer.

Hva skal gjøres:

- Blod- og urinprøver (se 1.3.4.1)
- Anamnese på symptomer fra myelomatose og/eller amyloidose
- Ikke benmarg eller radiologisk undersøkelse

#### **1.3.5.2        **Høyrisikoutredning****

Hvilke pasienter.

- Abnormal lettkjederatio *eller*
- IgG m-komponent >15g/l *eller*
- IgA m-komponent *eller*
- Plasmacytom *eller*
- Mistenkt relaterte symptomer

Hva skal gjøres:

- Blod- og urinprøver (se 1.3.4.1)
- CT myelomatose
- Benmargsutstryk og benmargsbiopsi
- MR helkropp gjøres (ev. columna og bekken hvis ikke tilgjengelig) hos pasienter med >10% plasmaceller i biopsi, men som ikke fyller kriterier for behandlingsskrevende myelomatose.

### 1.3.5.3 Fullutredning

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»
- FISH av benmarg
- Biobanking om mulig

Andre undersøkelser

- Flowcytometri: Fordi minimal restsykdom (MRD)-vurdering ved flowcytometri har blitt mer vanlig, er det ønsket fra flowcytometrimiljøet at det tas en baseline flowcytometri av pasienter i førstelinje. Hvorvidt dette kan gjøres må avklares lokalt.
- PET ved diagnose, og hvordan dette endrer seg etter behandling, gir prognostisk informasjon, og kan være aktuelt på enkelte sykehus.

### 1.3.6 Oppfølging av MGUS, ulmende myelomatose og plasmacytomer

#### 1.3.6.1 MGUS

Hos fastlege etter 6 måneder og deretter årlig. Følgende prøver bør følges: Hb, kreatinin, calcium, pro-BNP, ALP, S-elektroforese, frie lette kjeder, U-albumin. Lav terskel for radiologiske undersøkelser, og tilbakehenvisning ved dynamikk i prøvene. Husk symptomer og funn tydende på AL-amyloidose, viktigst er albuminuri og forhøyet NT-pro-BNP.

#### 1.3.6.2 Plasmacytomer etter behandling og ulmende myelomatose

Følges ved hematologisk poliklinikk hver 3.måned med standard blod- og urinprøver.

## 1.4 Stadielinndeling 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 med IMiDs og proteasomhemmere.

### 1.4.1 Internasjonalt prognostisk stadium (ISS)

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



#### 1.4.2 **Revidert-Internasjonalt prognostisk stadium (R-ISS)**

R-ISS stadium I	ISS stadium I og normal LD og normal FISH	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 pos del17p, t(4;14) eller t(14;16).	40 %

### 1.5 **Behandling**

#### 1.5.1 **Beslutningsforum**

Beslutningen om refusjon av nye medikamenter tas av Beslutningsforum etter en helseøkonomisk analyse i Statens legemiddelverk hvor hovedkriteriet er kostnad versus nytte. I handlingsprogrammet omtaler vi medikamenter og kombinasjoner på bakgrunn av evidens fra kliniske studier, og forteller samtidig om refusjonsstatus. Denne kan imidlertid endre seg etter at handlingsprogrammet er skrevet. Medikamenter som har blitt startet før en negativ beslutning kommer, kan fortsettes hos disse pasientene. Unntaksordningen, hvor man kan søke om å bruke ikke-refunderte regimer, gjelder pasienter som skiller seg fra hovedgruppen, og hvor regimene er under vurdering i beslutningsforum.

#### **Oversikt over nye behandlinger som er godkjent i EMA/SLV og deres status i Nye metoder/beslutningsforum**

**Status pr 10.04.2019. Oppdateringer kan sjekkes på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no)**

Medikament	Indikasjon	Administrasjon	Beslutning
VRD	1.linje ikke HMAS	Sc + po	Under vurdering
Kar/D	Fra 1.relaps	iv 30 min	Refundert
Kar/len/D	Fra 1.relaps		Ikke refundert
Elo/len/D	Fra 1.relaps	iv 30 min	Ikke refundert
Ixa/len/D	Fra 1.relaps	Po	Ikke refundert
Dara	2.relaps	iv 3-6 timer	Refundert
Dara/len/D	1.relaps		Under vurdering
Dara/V/D	1.relaps		Refundert
Dara/VMP	1.linje ikke HMAS		Under vurdering
Len	Vedlikehold etter høydosebehandling	Po	Ikke refundert
Len/D	1.linje ikke HMAS	Po	Betinget refusjon,

			se <i>Nye metoder</i>
Pom/dex	2.relaps	Po	Under vurdering
Pan/V/D	2.relaps	Po	Refundert
VMP	1.linje	Sc	Refundert
Xgeva	Forebyggende mot skjelethendelser	Sc	Under vurdering

### 1.5.2 **Behandling ved nyresvikt**

Alle medisiner kan brukes med dosereduksjon. Thalidomid, bortezomib, bendamustin, carfilzomib, pomalidomid og daratumumab kan brukes uten dosereduksjon (begrenset erfaring ved eGFR < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Revlimid kan alltid forsøkes i en dose på 15mg daglig, men krever initialt tett oppfølging av kreatinin og celletall.

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 trippeltbehandling også på disse. Hvis man har startet med dosereduksjon bør denne forsøkes titrert opp ved god toleranse.

Påvirket nyrefunksjon sees hos ca 50 % av pasientene på diagnosetidspunktet eller i sykdomsforløpet. Den vanligste årsaken er toksisk effekt av monoklonale lette kjeder i nyrenes proximale tubuli ("myelomnyre"). Andre årsaker er dehydrering, infeksjoner, hyperkalsemi, nefrotoksiske medikamenter, hyperurikemi, hyperviskositet og amyloidose. Hvis behov for dialyse er både hemodialyse og peritoneal dialyse aktuelle alternativer. High-Cutoff-filter har vist bedre nyreoverlevelse etter 12 måneder, og bør derfor vurderes.

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

- **Anbefaling myelombehandling ved nyresvikt:**  
**Hydrering som gir diurese >3 liter/døgn.**  
**Behandling av utløsende faktorer, spesielt hyperkalsemi og hyperurikemi.**  
**Nefrotoksiske medikamenter (Aminoglykosider, NSAID) seponeres.**  
**Medikamenter: Alle medikamenter kan brukes**  
**Hvis pasienten er i dialyse bør bruk av High Cutoff-filter vurderes.**

### 1.5.3 **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 imidlertid god toleranse; pasienter skal tåle behandlingen de står på. På den andre siden er det viktig at pasienter som tåler behandlingen godt, får muligheten til å få den maksimale

gevinsten. 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 er regimene som er oppført her i handlingsprogrammet, i Felleskatalogen, og som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og avgjørelser i Beslutningsforum.
- Vi oppfordrer til lav terskel for dosereduksjon. Pasientene skal tolerere behandlingen, og gjør de ikke det skal dosen reduseres. Ved tvil er det bedre å gå ned i dose enn å la være. Dette innebærer selvfølgelig bruk av skjønn. Viktig at man tilstreber å prøve lavere doser fremfor å stoppe, 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 restarteres.

#### 1.5.4 **Førstegangsbehandling av myelomatose**

##### 1.5.4.1 *Pasienter < 70 år*

- **Pasienter < 70 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS) med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Veldig spreke pasienter med høy motivasjon > 70 år kan også vurderes for dette.**

Behandlingsrelatert mortalitet ved HMAS er lav selv om bivirkninger kan være betydelige.

Behandlingen omfatter 5 faser: 1) Induksjonsbehandling, 2) autolog stamcellehøsting og 3) HMAS 4) Konsolidering 5) Vedlikeholdsbehandling

*Induksjonsbehandling og høsting.* Det er naturlig å bruke induksjonsbehandling som gir den beste responsen, det vil si kombinasjoner av proteasomhemmere og imider. I retningslinjene anbefales av denne grunn VRd, men det har ikke vært gjort noen direkte sammenligning med VCd eller VTd, og disse kan derfor også brukes.

Autolog stamcellehøsting bør foregå kort etter induksjonsbehandlingen; gjerne tilsvarende tidspunkt på neste syklus. Stamceller høstes fra perifert blod etter behandling med Cyklofosamid iv og G-CSF gis fra etter lokale retningslinjer. Høstingen kan gjøres uten cyklofosamid hos pasienter i dialyse. Det høstes minimum  $2 \times 2,0 \times 10^6 \text{CD34}^+$  celler/kg kroppsvekt for to HMAS.

*HMAS.* Etter induksjonsbehandlingen og høstingen gis Melfalan iv. Reinfunderte stamceller skal være minimum  $2,0 \times 10^6 \text{CD34}^+$  celler/kg kroppsvekt. Dobbel (tandem) HMAS har vist forbedret overlevelse i hele populasjonen, og kan vurderes hos alle som tålte første HMAS godt.

*Konsolidering:* Konsolideringsbehandling er å fortsette med kurer tilsvarende induksjonskurene etter HMAS. Dette har vist økt progresjonsfri overlevelse,

men ikke sikker økt totaloverlevelse. Hvis man ikke har mulighet til å gi den anbefalte vedlikeholdsbehandling etter HMAS, er det et alternativ å gi 4 konsolideringskurer med VRd. Behandlingen tilsvarer da de 8 kurene med VRd vi anbefaler til pasienter som ikke får HMAS.

*Vedlikeholdsbehandling* etter HMAS. En metaanalyse på 1208 pasienter med vedlikeholdsbehandling med lenalidomid etter HMAS ble publisert juli 2017. Studien baserer seg på 3 randomiserte studier, 2 med placebokontroll og en uten. Denne viser median totaloverlevelse 86 måneder i placebo/observasjonsarmen og > 2år lengre i behandlingsarmen. En engelsk større studie har senere vist tilsvarende resultater. 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. På bakgrunn av studien anbefaler vi oppstart av vedlikeholdsbehandling med lenalidomid 3 måneder etter HMAS. Dosering iht felleskatalogen. Behandlingen har imidlertid fått foreløpig nei i beslutningsforum.

Kommentert [FS4]: McCarthy, JCO

Kommentert [FS5]: Jackson, Lancet Oncology, 2019

#### 1.5.4.1.1 Induksjonsbehandling:

##### VRD

**Bortezomib 1,3 mg/ m<sup>2</sup> sc dag 1,4,8,11.**  
**Lenalidomid 25 mg dag 1-14 fulgt av 7 dagers pause**  
**Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.**  
**Gjentas hver 21. dag, i alt 4 ganger**

*VRd er regimet som gir best responser, men har aldri vært prøvd i en randomisert studie mot de andre regimene. Ved nyresvikt doserer man lenalidomid 15mg daglig.*

##### VTD

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1,4,8,11.  
Thalidomid 100 mg po daglig  
Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.  
Gjentas hver 21. dag, i alt 4 ganger

##### VCD

Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup> sc dag 1,4,8,11.  
Cyklofosamid 900mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke  
Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.  
Gjentas hver 21. dag, i alt 4 ganger

Andre alternativer kan være aktuelle i spesielle situasjoner

- *Ved nevropati*  
Cyklofosamid 500mg dag 1 og 8  
Revlimid 25 mg dag 1-21  
Dexamethason 40 mg po dag 1-4 og 2-15

1.5.4.1.2 *Perifer stamcellehøsting:*

**Cyklofosfamid 2 g/m<sup>2</sup> iv.**  
**Uromitexan 800 mg/m<sup>2</sup> x 4 (uroproteksjon) samme dag som**  
**cyklofosfamid.**  
**G-CSF etter lokale retningslinjer**  
**Plerixafor kan brukes til pasienter med sterkt reduserte**  
**benmargsreserver.**  
**Stamcellehøsting når CD34<sup>+</sup> celler > 20 x 10<sup>6</sup>/l.**

1.5.4.1.3 *Høydosebehandling med autolog stamcellestøtte*

**Melfalan 200 mg/m<sup>2</sup>. Ved < 30 ml/min reduseres Melfalandosen til 140**  
**mg/m<sup>2</sup>. Stamcellestøtte med minimum 2,0 x 10<sup>6</sup> CD34<sup>+</sup> celler/kg.**

Resultater fra både en randomisert studie (EMN02) og fra en metaanalyse (Cavo et al) viser en overlevelsesgevinst for hele populasjonen ved tandemtransplantasjon vs enkel transplantasjon. Man kan derfor vurdere dette hos alle pasienter som hadde god toleranse for den første transplantasjonen. Resultatene er imidlertid foreløpig ikke publisert. En eventuell transplantasjon nr.2 gjøres ca. 3 måneder etter den første, med den samme dosen melfalan.

1.5.4.1.4 *Konsolideringsbehandling*

Man kan vurdere konsolidering 4 sykluser tilsvarende induksjonssyklusene, spesielt når det er hindringer for vedlikeholdsbehandling

1.5.4.1.5 *Vedlikeholdsbehandling*

**Vi anbefaler lenalidomid vedlikeholdsbehandling etter HMAS til pasienter med standard risiko-sykdom, iht. felleskatalogen.** Per 01.03.2019 er det dog ikke anledning til å starte dette pga at Beslutningsforum ikke har godkjent slik behandling.

1.5.4.2 *Pasienter > ca 70 år*

Rd og MPV var inntil nylig førstevalgene hos pasienter som ikke tilbys HMAS. Begge har imidlertid vist dårligere resultater enn nye behandlinger (henholdsvis VRd og Dara-MPV) i randomiserte studier, og det er derfor disse som nå er førstevalgene. Mellom VRd og Dara-MPV er det usikkert hva som er best. Dara-MPV er foreløpig bare påvist å være bedre enn MPV når det gjelder PFS. Dette betyr at VRd har den beste dokumentasjonen, og at MPV fortsatt er et alternativ. Dog er nok ikke effekten av MPV bedre enn effekten av Rd, og VRd oppfattes som bedre enn begge. Dara-VMP og VRd er per 21.04.2019 under behandling i Beslutningsforum. VRd har imidlertid vært i bruk i flere år og må anses som førstevalget inntil vurderinger i beslutningsforum foreligger.

**VRd**

**Kommentert [FS6]:** Durie Lancet 2017

**Bortezomib 1,3 mg/ m<sup>2</sup> sc dag 1,4,8,11**  
**Lenalidomid 25 mg dag 1-14 fulgt av 7 dagers pause**  
**Dexamethason 20 mg po dag 1,2,4,5,8,9,11,12.**  
**Gjentas hver 21. dag, 8 ganger, deretter kontinuerlig sykluser med Rd**

(Alternativt:

**Bortezomib 1,3 mg/ m<sup>2</sup> sc dag 1,8,15**  
**Lenalidomid 25 mg dag 1-21 fulgt av 7 dagers pause**  
**Dexamethason 40 mg po dag 1,2,8,9,15,16.**  
**Gjentas hver 28. dag, 8 ganger, deretter kontinuerlige sykluser med Rd)**

**D-VMP**

Daratumumab ukentlig første syklus.  
Daratumumab hver 3.uke 2.-9.syklus. Deretter 1 gang per syklus  
Velcade dag 1,4,8,11 og dag 22,25,29,32 i første syklus  
Velcade dag 1,8,22,29 i 2.-9.syklus  
Melfalan 6mg/m<sup>2</sup> og Prednisolon 60mg/m<sup>2</sup> dag 1-4 i 9 sykluser.  
Gjentas hver 6.uke. Fra syklus 9 kun daratumumab.

For pasienter som er for skjøre for Velcadebehandling, er Rd fortsatt et godt alternativ.

**RD**

**Lenalidomid 25 mg dag 1-21, pause 7 dager**  
**Dexamethason 40 mg dag 1,8,15,22**  
**Gjentas hver 28. dag i 18 mnd (stanses før ved tilbakefall eller toksisitet)**  
PFS øker ved kontinuerlig behandling, og er et alternativ hvis toleransen er god.

Alternativer som kan brukes hvis primæranbefalingen ikke kan følges.

**Andre alternativer**

**MPV**

Melfalan 9mg/m<sup>2</sup> po dag 1-4  
Prednisolon 60mg/m<sup>2</sup> po dag 1-4.  
Velcade dag 1,8,15,22 1,3mg/m<sup>2</sup>  
Gjentas hver 5.uke i 9 sykluser

#### 1.5.4.3 Plasmacelleleukemi

Primær plasmacelleleukemi er en sjelden og aggressiv variant av plasmacellesykdommen. Den er definert ved plasmacelletall >2x10<sup>9</sup>/l eller plasmacelleandel av hvite blodlegemer >20% i blod hos en pasient som oppfyller kriteriene for myelomatose, og som ikke har fått behandling tidligere. Forventet levetid er under 1 år. Pasienter med >5% plasmaceller i blod kan også betraktes som plasmacelleleukemi da prognosen er like **dårlig**. Behandlingsprinsipper er i praksis det samme som for myelomatose.

Kommentert [FS7]: Mateos NEJM 2018

Kommentert [FS8]: Benboubker NEJM 2014

Kommentert [FS9]: San Miguel NEJM 2008

Kommentert [FS10]: Ravi Blood Cancer Journal 2018

#### 1.5.4.4 *Allogen stamcelletransplantasjon*

Allogen stamcelletransplantasjon med full eller redusert (RIC) kondisjonering har fortsatt høy mortalitet, men har et potensiale for kurasjon. Andel som kureres er lav, det er vanskelig å få frem sikre tall. Allogen stamcelletransplantasjon har vært gitt som primærbehandling eller i sekvens etter HMAS eller som tilbakefallsbehandling. Studiene viser varierende resultater som er oppsummert i en konsensusartikkel. Det er ikke holdepunkter for at dårlig-prognose cytogenetikk eller klinisk aggressiv myelomatose gjør det bedre med allogen stamcelletransplantasjon.

#### **Anbefaling**

- **Det er ikke konsistent dokumentasjon for nytte av allogen stamcelletransplantasjon. Allogen stamcelletransplantasjon bør i hovedsak skje i kontrollerte studier, men kan etter individuell vurdering tilbys sterkt motiverte og velinformerte yngre pasienter, og er mest aktuelt i første tilbakefall med god tumor kontroll**

#### 1.5.5 *Behandling av tilbakefall*

##### 1.5.5.1 *Når skal man starte behandling ved 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 responstabellen nedenfor). Det finnes flere typer indikasjoner for behandling av tilbakefall.

1. Klinisk tilbakefall: nye eller økte osteolytiske eller bløtvevslesjoner, forverring av hypercalcemi, anemi eller nyresvikt. Hyperviskositet.
2. Signifikant paraproteinøkning: Dobling av M-komponent i løpet av 2-3 måneder (minst 5 g/l) eller økning av serum M-komponent >10 g/l, urin M-komponent >500 mg/24t eller FLC >200 mg/l
3. Progressiv sykdom (se over og i tabell lenger ned): Kort fortalt økning på 25% i en eller flere klonale parametere, med et minimum på 5g/l (s-m-komponent), 200mg/døgn (u-m-komponent), 100mg/l (dFLC), eller 10% (benmarg).

Det er enighet om at 1 og 2 skal behandles. Husk imidlertid at de fleste studiepasienter inkluderes på kriterium 3, så resultater fra studier gjelder hovedsakelig disse pasientene. Man kan derfor initiere behandling på pasienter i disse situasjonene.

##### 1.5.5.2 *Aspekter og prinsipper for valg av behandling*

Alder  
Performance status  
Komorbiditet (organfunksjon, benmargsfunksjon, polynevropati mm.)  
Preferanse iv/sc versus tabletter

Kommentert [FS11]: Kumar Lancet Oncology 2016

Refraktærighet for behandling  
Toksisitet

Viktige prinsipper for tilbakefallsbehandling er følgende:

- Behandle paraproteinrelaps / progressiv sykdom
- Bytt til eller legg til ny virkningsmekanisme.
- All behandling er i utgangspunktet kontinuerlig, selv om man dosereduserer og deretter seponerer hvis manglende toleranse.

### 1.5.5.3 2.gangs HMAS

Dokumentasjonen for 2.gangs HMAS er relativt svak. Det er vist gevinst av HMAS vs peroral **cyklofosamid**, og det er også teoretisk og erfaringsbasert grunnlag for å anbefale ny HMAS ved tilbakefall. Deler av tilnærmingen er likevel annerledes. HMAS er også aktuell ved tilbakefall hvis dette ikke er gjort før.

- Man bør vurdere en annen induksjonsbehandling. Bakgrunnen for dette valget er det samme som for hvordan man velger annen tilbakefallsbehandling, og dette forklares nedenfor.
- Da dokumentasjonen for ny HMAS er svak, bør ikke dette valget frata pasienter muligheten til godt dokumentert tilbakefallsbehandling. Derfor bør behandlingen gitt som induksjonsbehandling kontinueres etter HMASen. Pasientene bør altså få samme behandling som tilbakefallspasienter uten HMAS, men med et tillegg av HMAS etter 4 sykluser.
- Hvilken behandling man bruker som induksjon og kontinuerlig behandling, velges på samme grunnlag som annen tilbakefallsbehandling.

Kommentert [FS12]: Cook Lancet Oncology 2014

### 1.5.5.4 Råd for valg av regimer (for dosering, se 1.5.5.6)

- Hvilke regimer som kan gis vil avhenge av refusjonsstatus (se tabell under 1.5.1) og unntakssøknader lokalt.
- Ta hensyn til medikamenters bivirkningsprofil i lys av komorbiditet og vedvarende bivirkninger fra tidligere behandling
- Når pasienter er refraktære for enkeltmedikamenter, elimineres valgene fra listen nedenfor. Prioriteringene mellom dem er fortsatt den samme.
- Blant kombinasjoner på samme prioritering, velges det regime som gir endring av virkningsmekanisme fra det som har vært brukt, med størst fokus på det som ble brukt sist.
- Tripletter foretrekkes fremfor dubletter
- Listen er basert på medikamentkombinasjoner som har vært brukt i Norge.
- Revlimid og Velcade brukes med salgsnavn, mens for de andre bruker vi generiske navn. Dette fordi det er slik bruken av bokstavkombinasjoner har utviklet seg.
- Førstevalg (OS-gevinst i fase-3-studier):
  - o Karfilzomib-Revlimid-Dexametason (KRd vs **Rd**)
  - o Elotuzumab-Revlimid-Dexametason (ERd vs **Rd**)
  - o Karfilzomib-Dexametason (Kd vs **Vd**)
- Andrevalg (PFS-gevinst)

Kommentert [FS13]: Siegel JCO 2018

Kommentert [FS14]: Dimopoulos Cancer 2018

Kommentert [FS15]: Dimopoulos Lancet Oncology 2018



- Daratumumab-Revlimid-Dexametason (DRd vs Rd)
- Daratumumab-Velcade-Dexametason (DVd vs Vd)
- Pomalidomid-Velcade-Dexametason (PVd vs Vd)
  - Må ha prøvd Revlimid
- Ixazomib-Revlimid-Dexametason (IRd vs Rd)
- Elotuzumab-Pomalidomid-Dexametason (EPd vs Pd)
  - Må ha prøvd Revlimid
- Panobinostat-Velcade-Dexametason (PanVd vs Vd)
- Doxorubicin-Velcade (DoxoV vs V)
- 
- Tredjevalg (OS-gevinst over kun dexamethason i fase-3-studier)
  - Revlimid-Dexametason (Rd vs D)
  - Velcade-Dexametason (Vd vs D)
  - Pomalidomid-Dexametason (Pd vs D)
    - Må ha prøvd Revlimid
- Fjerdevalg (fase-2-studier)
  - Daratumumab (*anbefaler å legge til Dexametason i vanlig dose*)
  - Daratumumab-Pomalidomid-Dexametason (Chari, Blood, 2017)
  - Bendamustin-Velcade-Dexametason (Rodon, Haematologica, 2015)
  - Bendamustin-Revlimid-Prednisolon (Beck, JCanResClinOnc, 2017)
  - Bendamustin-Pomalidomid-Dexametason (Sivaraj, Blood Cancer J, 2018)
  - Venetoclax-Dex til pasienter med t(11;14) (Kumar, Blood, 2017)
  - Cyklofosfamid-Velcade-Dexametason (de Waal, BJH, 2015)
  - Cyklofosfamid-Revlimid-Prednisolon (Nijhof, Blood, 2016)
  - Cyklofosfamid-Pomalidomid-Dexametason (Baz, Blood, 2016)
  - Cyklofosfamid-Carfilzomib-Dexametason (Brinthen, Blood, 2014)
  - Panobinostat-Carfilzomib (Kaufman, Blood Cancer J, 2019)
  - Panobinostat-Revlimid-Dexametason (Chari, BloodAdv, 2017)
- Femtevalg (upubliserte fase-2-studier)
  - Bendamustin-Carfilzomib-Dexametason
  - Daratumumab-Carfilzomib-Dexametason

#### *Primært refraktær sykdom*

Med dette menes sykdom som ikke responderer på primærbehandling (SD eller PD). Behandlingsalternativene blir i prinsippet de samme som beskrevet ved tilbakefall.

#### 1.5.5.5 *Anbefalt behandling ved tilbakefall*

- **Behandlingsanbefaling i liste 1.5.5.4 (se også innledende tekst)**
- **HMAS kan være del av behandlingen hvis pasienten antas å tåle dette, og det er stamceller tilgjengelig.**
- **Rehøsting kan forsøkes hvis det er lenge siden første HMAS og pasienten ikke har stamceller.**

#### 1.5.5.6 *Regimer fra punkt 1.5.5.4*

*K=Karfilzomib, R=Revlimid, d=dexametason, E=elotuzumab, D=daratumumab, V=Velcade, I=Ixazomib, Pan=panobinostat, P=pomalidomid, Benda=bendamustin, Pred=prednisolon, C=cyklofosfamid*

*Alle medikamenter som kan gis oralt eller subkutant, er dosert slik.*

*Hvis ikke annet er beskrevet er behandlingen til progresjon eller manglende toleranse*

KRd, ERd, Kd

- Beskrevet i Felleskatalogen

DRd, DVd, IRd, PanVd

- Beskrevet i Felleskatalogen

PVd

- 21-dagssykluser
- Pomalidomid 4mg dag 1-14
- Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup> dag 1,4,8,11 syklus 1-8
- Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup> dag 1,8 fra syklus 9
- Dexametason 20mg dag 1,2,4,5,8,9,11,12 syklus 1-8
- Dexametason 20mg dag 1,2,8,9 fra syklus 9
- Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason

EPd

- 28-dagerssykluser
- Elotuzumab 10mg/kg ukentlig syklus 1-2
- Elotuzumab 20mg/kg dag 1 fra syklus 3
- Pomalidomid 4mg dag 1-21
- Dexametason 40mg ukentlig
- Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason

Rd: Som ved førstelinjebehandling, men til progresjon. Ikke som i felleskatalogen.

Vd, Pd

- Beskrevet i Felleskatalogen

Doxorubicin-Velcade

- 21-dagssykluser
- Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup> dag 1,4,8,11
- Doxorubicin 30mg/m<sup>2</sup> dag 4

Dara (D)

- Beskrevet i felleskatalogen. Vi anbefaler tillegg av 40mg dexametason ukentlig

DPd

- 28-dagerssykluser
- Daratumumab som i monoterapi
- PomDex som i Felleskatalogen

BendaVd

- 28-dagerssykluser
- Bendamustin 70mg/m<sup>2</sup> dag 1 og 8
- Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup> dag 1,8,15,22
- Dexametason 20mg dag 1,8,15,22
- 6 sykluser hver 4.uke. Deretter 6 sykluser hver 8.uke. Til sammen 12 sykluser.
- Hvis god toleranse bør man vurdere å fortsette.

BendaRPred

- 28-dagerssykluser
- Bendamustin 75mg/m<sup>2</sup> dag 1 og 2
- Revlimid 25mg dag 1-21

- Prednisolon 100mg dag 1-4
- 8 sykluser
- Hvis god toleranse bør man vurdere å fortsette

#### BendaPd

- 28-dagerssykluser
- Bendamustin 120mg/m<sup>2</sup> dag 1 syklus 1-12
- Pomalidomid 3mg dag 1-21 (fortsettes også etter syklus 12)
- Dexametason 40mg dag 1,8,15,22 syklus 1-6
- Dexametason 20mg dag 1,8,15,22 fra syklus 7

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

- 21-dagerssykluser
- Venetoclax 800mg 1-21
- Dexametason 40mg ukentlig
- Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason

#### CVd

- Syklus 1-3: 21-dagerssykluser
  - o Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup> dag 1,4,8,11
  - o Cyklofosfamid 50mg dag 1-21
  - o Dexametason 20mg dag 1,2,4,5,8,9,11,12
- Syklus 4-6: 35-dagerssykluser
  - o Velcade 1,6mg/m<sup>2</sup> dag 1,8,15,22
  - o Cyklofosfamid 50mg dag 1-35
  - o Dexametason 20mg dag 1,2,8,9,15,16,22,23
- Syklus 7 og videre: 28-dagerssykluser
  - o Velcade 1,3mg/m<sup>2</sup> dag 1,15
  - o Cyklofosfamid 50mg dag 1-28

#### CRPred

- 28-dagerssykluser
- Revlimid 25mg dag 1-21
- Cyklofosfamid 50mg dag 1-28
- Prednisolon 20mg dag 1-28

#### CPd

- 28-dagerssykluser
- Pomalidomid 4mg dag 1-21
- Dexametason 40mg ukentlig
- Pasienter > 75 år halverer dosen dexametason
- Cyklofosfamid 400mg dag 1,8,15

#### CKd

- 28-dagerssykluser
- Cyklofosfamid 300mg/m<sup>2</sup> dag 1,8,15
- Karfilzomib 20mg/m<sup>2</sup> dag 1,2 i syklus 1
- Karfilzomib 36mg/m<sup>2</sup> dag 8,9,15,16 i syklus 1; dag 1,2,8,9,15,16 fra syklus 2
- Dexametason 20mg dag 1,2,8,9,15,16.

#### PanK

- 28-dagerssykluser
- Karfilzomib 20mg/m<sup>2</sup> dag 1,2 i syklus 1
- Karfilzomib 36mg/m<sup>2</sup> dag 8,9,15,16 i syklus 1; dag 1,2,8,9,15,16 fra syklus 2
- Panobinostat 20mg tre ganger ukentlig uke 1-3 i hver syklus
- Dexametason 4mg kun som premedikasjon, en tablett før hver carfilzomib

#### PanRd

- 28-dagerssykluser
- Panobinostat 20mg dag 1,3,5,15,17,19
- Revlimid 25mg dag 1-21
- Dexametason 40mg dag 1,8,15

#### Benda-Kd

- 28-dagerssykluser
- Bendamustin 70mg/m<sup>2</sup> dag 1 og 8 syklus 1-8
- Karfilzomib 20mg/m<sup>2</sup> dag 1,2 i syklus 1
- Karfilzomib 27mg/m<sup>2</sup> dag 8,9,15,16 i syklus 1; dag 1,2,8,9,15,16 fra syklus 2-8
- Karfilzomib 27mg/m<sup>2</sup> dag 1,2,15,16 fra syklus 9
- Dexametason 20mg dag 1,2,8,9,15,16,22,23 syklus 1-8
- Dexametason 20mg dag 1,2,15,16 fra syklus 9

#### DKd

- 28-dagerssykluser
- Daratumumab som i monoterapi
- Karfilzomib 20mg/m<sup>2</sup> dag 1 i syklus 1
- Karfilzomib 70mg/m<sup>2</sup> dag 8,15 i syklus 1 og dag 1,8,15 fra syklus 2
- Dexametason 40mg ukentlig

### 1.6 Tromboseprofylakse

- **Tromboseprofylakse ved thalidomid, lenalidomid og pomalidomid: Acetylsalicylsyre 75 mg.** Hvis pasienten har  $\geq 2$  risikofaktorer eller hvis medikamentene kombineres med antracyklin, bør warfarin eller lavmolekylært heparin (enoxaparin 40 mg eller ekvivalent) brukes. DOAC kan også brukes.

### 1.7 Veiledende dosejusteringer ved benmargs- og nyresvikt

Pegylert G-CSF bør alltid prøves for å opprettholde doseintensitet.

*Melfalan og cyklofosamid ved benmargssvikt*

**Nadirverdier** (3 uker etter kur):

Neutrofile  $< 0,5 \times 10^9/l$  eller trombocytter  $< 50 \times 10^9/l$ : Neste dose reduseres med 25 %.

Neutrofile  $> 2 \times 10^9/l$  og trombocytter  $> 120 \times 10^9/l$ : Neste dose økes med 25 %.

**Før oppstart neste syklus:**

Neutrofile  $< 1,5 \times 10^9/l$  og trombocytter  $< 100 \times 10^9/l$ :

Behandlingen utsettes en uke. G-CSF bør iverksettes.

Se Felleskatalog for andre medikamenter.

*Ved nyresvikt*

Melfalan 25-50 % reduksjon ved GFR 30-50 ml/min, 50-75 % reduksjon ved eGFR < 30 ml/min.

Cyklofosamid upresis rapportering i litteratur, 25-50 % reduksjon er anbefalt ved 25-75 % reduksjon av clearance.

Thalidomid, bortezomib, bendamustin, carfilzomib, daratumumab og

pomalidomid kan gis i full dose ved nyresvikt, men det er mindre erfaring ved alvorlig nyresvikt (GFR<10 ml/min).  
Revlimid kan startes i 15 mg ved eGFR <30ml/min, men man må følge celletall og kreatinin ukentlig i startfasen.

## 1.8 Strålebehandling

Myelomatose er vanligvis en strålefølsom 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 kjemoterapi gis først. Inntrykket er at de nye medikamentene i større grad kan gis samtidig med stråling selv om dette ikke er systematisk testet ut.

### **Kan strålebehandling og kjemoterapi gis samtidig?**

For eldre medikamenter (alkylerende agens, antracykliner, cisplatin) er det nødvendig å ha minst 4 ukers intervall mellom kjemoterapi og strålebehandling. Dokumentasjon mangler for de nye medikamentene, men erfaringen er at dette kan gis samtidig. Vi mener derfor at dette kan prøves hvis det ansees tidsmessig nødvendig.

### **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.

## 1.9 Kirurgisk behandling

Kirurgisk behandling av myelomatosepasienter er aktuelt ved fraktur, truende fraktur og sammenfall i columna med truende tverrsnittlesjon. Det er ingen kontrollerte randomiserte kliniske studier angående kirurgisk behandling av skjelettmetastaser. 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.

## 1.10 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 akutsituasjon. Slike manifestasjoner skyldes osteolytiske destruksjoner med sammenfall av vertebrae eller en bløtdelstumor som komprimerer medulla.

Tverrsnittslesjon skal mistenkes ved:

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

Funn ved klinisk undersøkelse: Slapp analsinker, 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 40mg 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 fortykning av corticalis 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 rimelig å strålebehandle frakturer som ikke opereres.

### *Andre romopplyllende 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.

#### **1.10.1 Solitært plasmacytom i ben.**

Solitære plasmacytomer utgjør 5 % av alle plasmacelletumores. 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. Det viktigste er å identifisere eventuelle andre plasmacytomer da tilstanden fortsatt er potensielt kurativ. Pasientene kan ha M-komponent av varierende størrelse, og denne kan skyldes plasmacytomet, særlig hvis den blir borte etter stråling. Avgrensingen mot systemisk sykdom er usikker og 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.

#### **1.10.2 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.

#### **1.10.3 Anbefalinger plasmacytomer (i ben eller ekstramedullært)**

**Diagnostikk:** vanlig myelomatoseutredning pluss MR av columna og bekken for å påvise eventuelle andre lesjoner.

**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.h.j., evt CT myelografi dersom kontraindikasjon mot MR.

**Behandling:** Dexametason 40 mg x1 startes umiddelbart.

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

## 1.11 Profylaktisk behandling

### 1.11.1 *Bisfosfonater*

I 2010 ble det blitt lagt frem en stor studie med sammenligning av zoledronat og clodronat hvor zoledronat gir mindre skjelettskade og økt totaloverlevelse. Også pasienter uten skjelettskade ved diagnostidspunkt hadde effekt.

Bisfosfonatassosiert osteonekrose i kjeven kan sees etter langvarig behandling med Pamidronat (12-24 mnd) og Zoledronat (>9 mnd). Pasienter bør vurderes av tannlege før oppstart av bisfosfonat.

- **Anbefaling profylaktisk behandling med bisfosfonater**

**Zoledronat 4 mg iv. over 15 min hver 4. uke. Behandlingstid 2 år.**

Ved behandlingstrengende tilbakefall med aktiv skjelettsykdom startes behandling på nytt, men kan begrenses til ett års behandling. Bisfosfonater anbefales ikke hvis GFR<30 ml/min. Denosumab kan brukes i denne situasjonen, men man må være obs på potensiell hypokalsemi. Ved avslutning av denosumab vil det ofte være en akselerert bendestruksjon med påfølgende hypercalcemi.

### 1.11.2 *Anbefaling infeksjonsprofylakse*

- **Ved kombinasjonen hypogammaglobulinemi og residiverende, alvorlige infeksjoner med kapselkledde bakterier anbefales substitusjon med immunglobulin. Det brukes forskjellige preparater i forskjellige helseforetak, se egne instruksjoner for dosering. Behandlingen avsluttes hvis infeksjonstendensen ikke bedres.**
- **Anbefaling Herpes Zoster profylakse ved proteasomhemmer, CD-38 antistoff og 6 måneder etter HMAS. Valtrex 250 mg x 2 po, avsluttes 1-2 uker etter proteasomhemmer, og 4 uker etter CD-38-antistoff.**
- **Anemi**  
Etter at de opprinnelige effektstudiene ble publisert, har det blitt rapportert økt forekomst av trombose og dødelighet ved bruk av erytropoiesestimulerende medikamenter (ESA). Ved symptomgivende anemi som ikke responderer på myelomatosebehandling kan ESA likevel prøves.

## 1.12 Behandling av hypercalcemi

**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 Legemiddelhandbok, effekt etter 1-2 døgn og max effekt etter 3-7 døgn.**

**Steroider som ved myelomatosebehandling, effekt innen 3-4 dager**

**Myelomatosebehandling startes raskt.**

**Iv Calcitonin hvis rask reduksjon av Ca ønskes, må gjentas pga kort**



halveringstid.

### 1.13 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. Kan forlenges til 2-3 sykluser ved vedlikeholdsbehandling i førstelinje. Pasienten følges med samme blod- og urinprøver som ved diagnose, bortsett fra b2-mikroglobulin.

Pasienter med non-sekretorisk sykdom må følges med benmarg og PET-undersøkelser.

#### *Billedfremstilling*

Det bør alltid gjøres lavdose CT ved behandlingsstart, for å kunne påvise progresjon ved bilder tatt ved klinisk indikasjon. For øvrig tas bilder bare ved klinisk indikasjon

#### 1.13.1

#### **Responskriterier**

Kommentert [FS16]: Kumar Lancet Oncology 2016

Responskriterier er utviklet for bruk i studier og for sammenligning mellom forskjellige institusjoner, men er også nyttige ved oppfølging i rutinepraksis. Minor respons (MR, >25% reduksjon av M-protein) brukes bare ved tilbakefall. Skillet mellom CR og sCR har bare betydning i studier og systematisk oppfølging.

For å kunne evaluere respons kreves det at det er målbar sykdom i den kategorien prøver man evaluerer. Denne grensen er 10g/l for s-m-komponent, 200mg/døgn for u-m-komponent i døgnurin, og 100mg/l for involvert lettjede. Lettkjedemåling kan bare brukes hvis det ikke er målbar sykdom for s-m-komponent eller u-m-komponent. Hvis det ikke er gjort døgnurin, er det mest praktiske å vurdere denne som «ikke målbar».

#### **Definisjon av responskategorier**

<b>Respons kategori</b>	<b>Definisjon av responskategori</b>
MRD negativ	MRD negativitet målt ved flowcytometri (EuroFlow) eller next generation sequencing (NGS)
s (stringent) CR	CR, i tillegg normal S-FLC ratio og ingen klonale plasmaceller i benmarg ved immunhistokjemi (biopsi) eller immunfluorescens (flow)
CR (complete response)	M-komponent 0, negativ immunfiksasjon på serum og urinelektroforese, regress av bløtdelsplasmacytomer, ≤ 5 % plasmaceller i benmarg. Hvis pasienten følges med lettjedemålinger: normal lettjederatio.
VGPR (very good partial response)	≥ 90 % reduksjon av serum M-komponent og urin M-komponent < 100mg/ 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 lettjeder (dFLC) >90%.

PR (partial response)	<p>≥ 50 % reduksjon av serum M-komponent og reduksjon av 24 timers urin M-komponent med ≥ 90 % eller &lt; 200 mg/24 timer.</p> <p>Hvis ikke målbar M komponent i serum eller urin, reduksjon av dFLC &gt;90%.</p> <p>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 %.</p> <p>Ekstramedullære plasmacytomer skal reduseres ≥ 50 % i størrelse</p>
SD (stable disease)	Tilfredsstillende ikke kriterier for sCR, CR, VGPR, PR eller PD
PD (progressive disease)	<p>Stigning av M-komponent på ≥ 25 % fra baseline (men minst 5g/l) og/eller urin M-komponent (minst ≥ 200mg/24timer).</p> <p>Hos pasienter uten målbar M komponent i serum eller urin: ≥ 25 % stigning av dFLC (absolutt stigning skal være &gt; 100mg/L).</p> <p>≥ 25 % økning av prosentandel plasmaceller i benmarg (men skal være minst 10 %)</p> <p>Utvikling av nye CRAB kriterier, se 8.1</p>

#### 1.14 «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 10x bedre. Myelomatose har flere fasetter og vokser også som plasmacytomer. PET-CT og MR kan oppdage små 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. Per i dag er det uklart hvorledes MRD-analyser bør brukes i praksis. Vi anser MRD ved flow, sekvensering eller PET-CT som et relevant endepunkt i kliniske studier. I vanlig klinisk praksis utenom studier er det imidlertid fullgodt å bruke de tradisjonelle responskriteriene. Det kan også være aktuelt for kvalitetssikring lokalt.

