

## Moederprotocol Research

### HOVON 140, GIVE (Obinatuzumab, Venetoclax, Ibrutinib)

Dit moederprotocol betreft de uitwerking van alléén de GIVE kuren.

Chornische lymfatische Leukemie( CLL) zonder del( 17p) of TP53 mutatie - hematologie

**Eudract-nr:** 2015-004936-36

#### **Indicatie:**

Een fase 3 multicenter, gerandomiseerd, prospectief, open-label onderzoek met standaard chemo-immunotherapie (FCR/BR) versus Rituximab plus Venetoclax (RVE) versus Obinutuzumab (GA101) plus Venetoclax (GVE) versus Obinutuzumab plus Ibrutinib plus Venetoclax (GIVE) patiënten met voorheen onbehandelde Chronische Lymfatische Leukemie (CLL) zonder del(17p) of TP53 mutatie.

#### **Contra-indicaties:**

Voor in-exclusiecriteria, zie H 140 protocol

#### **Opzet van de kuur / informatie over de kuur:**

Dit onderzoek vergelijkt de effectiviteit en bijwerkingen van de standaard behandeling bestaande uit chemotherapie plus immunotherapie (rituximab) met 3 verschillende behandelingen zonder chemotherapie:

#### Standaard behandeling met chemotherapie en rituximab:

Patiënten **≤ 65 jaar** ontvangen 6 cycli Fludarabine , Cyclofosamide en Rituximab(allen IV).

Patiënten **≥ 65 jaar** ontvangen 6 cycli Bendamustine en Rituximab (rituximab)(allen IV)

#### Behandelingen zonder chemotherapie:

- 1) rituximab (iv) plus venetoclax; (oraal) 12 cycli , eerste kuur klinisch, hierna poliklinisch
- 2) obinutuzumab (iv) plus venetoclax (oraal) 12 cycli, eerste kuur klinisch, hierna poliklinisch
- 3) obinutuzumab (iv) plus ibrutinib(oraal) plus venetoclax (oraal) minimaal 12 cycli, max tot MRD- of 36 maanden, eerste kuur klinisch , hierna poliklinisch

Elke cyclus gedurende 28 dagen.

Binnen het AMC gelden de volgende afspraken:

Bij elke eerste ophoging van venetoclax is de opnameduur i.p. 2 dagen. Opname tijd 9.30 uur.

Bij patiënten met High risk tumor lysis syndroom(TLS) is de opnameduur i.p. 3 dagen vanwege het geven van pré hydratatie 2 liter/ 10 uur dag voor de eerste toediening venetoclax 20 mg en 50 mg. Opnametijd tussen 15 uur-16 uur.

Wanneer er pré hydratatie 4 liter/ 24 uur wordt afgesproken, is de opnametijd 9.30 uur

#### **Moment van tumorevaluatie**

MRD negativiteit (d.w.z. < 10<sup>-4</sup>) in perifeer bloed en bevestigd door een beenmergaspiraats 2 maanden later door twee opeenvolgende perifeer bloedmonsters (cyclus 9/12 of 12/15; alle andere patiënten behandeling blijft) of 36 maanden van behandeling worden bereikt of begin van de nieuwe anti-CLL therapie of progressie van CLL of onaanvaardbaar toxiciteit, wat zich het eerst voordoet.

**Kuurvoorwaarden voor start behandeling/ dosis reductie schema:**

Zie voor uitgebreide informatie omtrent dosisaanpassingen bij hematologische en niet-hematologische toxiciteit Protocol Hovon 140.

In geval van obese patienten wordt een max van  $2,3m^2$  aangehouden. Voor rituximab mag niet worden afgekap.

In geval van toxiciteit geldt:

- De dosering van de standaard chemo (fludarabine, cyclofosfamide/ bendamustine) mag gereduceerd worden naar 75% en 50% van de normale dosering.
- De dosering van rituximab en obinutuzumab mag niet worden gereduceerd.

**Lab en aanvullende onderzoeken tijdens behandeling:**

Zie studieprotocol: dit wordt voorbereid door trialbureau (tevens lokaal en studie lab).

Studie coördinator trialburo AMC: S.Klein

**Bijzonderheden:**

Medicatie in onderzoek: obinutuzumab, venetoclax, ibrutinib  
Standaard behandeling: fludarabine, cyclofosfamide, bendamustine, rituximab

First patient in (FPI): Q3/2016

Last patient in (LPI): Q2/2019 , inclusieperiode is tot Q2/2019

**Venetoclax:** Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening. Afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling. *All patients receiving the venetoclax dose at home will have a mandatory pre-dose laboratory assessment within 24 hours prior to dosing (results must be reviewed prior to dosing) and an additional laboratory assessment up to 2 hours after intake .*

**Profylaxe van pneumocystis jirovecii**-longontsteking wordt aangeraden tot tenminste MO15, b.v. met co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol 80 / 400mg of 160/800 mg, ofwel 1 tablet 3 x / week [ma/wo/Fr, 1-0-0] of 2 tabletten 2 x / week [ma/do, 2-0-0] of volgens lokaal beleid). In het geval van beenmerg insufficiëntie als gevolg van eerdere chemotherapie of andere myelotoxicity, moet profylactische gebruik van een aërosol formulering van pentamidine (inhalatie door vernevelaar eens maandelijks) in plaats van cotrimoxazole worden overwogen.

**Antivirale en antischimmel profylaxe** kan worden gegeven, met name bij patiënten met een geschiedenis van vorige HSV wordt infectie profylaxe met valaciclovir aanbevolen.

**(Internet) Link:**

- Cytostatica calamiteiten (crash kaart)
- Kwadraet AMC
- Kwaliteitsnet VUmc

**Synoniemen:**

HOVON 140, GAIA, CLL-13, Fludarabine, Cyclofosfamide, Bendamustine, Rituximab, Obinatuzumab, Venetoclax, Ibrutinib, Chronische lymfatische Leukemie( CLL)

et  
o  
Z  
c:  
ftl 8,0  
c: ftl 0  
cu en<  
m 0:  
ii)

● ● ● ● ● ●

1 1 1 1 1 1

■ ■ ■  
■ ■ ■

x x x x x x

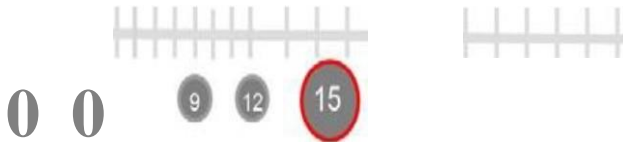
x x x x x x

Rituximab 375 (500) mg/m<sup>2</sup> iv c 1-6 (before chemo)  
Fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> iv c 1-6 d 1-3  
cyclophosphamide 250 mg/m<sup>2</sup> iv c 1-6 d 1-3  
(or) Bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> c 1-6 d 1 2

Rituximab 375 (500) mg/m<sup>2</sup> iv (c1-6, d1)  
Venetoclax c1 d22 - c12 d28 400 mg po daily (ramp-up)

Obinutuzumab 1000 mg iv (c1 d1(2)/8/15, c2-6 d1)  
Venetoclax c1 d22 - c12 d28 400 mg po daily (ramp-up)

Obinutuzumab 1000 mg iv (c1 d1(2)/8/15, c2-6 d1)  
brutinib d 1-MRD-/PD420 mg po daily for up to 36  
month until MRD negativity is achieved,  
Venetoclax c1 d22 - c12 d28 400 mg po daily (ramp-up)



### evaluation of MRD

## Aandachtspunten

### Obinutuzumab :

- Tijdens de eerste infusie, overwegen stop antihypertensieve medicatie 12 uur voorafgaande en tot één uur na de infusie van obinutuzumab.
- adequate hydration (e.g. intravenous administration of 1000-4000 ml NaCl 0.9% starting 12 - 48 hours before treatment)
- \*\* Prednisolon alleen bij proefdosise en eerste infusie 100mg; daarna afhankelijk van bijwerkingen en volgens lokaal protocol: 25 mg op dag 8 en 15. Patiënten met een graad  $\geq 1$  infusie reactie krijgen bij vervolgoedieningen obinutuzumab ook clemastine toegediend. Patiënten met een graad 3 infusie reactie krijgen bij vervolgoedieningen ook prednisolon toegediend.
- Patiënten die cardiaal belast zijn moeten nauwlettend worden gevolgd en hydratatie van deze patiënten moet worden uitgevoerd met de nodige voorzichtigheid om overvulling te voorkomen

### Venetoclax:

- Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening. Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling.
- # Allopurinol start 72 uur voor infusie venetoclax en continued through the ramp-up phase  
Wanneer overwogen wordt om rasburicase te geven , wordt llopurinol op die dagen niet geven.
- venetoclax tabletten geheel innemen, 30 minuten **na** ontbijt met 250 ml water  
Wanneer de patient over geeft binnen 15 minuten na inname en alle tabletten zijn intact, dan mag de dosering nogmaals ingenomen worden. In andere gevallen dient de dosering te worden over geslagen.  
Wanneer een dosering vergeten wordt, dan mag er binnen 8 uur na de aangegeven tijd de dosering ingenomen worden met voedsel. De volgende dag dienen patiënten zich weer aan het oorspronkelijke schema te houden.

### Ibrutinib:

- 7 dagen voor aanvang en tijdens de behandeling met ibrutinib continu antistollingsmiddel met fennoprocoumon, acenocoumarol of elke andere vitamine-K antagonist is verboden.(of gecontra-indiceerd).
- Ibrutinib zal worden ingenomen (in de ochtend ten minste 30 minuten **voor** het ontbijt)  
Vermijd gebruik van levensmiddelen of dranken met grapefruit of Sevilla sinaasappelen, deze middelen bevatten bepaalde ingrediënten die een remmende werking van de activiteit van CYP450 3A4/5 isoenzyme hebben. Waardoor de activiteit van ibrutinib vergroot wordt. De capsules in zijn geheel innemen met 240 ml water. De capsule niet open breken of oplossen met water. Op dagen van toediening van zowel ibrutinib als venetoclax, zal ibrutinib genomen worden voor het ontbijt, venetoclax na het ontbijt. Hierna eventueel gevolgd door de intraveneuze toediening van obinutuzumab. Als een dosis wordt gemist, kan het worden ingenomen tot 6 uur na de geplande tijd met een terugkeer naar het normale schema de volgende dag. Bij meer dan 6 uur, moet de dosis worden overgeslagen en de behandeling blijft op het geplande tijdstip de volgende dag.

|

## Obinutuzumab + ibrutinib+ venetoclax (GIVe) KUUR I

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<b>Chemotherapie / immunotherapie</b>																														
Obinutuzumab <b>proefdosis</b>	1x dd 100 mg	Intraveneus																												
Obinutuzumab* <b>alleen bij geen allergische reactie proefdosis, anders op dag 2</b>	1x dd 900 mg	Intraveneus																												
Obinutuzumab	1x dd 1000 mg	Intraveneus																												
Ibrutinib	1x dd 420 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 20 mg ( 2 tabl.à 10 mg)	Oraal																												
<b>Ondersteunende medicatie</b>																														
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Paracetamol	1000 mg	Oraal		evt																										
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Clemastine	2 mg	Intraveneus		evt																										
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Prednisolon**	Volgens lokaal protocol	Intraveneus		evt																										
Allopurinol#	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase#	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
<b>Anti – Emetica</b>	matig emetogeen																													
<b>Anti – Emetica thuis</b>	matig emetogeen																													

Zie pagina 4 voor aandachtspunten kuur !

## Obinutuzumab + ibrutinib+ venetoclax (GIVe) KUUR 2

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<b>Chemotherapie / immunotherapie</b>																														
Obinutuzumab*	1x dd 1000 mg	Intraveneus																												
Ibrutinib****	1x dd 420 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 50 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 100 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 200 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 400 mg	Oraal																												
<b>Ondersteunende medicatie</b>																														
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Paracetamol	1000 mg	Oraal																												
Prwmedicatie Toediening Obinutuzumab • Clemastine	2 mg	Intraveneus	zn																											
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Prednisolon**	Volgens lokaal protocol	Intraveneus	zn																											
Allopurinol #	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase#	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
<b>Anti – Emetica</b>	matig emetogeen																													
<b>Anti – Emetica thuis</b>	matig emetogeen																													

Zie pagina 4 voor aandachtspunten kuur !

## Obinutuzumab + ibrutinib+ venetoclax (GIVe) KUUR 3 t/m 6

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
Chemotherapie / immunotherapie			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Obinutuzumab*	1x dd 1000 mg	Intraveneus																												
Ibrutinib	1x dd 420 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 400 mg	Oraal																												
Ondersteunende medicatie																														
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Paracetamol	1000 mg	Oraal																												
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Clemastine	2 mg	Intraveneus	zn																											
Premedicatie Toediening Obinutuzumab • Prednisolon**	Volgens lokaal protocol	Intraveneus	zn																											
Allopurinol#	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase#	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
<b>Anti – Emetica</b>	matig emetogeen																													
<b>Anti – Emetica thuis</b>	matig emetogeen																													

Zie pagina 4 voor aandachtspunten kuur !

### ibrutinib+ venetoclax (GIVe) KUUR 7 t/m 12

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<b>Chemotherapie / immunotherapie</b>																														
Ibrutinib	1x dd 420 mg	Oraal																												
Venetoclax	1x dd 400 mg	Oraal																												
<b>Ondersteunende medicatie</b>																														
Allopurinol#	1 dd 300 mg	Oraal																												
Rasburicase#	1 dd 0,2 mg/kg	Intraveneus																												
Cotrimoxazol	1x dd 480 mg	Oraal																												
Valaciclovir op indicatie	2x dd 500 mg	Oraal																												
<b>Anti – Emetica</b>	matig emetogeen																													
<b>Anti – Emetica thuis</b>	matig emetogeen																													

Zie pagina 4 voor aandachtspunten kuur !

### Ibrutinib ( GIVE) KUUR 13 t/m 36

Medicatie	Dosering	Toediening	Dagen / dag cycli																											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
<b>Chemotherapie / immunotherapie</b>																														
Ibrutinib	1x dd 420 mg	Oraal																												

Zie pagina 4 voor aandachtspunten kuur !



**Medische instructies:**

- Voorschrijven kuur, inclusief premedicatie en eventuele ondersteunende medicatie.
- Vrijgeven kuur als patiënt aan de voorwaarden voldoet
- Bij ontslag recept anti emetica of evt. andere medicatie
- Controle poli en heropname plannen volgens protocol (kruisjestabel blz 26)
- Lab. (poli)
- Aanvullend:

**+ specifiek voor de kuur**

- Venetoclax, obinutuzumab en Bendamustine: Vanwege kans op tumorlysis syndroom moeten alle patiënten goed (oraal) gehydrateerd zijn voor de start
  - o Per os: 48 uur voor 1<sup>e</sup> toediening start orale hydratatie 2L/24 uur tot dag 3
  - o Voor start bendamustine check of vochtintake voldoende is geweest: anders uitstel kuur.
- Bij eerste kuur overwegen of er een indicatie bestaat voor tumorlysis profylaxe.  
[http://www2.hematologie-amc.nl/JHM-TLY-010\\_Tumorlysis](http://www2.hematologie-amc.nl/JHM-TLY-010_Tumorlysis)  
<http://www.hematologie.nl/klapper/index.html>
- I.v.m. kans op ernstige huidreacties bij combinatie Bendamustine en allopurinol (Stevens-Johnson syndroom), overwegen om rasburicase in plaats van allopurinol te geven bij een hoog risico op tumorlysis syndroom.
- Trombocytenconcentraten en erythrocytenconcentraten worden toegediend op geleide van de bloeduitslagen. In principe geen indicatie voor bestraalde bloedproducten, tenzij recent (<1 jaar) behandeld met fludarabine.

**Verpleegkundige instructies:**

- Patiënt informeren t.a.v. kuur (checklist), bijwerkingen en schema
- Controle vitale functies (Temp, RR, Pols evt. Saturatie)
- Lengte en gewicht meten
- Chemo-infuussysteem: 500 ml NaCl 0,65%
- Controleer voor de toediening of het infuus goed in het vat ligt.
- Controleer cytostatica aan het bed met patiënt.
- Bij ontslag:  
informatie en recept meegeven van anti-emetica en andere evt. medicatie en patiënt informeren wat te doen bij klachten en/of vragen.
- Heropname / vervolgspraak.

**Obinutuzumab** Premedicatie:

- Voor cyclus 1, dag 1: prednisolon 100 mg minimaal 60 minuten vooraf start obinutuzumab. Clemastine en paracetamol minimaal 30 minuten vooraf start obinutuzumab.
- Voor de volgende cycli wanneer er een reactie heeft plaats gevonden: Prednison minimaal 60 minuten, paracetamol en clemastine minimaal 30 minuten vooraf start obinutuzumab i.o.m. de arts.
- Noodsetklazetten.
- Aandachtspunten:
  - De patiënt moet goed gehydriseerd zijn,  $\geq 2$  liter, i.v.m. het risico op tumorlysis syndroom bij kuur obinutuzumab en de kuur obinutuzumab + venetoclax.
  - Er mag geen in-line filter gebruikt worden tijdens de toediening van obinutuzumab.
  - Obinutuzumab wordt toegediend via een pomp.
  - Obinutuzumab is niet verenigbaar met Glucose 5%.
  - Indien studie lab afname nodig is wordt het afgenomen uit de arm zonder infuus.
  - Alle stop en start tijden noteren en indien het infuus niet geheel is toegediend, hoeveelheid restant meten en noteren.
- Bij reactie:
  - Infuusstopzetten.
  - Dien zo nodig medicatie toe in overleg met de arts.
  - Bij het afnemen van symptomen wordt het infuus in overleg met de arts hervat; de snelheid van toediening wordt dan gehalveerd (de stand van de pomp wordt minimaal gehalveerd t.o.v. de snelheid van toediening waarbij de reactie heeft plaats gevonden)
  - Indien symptomen niet afnemen, overleg met de arts en stop infuus.
  - Alle stop en start tijden noteren.
- Nazorg:
  - Tijdens cyclus 1, dag 1: Na het inlopen van de obinutuzumab blijft het infuus in plaats tot minimaal 2 uur ingeval van een reactie op obinutuzumab.
  - Tijdens cyclus 1, dag 2, dag 8 en dag 15: Na het inlopen van de obinutuzumab blijft het infuus in plaats tot minimaal 1 uur ingeval van een reactie op obinutuzumab.
  - Na cyclus 1 en als er geen reactie heeft plaats gevonden mag het infuus verwijderd worden direct na inlopen van obinutuzumab, alleen wanneer er geen andere intraveneuse medicatie wordt gegeven

**Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:**

**Venetoclax:** neutropenie, trombopenie, anemie, koorts, infecties, diarree

**Ibrutinib:** Beenmergdepressie, misselijkheid en braken, diarree, huiduitslag, koorts, spierpijn

**Literatuur / referentie**

- Protocol CLL13-TRIAL OF THE GCLLSG IN COOPERATION WITH HOVON, NORDIC CLLSTUDY GROUP AND SAKK (THE GA101 IBRUTINIB ABT101 (GAIA) TRIAL)  
ND
- PROTOCOL VERSION: 1.1 OF 2 AUGUST 2016
- PD DR. MED. BARBARA EICHHORST, COLOGNE UNIVERSITY HOSPITAL KERPENER STR. 62  
50924 COLOGNE, GERMANY
- Pharmacy manual

## Obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax ( GIVE) KUUR 1

Kuur I Dag I

**STAP 1** @ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

**inname Ibrutinib vóór het ontbijt en vóór infusie obinutuzumab!**

@ Ibrutinib	Dag 1 t/m dag 28	oraal	420 mg
-------------	------------------	-------	--------

Zie pagina 4 voor aandachtspunten medicatie

## STAP 2

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ Lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstr ucties
0:00		@		500 ml NaCl 0,65%		Spoellijn
	0:00			500 ml NaCl 0,9 %		Noodlijn
0:00		Prednisolon	100 mg	In 50 NaCl 0,9%	10 min	
0:10				NaCl 0,65%		spoelen
0:15		Clemastine	2 mg	Bolus	5 min	
		Paracetamol	1000 mg	Oraal		
0:20				NaCl 0,65 %		Spoelen
1:00		Obinutuzumab *	100 mg	Bij 100 ml NaCl 0,9%	Volgens toedienings schema 1	
5:00				NaCl 0,65%		Spoelen
5:30		Obinutuzumab*	900 mg	Bij 250 ml NaCl 0,9%	Volgens inloopschema 1 of Schema2	Alleen starten bij geen allergische reacties! Anders op dag 2 geven

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

Patiënten die cardiaal belast zijn moeten nauwlettend worden gevolgd en hydratatie van deze patiënten moet worden uitgevoerd met de nodige voorzichtigheid om overvulling te voorkomen.

**Toedieningsschema proefdosis obinutuzumab zie volgende bladzijde**

## Toedieningsschema proefdosis 100 mg obinutuzumab

### 1<sup>e</sup> toediening of indien er bij eerdere toedieningen een reactie is opgetreden

Tijdsduur:	
1:00 -	100 ml NaCl 0,9% + 100 mg obinutuzumab
	Eerst toedieningssysteem vullen volgens *
	Schema:
1:00 – 1:30	15,5 ml/ uur
1:30 – 2:00	31 ml/ uur
2:00 – 2:30	46,5 ml/ uur
2:30 – 3:00	62 ml/ uur
3:00 – 3:30	77,5 ml/ uur
3:30 – 4:00	93 ml/ uur
4:00 – 4:30	108,5 ml/ uur
4:30 –	124 ml/ uur
	Hierna niet verder ophogen.

\*Het toedieningssysteem is nog gevuld met NaCl 0,9%. In een infuus systeem kan 25-30 ml. Om het toedieningssysteem te vullen met obinutuzumab eerst de volgende handelingen:

- NaCl stop, obinutuzumab open.
- Te infunderen volume instellen op 25 ml, pompstand 500 ml / uur.
- Als na 3 minuten het pomp alarm afgaat is het toedieningssysteem gevuld met de medicatie.
- Hierna kan het schema zoals hierboven vermeld staat gehanteerd worden.

## Toedieningsschema 900 mg of 1000 mg obinutuzumab

### 2<sup>e</sup> toediening bij GEEN allergische reactie proefdosis

Tijdsduur:	
1:00 -	250 ml NaCl 0,9% + 900 mg obinutuzumab
	Eerst toedieningssysteem vullen volgens *
	Schema:
1:00 - 1:30	31 ml / uur
1:30 - 2:00	62 ml / uur
2:00 - 2:30	93 ml / uur
2:30 -	124 ml / uur
	Hierna niet meer ophogen

\* Het toedieningssysteem is nog gevuld met NaCl 0,9%. In een infuus systeem kan 25-30 ml. Om het toedieningssysteem te vullen met obinutuzumab eerst de volgende handelingen:

- NaCl stop, obinutuzumab open.
- Te infunderen volume instellen op 25 ml, pompstand 500 ml / uur.
- Als na 3 minuten het pomp alarm afgaat is het toedieningssysteem gevuld met de medicatie.
- Hierna kan het schema zoals hierboven vermeld staat gehanteerd worden.

## Obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax ( GIVe) KUUR 1 Dag 2 **Alléén bij ernstige reacties dag 1**

Kuur I      Dag 2 Inname ibrutinib vóór het ontbijt en vóór infusie obinutuzumab

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ Lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderhed en/ toedieningsi Spoellijn
0:00		@		500 ml NaCl 0,65%		
	0:00			500 ml NaCl 0,9 %		Noodlijn
0:00		Prednisolon	100 mg	In 50 NaCl 0,9%	10 min	
0:10				NaCl 0,65%		spoelen
0:15		Clemastine	2 mg	Bolus	5 min	
		Paracetamol	1000 mg	Oraal		
0:20				NaCl 0,65 %		Spoelen
4:00		Obinutuzumab*	900 mg	Bij 250 ml NaCl 0,9%	<b>Volgens inloopschema 1</b>	
.....				NaCl 0,65%		Spoelen/ waak

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

\*\* Obinutuzumab: Patiënten die cardiaal belast zijn moeten nauwlettend worden gevolgd en hydratatie van deze patiënten moet worden uitgevoerd met de nodige voorzichtigheid om overvulling te voorkomen.

**Obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax ( GIVE) KUUR 1 DAG 8 en Dag 15**  
 Kuur I Dag 8 en dag 15

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje

**STAP 1 inname Ibrutinib vóór het ontbijt en vóór infusie obinutuzumab!**

@	Ibrutinib	Dag 1 t/m dag 28	oraal	420 mg
---	-----------	------------------	-------	--------

Zie pagina 4 voor aandachtspunten medicatie

**STAP 2**

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ Lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstru cties
0:00		@		500 ml NaCl 0,65%		Spoellijn
	0:00			500 ml NaCl 0,9 %		Noodlijn
0:00		Prednisolon	.... mg	In 50 NaCl 0,9%	10 min	Afhankelijk van bijwerkingen en lokaal beleid
0:10		Clemastine	2 mg	Bolus	5 min	
		Paracetamol	1000 mg	Oraal		
0:15				NaCl 0,65 %		Spoelen
1:00		Obinutuzumab*	1000 mg	Bij 250 ml NaCl 0,9%	Volgens 1e of 2e toedieningssche ma	
.....				NaCl 0,65%		Spoelen/waak

Patiënten die cardiaal belast zijn moeten nauwlettend worden gevolgd en hydratatie van deze patiënten moet worden uitgevoerd met de nodige voorzichtigheid om overvulling te voorkomen.

## **obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax (GIVe) KUUR 1**

**Kuur I Dag 22 t/m dag 28**

**@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!**

**Dag 22:** Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) = pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening.

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling

**Inname:**

**Ibrutinib vóór het ontbijt**

**Venetoclax na het ontbijt tabletten geheel innemen, 30 minuten na ontbijt met 250 ml water**

<b>Ibrutinib ***</b>	<b>Dag 1 t/m dag 28</b>	<b>oraal</b>	<b>420 mg</b>
<b>Venetoclax @</b>	<b>Dag 22 t/m dag 28</b>	<b>oraal</b>	<b>20 mg ( 2 tabletten à 10 mg)</b>

Zie pagina 4 voor aandachtspunten medicatie

## Obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax ( GiVe) KUUR 2

Kuur 2 Dag 1

### Stap 1

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

Dag 1, dag 8, dag 15 en dag 22: Laboratorium evaluaties zijn vereist op de eerste dag van elke dosis niveau (dat wil zeggen 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 400 mg venetoclax) = pre dosis evenals 6-8 en 24 uur na toediening.

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling

Inname:

Ibrutinib vóór het ontbijt

Venetoclax na het ontbijt tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water, beide vóór infusie obinutuzumab!

Ibrutinib ***	Dag 1 t/m dag 28	Oraal	420 mg
Venetoclax @	Dag 1	oraal	50 mg ( 1 tablet à 50 mg)
Venetoclax @	Dag 1 t/m dag 7	oraal	50 mg ( 1 tablet à 50 mg)
Venetoclax @	Dag 8 t/m dag 14	Oraal	100 mg ( 1 tablet à 100 mg)
Venetoclax @	Dag 15 t/m dag 21	Oraal	200 mg ( 2 tabletten à 100 mg)
Venetoclax @	Dag 22 t/m dag 28	Oraal	400 mg ( 4 tabletten à 100 mg)

Zie pagina 4 voor aandachtspunten medicatie

STAP 2 zie volgende bladzijde



## Obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax ( GiVe) KUUR 2

Kuur 2 Dag 1

### STAP 2

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ Lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstru cties
0:00				500 ml NaCl 0,65%		Spoellijn
	0:00			500 ml NaCl 0,9 %		Noodlijn
0:00		Prednisolon	..... mg	In 50 NaCl 0,9%	10 min	Afhankelijk van bijwerkingen en lokaal beleid
0:10		Clemastine	2 mg	Bolus	5 min	
		Paracetamol	1000 mg	Oraal		
0:15				NaCl 0,65 %		Spoelen
1:00		Obinutuzumab*	1000 mg	Bij 250 ml NaCl 0,9%	Volgens 1e of 2e toedieningsschema	
.....				NaCl 0,65%		Spoelen/ waak

## Obinutuzumab + ibrutinib + venetoclax ( GIVe) KUUR 3 t/m 6

Kuur 3 t/m 6      Dag 1

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, voor AMC zie trialmapje!

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling

Inname:

**Ibrutinib vóór het ontbijt**

**Venetoclax na het ontbijt tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water, beide vóór infusie obinutuzumab!**

@ Ibrutinib	Dag 1 t/m dag 28	Oraal	420 mg
@ Venetoclax	Dag 1 t/m dag 28	oraal	400 mg ( 4 tablet à 100 mg)

Zie pagina 4 voor aandachtspunten medicatie

### STAP 2

Starttijd						
Lijn/ lumen 1	Lijn/ Lumen 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstruc ties
0:00				500 ml NaCl 0,65%		Spoellijn
	0:00			500 ml NaCl 0,9 %		Noodlijn
0:00		Prednisolon	....mg	In 50 NaCl 0,9%	10 min	Afhankelijk van bijwerkingen en lokaal beleid
0:10		Clemastine	2 mg	Bolus	5 min	zodig
		Paracetamol	1000 mg	Oraal		
0:15				NaCl 0,65 %		Spoelen
1:00		Obinutuzumab*	1000 mg	Bij 250 ml NaCl 0,9%	Volgens 1e of 2e toedieningsschema	
.....				NaCl 0,65%		Spoelen/ waak

## **ibrutinib + venetoclax ( GIVe) KUUR 7 t/m 12**

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, zie trialmapje!

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling

Inname:

**Ibrutinib vóór het ontbijt**

**Venetoclax na het ontbijt tabletten geheel innemen, binnen 30 minuten na ontbijt met 250 ml water.**

@ Ibrutinib	Dag 1 t/m dag 28	Oraal	420 mg
@ Venetoclax	Dag 1 t/m dag 28	oraal	400 mg ( 4 tablet à 100 mg)

Zie pagina 4 voor aandachtspunten medicatie

## **ibrutinib + venetoclax ( GIVe) KUUR 13 t/m 36**

@ ook eventuele bloedafname en/of onderzoeken volgens de studie, zie trialmapje!

Reeds bestaande elektrolyt afwijkingen moeten worden gecorrigeerd voor start van de behandeling

**inname ibrutinib vóór het ontbijt**

@ Ibrutinib	Dag 1 t/m dag 28	Oraal	420 mg
-------------	------------------	-------	--------

Zie pagina 4 voor aandachtspunten medicatie