

Moederprotocol Research

HOVON 152 DA-EPOCH-R + onderhoud Nivolumab bij hooggradig B-cel lymfoom

Apotheeknaam: HOVON 152 DLBCL

Eudract-nr: 2017-003631-12

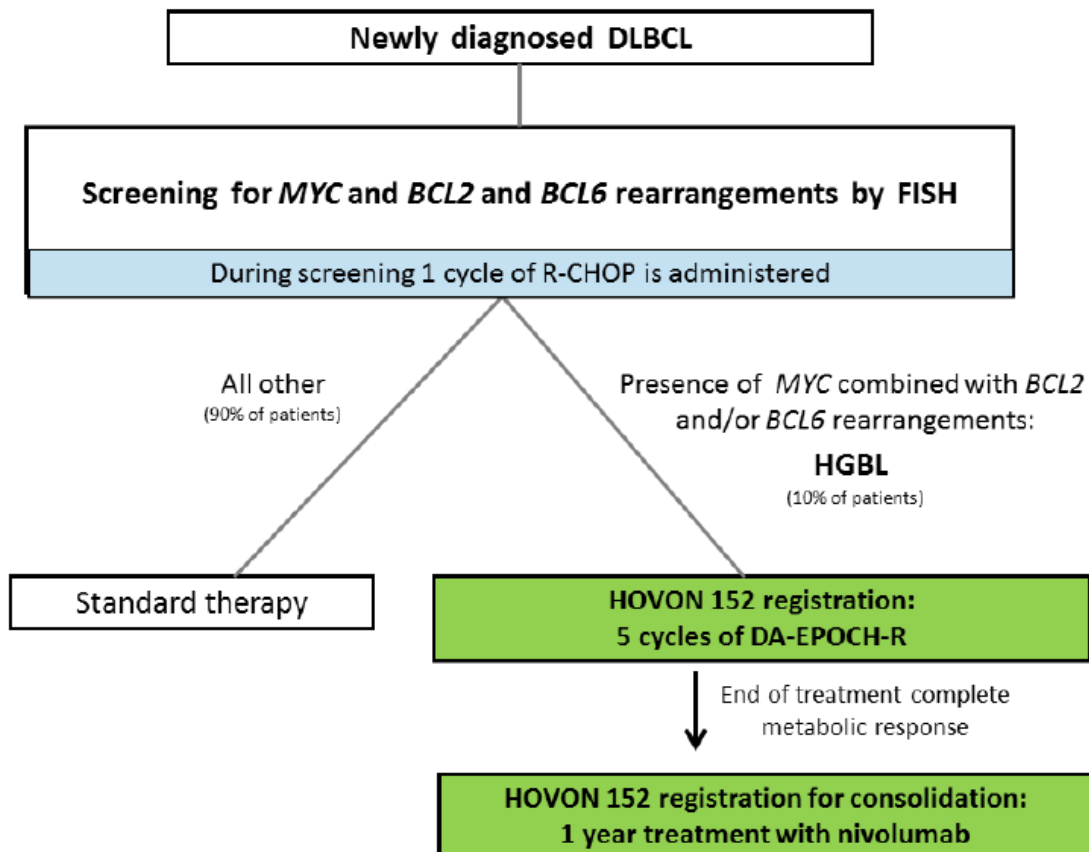
Indicatie:

Patiënten met een nieuw gediagnosticeerd hooggradig B-cel lymfoom (HGBL) met een herschikking van het MYC en BCL2 en/of BCL6 gen

Opzet van de kuur / informatie over de kuur:

Dit is een multicenter, niet-gerandomiseerde fase II studie. Alle patiënten die in aanmerking komen voor deze studie zullen worden geregistreerd tijdens of na de eerste -behandeling met R-CHOP, maar voor aanvang van de behandeling met DA-EPOCH-R en nivolumab behandeling. Tijdens de screenings periode op MYC, BCL2 en BCL6, zal er 1 cyclus R-CHOP gegeven worden. Als de aanwezigheid van MYC met BCL2 en of BCL6 aangetoond is, zal de patiënt geregistreerd worden voor deelname aan de HOVON 152 en zullen er 5 cycli DA-EPOCH-R gegeven worden. Aan patiënten met een complete metabole response (CMR) (op PET-CT scan) na DA-EPOCH-R zal Nivolumab gegeven worden elke 4 weken voor 1 jaar lang.

Patiënten starten met de DA-EPOCH-R in dose level 1, voor elke volgende cyclus met DA-EPOCH-R is de dosering afhankelijk van de lab waarden (zie ook kuurvoorwaarden voor start behandeling). Nivolumab consolidatie start 2 weken na end of treatment en als de PET/CT scan CMR laat zien en de patiënt geregistreerd is voor de consolidatiefase. Nivolumab zal gegeven worden met een vaste dosis van 480 mg voor een periode van maximaal 1 jaar (13 cycli)



Bijzonderheden:

Zie voor in- en exclusiecriteria DA-EPOCH-R studieprotocol.

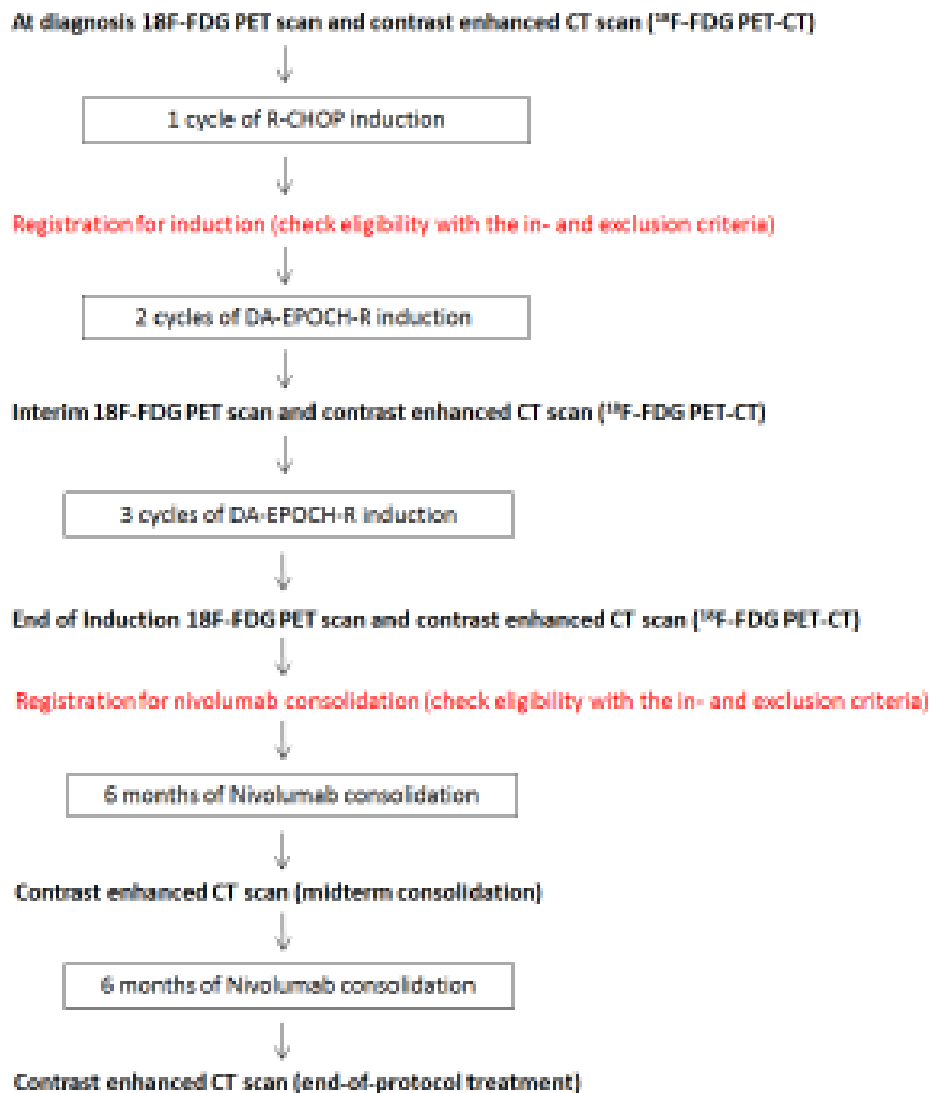
Zie voor in- en exclusiecriteria Nivolumab (consolidatiefase) studieprotocol.

(Internet) Link:

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

Synoniemen:

Hooggradig B cel lymfoom, DA-EPOCH-R , Hovon 152, nivolumab

Behandelschema:

Behandelschema:

Cyclus 1 R-CHOP zie voor toediening en behandelschema standaardprotocol R-CHOP 21.

Cyclus 2-6 DA-EPOCH-R (inductiefase, dose level 1)

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
Chemotherapie / immunotherapie																							
Rituximab*	375 mg/m2	intraveneus					*																
Rituximab*	1400 mg flat dose	subcutaan					*																
Etoposide	Start: 50 mg/m2/dag (zie verder Dosis escalatie/reductie schema)	Intraveneus (als continue infuus)																					
Doxorubicine	Start: 10 mg/m2 /dag (zie verder Dosis escalatie/reductie schema)	Intraveneus (als continue infuus)																					
Vincristine	0,4 mg/m2/dag	Intraveneus (als continue infuus)																					
Cyclofosfamide	Start: 750 mg/m2 (zie verder Dosis escalatie/reductie schema)	intraveneus																					
prednisolon	120 mg/m2 dag in 2 giften	oraal																					
Intrathecale medicatie																							
Methotrexaat of	15 mg	intrathecaal																					
Cytarabine**	70 mg																						
Dexamethason of	4 mg	intrathecaal																					
Prednisolon	25 mg																						
Premedicatie voor toediening Rituximab																							
Paracetamol	1000 mg	oraal					*																

Clemastine	2 mg	intraveneus					*																		
Anti-emetica																									
Ondansetron	8mg	intraveneus																							
Ondersteunende medicatie																									
G-CSF***	≤ 80kg 300 µg/dag > 80kg 480 µg/dag	subcutaan																							
co-trimoxazol	480 mg	oraal																							
esomeprazol	40 mg	oraal																							
bisacodyl z.n.	5 mg	oraal																							

*het gebruik van rituximab biosimilar is toegestaan. Rituximab wordt **alleen** in cyclus 2 en 3 ook op dag 5 toegediend, voorafgaand aan de cyclofosfamide. Vanaf cyclus 4 rituximab alleen op dag 1 toedienen. Indien 1^{ste} gift rituximab zonder problemen gegeven is, kan er overwogen worden om de rituximab subcutaan toe te dienen 1400 mg flatdose

** Methotrexaat of cytarabine, mag eventueel ook op een andere dag gegeven worden dan op dag 1.

***G-CSF, van dag 6-15 of langer tot ANC > 5 x10⁹/l boven de nadir. NB **Het is heel belangrijk om de G-CSF tijdens dag 6-15 door te geven ook als de leuco's hoog zijn: als het een paar dagen gestopt wordt stort het bloedbeeld in en kan er niet volgens protocol ge-escalereerd worden (zie onder). Het advies is alleen 1 dag over te slaan als patiënt ondanks pijnstilling onhoudbare botpijn heeft.**

Nivolumab 4 wekelijks voor 1 jaar lang , 13 cycli. (consolidatiefase)

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		
Chemotherapie / immunotherapie																																
Nivolumab	480 mg	intraveneus																														

Instructies toediening rituximab

Eerste toediening:

Oplossing Rituximab in 250ml of in 500 ml NaCl 0,9%.

Tijdsduur	Volume	Pompstand
0.00- 1.00	25 ml	25 ml/ uur

1.00- 1.30	25 ml	50 ml/ uur
1.30- 2.00	37,5 ml	75 ml/ uur
2.00- 2.30	50 ml	100 ml/ uur
2.30- 3.00	62,5 ml	125 ml/ uur
3.00- 3.30	75 ml	150 ml/ uur

Hierna de snelheid niet meer verhogen. Infuus volgens schema.

Vervolgtoedieningen:

- Als de allereerste of voorgaande toediening zonder ernstige bijwerkingen of complicaties is verlopen kan bij alle volgende toedieningen de totale dosering rituximab in 60 minuten worden toegediend.

Vanaf de 2^{de} gift Rituximab mag deze ook subcutaan gegeven worden , maar alleen als er een volledige dosis Rituximab intraveneus is gegeven en zonder infusiereactie.

Kuurvoorwaarden voor start behandeling / dosis escalatie en dosis reductieschema.

DA-EPOCH-R:

Alle patiënten krijgen 1 cyclus R-CHOP. De eerste cyclus DA-EPOCH-R (=cyclus 2) start 21-28 dagen na dag 1 van de R-CHOP. Alle patiënten starten met DA-EPOCH-R in dose level 1 (zie schema). De volgende cyclus start 21 dagen later.

Voorafgaand aan de start van een volgende cyclus wordt, aan de hand van neutrofielen en trombocyten getallen, het nieuwe dose level bepaald voor doxorubicine, etoposide en cyclofosfamide.

G-CSF wordt altijd gegeven van dag 6-15 of langer tot ANC > 5 x10⁹/l. **Het is heel belangrijk om de G-CSF tijdens dag 6-15 door te geven ook als de leuco's hoog zijn: als het een paar dagen gestopt wordt stort het bloedbeeld in en kan er niet ge-escalereerd worden. Het advies is alleen 1 dag over te slaan als patiënt ondanks pijnstilling onhoudbare botpijnen heeft.**

Stel de cyclus uit totdat de ANC > 1.0 x10⁹/l en trombocyten > 75 x10⁹/l. Indien geen herstel optreedt binnen 21 dagen, ga dan door met G-CSF, begin met de volgende cyclus zodra ANC hersteld is. Als de ANC niet hersteld is op dag 35, dan zal de patiënt uit de studie gaan.

Dosis reductie schema:

- Indien Nadir ANC ≥ 0.5 x10⁹/l bij alle tussentijdse metingen: ↑ 1 dose level hoger dan vorige level
 - Indien Nadir ANC < 0.5 x10⁹/l bij 1 of 2 metingen: = Dose level gelijk houden
 - Indien Nadir ANC < 0.5 x10⁹/l bij ≥ 3 metingen: ↓ 1 dose level lager dan vorige level
- Of
- Indien nadir trombocyten < 25 x10⁹/l bij ≥ 1 meting: ↓ 1 dose level lager dan vorige level

Voor gedetailleerde informatie aangaande anthracycline toxiciteit en cumulatieve dosis, zie betreffende document in documentbeheersysteem.

Dosis escalatie/reductie schema

Cytostaticum	-2	-1	1	2	3	4	5
Doxorubicine (mg/m ² /dag)	10	10	10	12	14.4	17.3	20.7
Etoposide (mg/m ² /dag)	50	50	50	60	72	86.4	103.7
Cyclofosfamide (mg/m ² /dag)	480	600	750	900	1080	1296	1555

Nivolumab:

Dosisaanpassingen zijn niet toegestaan bij nivolumab. De nivolumab mag maximaal 6 weken uitgesteld worden. Zie ook studieprotocol paragraaf 9.3.4.

Lab en aanvullende onderzoeken tijdens behandeling:

Zie flowsheet.

Medische instructies:

- Voorschrijven kuur
- Vrijgeven kuur als patiënt aan de voorwaarden voldoet
- Bij ontslag recept anti-emetica, antibiotica, filgrastim
- Controle poli dag?
- Lab. (poli)
- Bij mannen met kinderwens voor start behandeling semen cryopreservatie

specifiek voor de DA-EPOCH-R kuur

- Bij deze kuur wordt er gebruik gemaakt van een PICC-lijn of subclavialijn of PAC; de kuur kan niet worden gegeven op een perifere infuus.
- Bij eerste kuur overwegen of er een indicatie bestaat voor tumorlysis profylaxe; alle patiënten met een hoge verdenking op TLS krijgen profylaxe (allopurinol of i.g.v. hoge tumorload rasburicase).
- Voorafgaand aan start behandeling controle op eerdere behandeling met anthracyclines en/of radiotherapie op mediastinum in verband met cardiale toxiciteit van anthracyclines.
- Controleer bij vervolgcuren op eventuele neuropathie bij vincristine.
- Schrijf tijdig laxantia voor in verband met kans op obstipatie bij vincristine.
- Bij het voorschrijven van filgrastim is ook een machtiging voor de zorgverzekeraar nodig.
- Voor specifieke instructies omtrent de toediening van intrathecaal methotrexaat en cytarabine wordt verwezen naar de afzonderlijke moederprotocollen.

Specifiek voor de nivolumab

- Nivolumab mag over een perifere infuus toegediend worden.
- Infuusreactie: kan bestaan uit koorts, rillingen, hoofdpijn, huiduitslag, jeuk, gewrichtspijn, hypo/hypertensie, bronchospasmen, of andere symptomen van een allergische reactie.

Verpleegkundige instructies / Kuur gerelateerde controles:**Verpleegkundige aandachtspunten**

- Patiënt informeren t.a.v. kuur (checklist), bijwerkingen en schema
- Controle vitale functies (Temp, RR, Pols evt. Saturatie)
- Lengte en gewicht meten
- Instructie mondverzorging, materiaal uitreiken
- Chemo-infuussysteem: 500 ml NaCl 0,65%
- Controleer voor de toediening van cytostatica 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.

Specifiek voor de kuur

- Voorafgaande start kuur, scoringslijst CTC-gradering Perifere Neuropathie afnemen
- Inventarisatie thuiszorg verzorging PICC of CVL of evt. gebruik gastenverblijf
- Regelen van juiste infuuspomp voor 24 uren toediening
- Bij start van de therapie rekening houden met tumorlysis
- Eerst Rituximab toedienen dan de andere middelen.
- Voor specifieke instructies omtrent de toediening van rituximab, wordt verwezen naar het moederprotocol rituximab of rituximab subcutaan.
- De doxorubicine, etoposide en vincristine zullen samen in 1 zak door de apotheek geleverd worden voor continue toediening à 24 uur met behulp van een infuuspomp. De zak zal nooit helemaal leeg zijn (buffer van 40 ml), om lucht aanzuiging te voorkomen. Dit hoeft dus niet extra in te lopen!
- De cytostatica worden geleverd met een CADD systeem voor thuistoediening met een pomp. Indien de eerste cyclus klinisch wordt toegediend worden de cytostatica geleverd in een normale infuuszak en zullen de volgende cycli worden geleverd met een CADD systeem voor thuistoediening met een pomp.
- I.v.m. een maximale concentratie etoposide wordt bij een dosering etoposide $\leq 130\text{mg}$ een infuuszak met 568ml (528ml toedienen) geleverd en bij een dosering etoposide $>130\text{mg}$ 1096ml (1056ml toedienen)

- Iedere 24 uur wordt deze zak gewisseld in het ziekenhuis
- Spuitinstructie geven i.v.m. start filgrastim op dag 6

Specifiek voor de kuur: nivolumab

- Crashkar in directe omgeving plaatsen en noodset klaarzetten
- Perifeer infuus inbrengen
- Toedienen in 30 minuten
- Vital signs (RR-P-T, saturatie) vooraf en verder op indicatie
- Filter: 0.2 micron tot 1.2 micron pore size, low-protein binding polyethersulfone membrane in-line filter wordt geplaatst door Apotheek
- Nivolumab wordt bereid door de apotheek. Nivolumab moet bij de apotheek worden opgehaald, het mag niet met de buizenpost worden verstuurd (eiwitten kunnen kapot gaan bij teveel schudden van de zak).

Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:

Bijwerkingen CHOP / DA-EPOCH

- | | | |
|--------------------|------------|-----------------------|
| 1 = cyclofosfamide | vet | = frequent voorkomend |
| 2 = doxorubicine | | |
| 3 = vincristine | | |
| 4 = prednison | | |
| 5 = filgrastim | | |
| 6 = etoposide | | |

Tijdens de kuur en dip

Beenmergdepressie (1, 2, 3 en 6), **misselijkheid en braken**, diarree (1, 2, 3, 6) **obstipatie**, (3), **mucositis** (1,2 en 6) **cardiotoxiciteit** (2) **neuropathie** (3) **algehele malaise**, **haaruitval** (1, 2, en 6) **stemmingsveranderingen** (4), gewichtstoename, toegenomen eetlust (4), diabetes (4), **rode verkleuring van de urine** (2), hoofdpijn (5), **botpijn** (5), **griepig gevoel** (5). Vertraagde wondgenezing (4), dunne broze huid (4), anafylactische reactie (6) buikpijn (3, 6) osteoporose (4) anorexie (1, 3 en 6) Vermoeidheid (6).

Op lange termijn

Vermoeidheid (6), infertiliteit (1), secundaire maligniteiten (1 en 6)

Bijwerkingen intrathecale cytostatica

- 1= methotrexaat
- 2= prednisolon
- 3= cytarabine

- Hoofdpijn (1,3)
- Duizeligheid (1,3)
- Visusstoornissen (1,3)
- Voorbijgaande parese (1,3)
- Branderig gevoel bij inspuiten (2)

Bijwerkingen Nivolumab:

Infusiereactie, auto-immuun events zoals colitis, pneumonitis, adrenalitis (uitval bijniere), hypofysitis (ontsteking hypofyse), hyper/hypothyreoïdie.

Literatuur / referentie:

- Protocol

ROADMAP:

Cyclus 2-6 dag 1 DA-EPOCH-R

Lijn/ lumen 1	Medicatie	dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00			500 ml NaCl 0,9%		Spoellijn
0:00	Ondansetron	8 mg	Bolus	5 minuten	
			NaCl 0,9%		Spoelen
	Paracetamol	1000 mg	oraal		
0:15	Clemastine	2 mg	bolus	5 minuten	
0:20			NaCl 0,9 %		Spoelen
0:45	Rituximab*	375 mg/m ² of 1400 mg flatdose bij subcutane toediening	bij 250 ml NaCl 0,9% boven de 1000 mg in 500 ml NaCl 0,9% Rituximab subcutaan wordt onverdund toegediend		Toedienen volgens opbouwschema
1:45			NaCl 0,9 %		Spoelen
2:00	+ etoposide + doxorubicine + vincristine	Zie dose level schema	528 of 1056 ml NaCl 0,9% afhankelijk van dosering etoposide (>130 mg in 1056 ml NaCl 0,9%)	24 uur	In 1 zak

Dag 1:

Methotrexaat of Cytarabine	15 mg 70 mg	intrathecaal
Prednisolon of Dexamethason	25 mg 4 mg	intrathecaal

Dag 2 t/m 4 :

Lijn/ lumen 1	Medicatie	dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
2:15			500 ml NaCl 0,9%		Spoellijn
2:15	Ondansetron	8 mg	Bolus	5 minuten	
2:20			NaCl 0,9 %		spoelen
2:30	+ etoposide + doxorubicine + vincristine	Zie dose level schema	528 of 1056 ml NaCl 0,9% afhankelijk van dosering etoposide (>130 mg in 1056 ml NaCl 0,9%)	24 uur	In 1 zak

Dag 5 :

Lijn/ lumen 1	Medicatie	dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
2:00	paracetamol	1000 mg	oraal		
2:00	Clemastine	2 mg	bolus	5 minuten	
2:05			NaCl 0,9%		
2:35	Rituximab*	375 mg/m ² of 1400 mg flatdose bij subcutane toediening	In 250 ml NaCl 0,9 % boven de 1000 mg in 500 ml NaCl 0,9% Rituximab subcutaan wordt onverdund toegediend.		Toediening volgens opbouwschema
3:50			NaCl 0,9 %		Spoelen
4:00	Ondansetron	8 mg	Bolus	5 minuten	
4:05			NaCl 0,9 %		Spoelen
4:15	cyclofosfamide	Zie dose level schema	≤1810 mg: bij 250 ml NaCl 0,9% > 1810 mg: bij 100 ml NaCl 0,9%	60 minuten	
5:15			NaCl 0,9%		Spoelen

*Rituximab (+ clemastine en paracetamol) ook op dag 5 alleen in cyclus 2 en 3. Rituximab mag indien 1^{ste} toediening zonder problemen verlopen is, ook subcutaan gegeven worden 1400 mg flatdose, rituximab subcutaan wordt onverdund toegediend.

Prednisolon 120 mg/m² dag 1-5

G-CSF van dag 6-15 of langer, totdat ANC > 5 x10⁹

Consolidatie Nivolumab:

Lijn 1	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel	Inlooptijd	Bijzonderheden / toedieningsinstructies
0:00	Nivolumab	480 mg	Bij 50 ml NaCl 0,9 %	60 minuten	Met in-line filter
0:30			NaCl 0,9 %	10 minuten	spoelen