

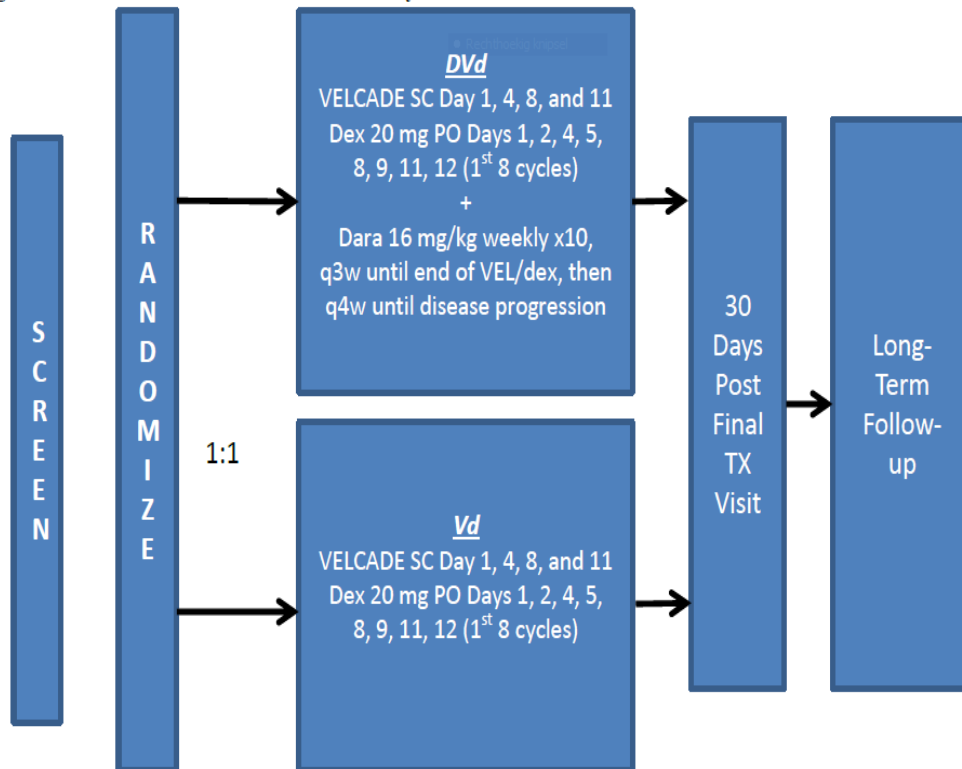
VERPLEEGKUNDIG PROTOCOL

1. **Trialnaam:** Castor studie

2. **Indicaties:** Multipel Myeloom fase 3 studie bij patiënten > 18 jaar met een recidief of refractaire (onbehandelbare) ziekte, die tenminste 1 voorgaande behandeling hebben gehad.

3. **Trialschema:**

Figure 4: Schematic Overview of the Study



DVd=daratumumab, VELCADE, and dexamethasone; SC=subcutaneous; PO=orally; EOT=End-of-Treatment; q3weeks=every 3 weeks; q4weeks=every 4 weeks; Vd= VELCADE and dexamethasone; TX=study treatment.

3. Cytostatica:

Arm DVd

Kuur 1 t/m 3				
Cytostaticum	Dosering	Oplossen in	Toediening	dag
Daratumumab	16 mg/kg	500 ml NaCl0,9% ^{*)}	i.v.	1, 8,15
Bortezomib (Velcade®)	1,3 mg/m ²	-	s. c.	1, 4, 8,11
Dexamethason ¹⁾	20 mg	-	i.v. / p.o. ¹⁾	1, 2, 4, 5 8, 9 11,12,(15) ²⁾

Kuur 1 t/m 3 cyclusinterval a 21 dagen

^{*)} 1^e toediening oplossen in 1000 ml indien er geen reactie is geweest in de eerste 3 uur tijdens inlopen mag de volgende toediening in 500ml worden opgelost.

¹⁾ dexamethason voor daratumumab i.v. als premedicatie i.p.v. per os

²⁾ voor daratumumab op dag 15 dexamethason i.v. geven als premedicatie

Kuur 4 t/m 8				
Cytostaticum	Dosering	Oplossen in	Toediening	dag
Daratumumab	16 mg/kg	500ml NaCL0,9%	i.v.	1
Bortezomib (Velcade®)	1,3 mg/m ²	-	s.c.	1, 4, 8,11
Dexamethason ¹⁾	20 mg	-	i.v./ p.o. ¹⁾	1, 2, 4, 5 8, 9 11,12

Kuur 4 t/m 8 cyclusinterval 21 dagen

¹⁾dexamethason voor daratumumab i.v. als premedicatie i.p.v. per os

Kuur 9 - ziekteprogressie				
Cytostaticum	Dosering	Oplossen in	Toediening	dag
Daratumumab	16 mg/kg	500ml NaCL0,9%	i.v.	1
Dexamethason	20 mg		i.v.	1

Vanaf kuur 9 cyclusinterval 28 dagen

Arm Vd

Kuur 1 t/m 8				
Cytostaticum	Dosering	Oplossen in	Toediening	dag
Bortezomib (Velcade®)	1,3 mg/m ²	-	s.c.	1, 4, 8,11
Dexamethason	20 mg	-	p.o.	1, 2, 4, 5 8, 9 11,12

Cyclusinterval a 21 dagen

4. Behandelplan

4.1 Behandelingsdoel:

In deze studie wordt onderzocht of patiënten met een progressief of refractair Multiple Myeloom baat hebben bij toevoeging van een monoclonaal antilichaam, nl. daratumumab aan bortezomib en dexamethason (DVd) vergeleken met de standaard behandeling bortezomib en dexamethason (Vd)

4.2 Onderzoeken

Alle onderzoeken (zoals labafnames en radiologie) en poliafspraken worden gepland door de verpleegkundige van het Researchbureau in samenwerking met VHS. De buizen voor het bloedonderzoek en materiaal voor urine afname worden ook door het researchbureau verstrekt

	Voor start	Behandelfase (kuren à 21 dgn)					Behandelfase (kuren à 28 dgn)		Follow up fase	
		Kuur 1 t/m 3	Kuur 4 t/m 8	Kuur 9 en verder	Einde behandeling ^a	Follow up fase ^b	Overleving ^b			
Afname dag	-21 tot -1	1	8	1	1	1	1	Week 4 na behandeling	Week 8 na behandeling	à 16 weken
Informed consent	Tekenen voordat er een studiespecifiek onderzoek uitgevoerd wordt.									
Inclusie criteria, demografie, medische voorgeschiedenis	X									
Zakkaartje studie meegeven	X									
Longfunctietest*	X									
Lichamelijk onderzoek	X	Alleen symptoomgericht lichamelijk onderzoek								
Gewicht		X			X		X			
ECOG performance status	X	X			X		X	X	X	
Bloeddruk en temperatuur ^c	X	Zie punt c.					X	X		
ECG	X	Alleen voor de DVd groep, meteen na Daratumumab toediening C1 dag 1 en C6 dag 1						X		
Adverse events	Vanaf tekenen IFC tot 30 dagen na laatste gift van de studiebehandeling							Elke SAE moet gevolgd worden tot deze verdwenen is		
Voorgaande/gelijktijdige medicatie	Noteer elk eerder gegeven oncologische therapie en gelijktijdige medicatie vanaf ICF tot 30 dagen na laatste gift studiebehandeling									
Patiëntendagboek ^d	X	X	X	X	X	X	X	X		
Inloggen interactief websysteem (research/arts)	X	X ^t	X ^t	X ^t	X ^t	X ^t	X	X		
Kwaliteit van leven vragenlijst (EORTC QLQ-C30 en EQ-5D-5L)		X ^u			X ^u		X ^u	X ^u	Week 8 en 16 na vaststellen progressieve ziekte	
Pre en post infusie medicatie (DVd groep) ^e		X	X	X	X		X			
Daratumumab giften ^f		X	X	X	X		X			

Laboratorium onderzoek ^g	-21 tot -1												
ABO, rhesusfactor en indirecte Coombstest (alleen Dvd* ¹ groep) ^h	X												
Zwangerschapstest ⁱ	X												
Chemie ^j	X	X			X			X	X				
Hematologie ^j	X	X	X	X _k	X	X		X	X				
	Voorstart	Behandelfase (kuren à 21 dgn)					Behandelfase (kuren à 28 dgn)		Follow up fase				
		Kuur 1 t/m 3			Kuur 4 t/m 8		Kuur 9 en verder	Einde behandeling ^a	Follow up fase ^b	Overleving ^b			
Afname dag	-21 tot -1	1	8	15	1	1	1	Week 4 na behandeling	Week 8 na behandeling	à 16 weken			
Serum daratumumab PK (Dvd groep) ^l _m		C1 en C3			alleen C6		Alleen C9 en C12	X	X				
Immunogeniciteit (Dvd groep) ⁿ		Voor C1						X	X				
Biomarker ^{g, j}													
PBMC en plasma		C1 en C3											
Ziekte evaluatie bloed/urine ^{g, i}	-14 tot -1	Kuur 1 t/m 8					Kuur 9 en verder	Einde behandeling ^a	Follow up fase ^b	Overleving ^b			
Serum β2-microglobuline	X							X					
Qlg (IgA, IgM, IgG, IgE, IgD) ^o	X	Elke 3 maanden gedurende behandelfase						X					
Serum en 24-uurs urine kwantitatief M-proteïne en immunofixatie ^p	X	Voor dag 1 van elke kuur					X ^p	X ^b	X ^b				
Serum calcium gecorrigeerd voor albumine ^p	X	Voor dag 1 van elke kuur					X ^p	X ^b	X ^b				
Serum FLC	X	Patiënten met light chain MM: voor dag 1 van elke kuur, bij einde behandeling en Follow up fase. Alle andere patiënten: alleen bij verwachte CR of gehandhaafde CR ^p											

Ziekte evaluatie ^{b, q}	-42 tot -1	Kuur 1 t/m 8	Kuur 9 en verder	Einde behandeling ^a	Follow up fase ^b	Overleving ^b
Beenmergaspiraat / biopsie en MRD	X ^r	Ter bevestiging (s) CR en aan het eind van de behandeling. Patiënten die in CR blijven: aspiraats en MRD ook herhalen 3 en 6 maanden na einde behandeling.				
MRD bloed	X	Ter bevestiging (s)CR en aan het eind van de behandeling. Patiënten die in CR blijven: MRD bloed herhalen 3 en 6 maanden na einde behandeling				
Skelet onderzoek/ meting lytische ziekte	X	Indien klinisch geïndiceerd (extra röntgen , CT of MRI onderzoek)				
Ziekte evaluatie ^{b, n}	-42 tot -1	Kuur 1 t/m 8	Kuur 9 en verder	Einde behandeling ^a	Follow up fase ^b	Overleving ^b
Onderzoek extramedullair plasmacytoom ⁵	X ^s	Voelbare plekken: controle dmv lichamelijk onderzoek om de 3 weken (indien van toepassing) en om de 12 weken radiologisch onderzoek (X-skelet) voor patiënten met plasmacytoom in de voorgeschiedenis of bij andere patiënten indien het klinisch geïndiceerd is			X ^b	
Aanvullende therapie/ overleving ^b						X ^b

*alleen bij patiënten met COPD, Astma of op indicatie

*¹ DVd groep: patiënten die behandeld worden met Daratumumab

C1 etc betekent kuur 1.

- a) 4 weken (+/- 3 dagen) na de laatste gift van de studiebehandeling of zo snel mogelijk voor start van een volgende behandeling.
- b) Patiënten die stoppen met de behandeling met Daratumumab voor progressie van ziekte, moet de ziekte evaluatie plaatsvinden volgens onderstaand schema tot bevestigde progressie van ziekte, overlijden, de start van een nieuwe anti-kankerbehandeling, terugtrekken uit de studie of eind van de studie (wat het eerste optreedt). Als progressie van ziekte bevestigd is, zijn de volgende moment van ziekte evaluatie niet meer nodig.
 - Elke 4 weken: M-proteïne kwantitatief serum en 24-uurs urine M-proteïne en serum calcium (gecorrigeerd voor albumine)
 - Elke 4 weken: lichamelijk onderzoek extramedullaire plasmacytomen (indien van toepassing)
 - Elke 12 weken: radiologisch onderzoek (X-Skelet) van extramedullaire plasmacytomen (indien van toepassing)
 - Als CR wordt verwacht/gehandhaafd: serum FLC, serum en urine M-proteïne fixatie
 - Indien klinisch geïndiceerd: skelet onderzoek
 - Bewijs van klinische terugval noteren wanneer dit voor het eerst optreedt.

Wanneer progressie van ziekte is vastgesteld, wordt de overleving, volgende anti-kankerbehandeling, repons op deze behandeling en informatie over secundaire maligniteit vastgelegd bij alle patienten, totdat de studie sluit.

- c) Uitgebreide bloeddrukmetingen dag 1 van cyclus 1, 3 en 6 in DVd-groep. Zie 7.3.

- d) Dagboeken voor de patiënten om de ingenomen doseringen dexamethason te noteren. Voor start ontvangen de patiënten informatie over het invullen van het dagboek en bij de polibezoeken zal de therapietrouw voor de dexamethason geëvalueerd worden.
- e) Pre medicatie voor alle Daratumumab infusies (Dexamethason, Tavegil, Paracetamol) binnen 3 uur voor start infusie. post-medicatie mag op indicatie op de eerste en tweede dag na de daratumumab gegeven worden. (Tavegil, salbutamol aerosol) Zie ook 6.4.1 en 6.4.2 studieprotocol p. 35)
- f) Alles moet in het werk worden gesteld om het geplande kuurschema te volgen, Je mag wel 3 dagen van het schema afwijken. Patiënten moeten binnen 72 uur na randomisatie met de behandeling starten.
- g) Tenzij anders aangegeven, moeten alle bloed en urinesamples voor toediening van de behandeling afgenomen worden.
- h) Naast ABO typering en rhesusfactor is het verplicht om een indirecte Coombs test uit te voeren. De patiënt dient tijdens de studieduur een overzicht bij zich te dragen van zijn bloed antigen profiel.
- i) alleen bij vrouwen in vruchtbare leeftijd 14 dagen voor start van de behandeling en opnieuw indien klinisch geïndiceerd
- j) metingen bij lokaal laboratorium mogen maximaal 3 dagen voor de toediening afgenomen worden, de waarden moeten geëvalueerd worden voor elke toediening. Voor kuur 1 dag 1 hoeft het lab niet herhaald te worden als dit maximaal 7 dagen voor start van de behandeling is uitgevoerd.
 - Chemie: natrium, kalium, creatinine, glucose, ASAT, ALAT, bili totaal, alkalisch fosfatase, urinezuur, fosfaat, calcium.
 - Hematologie: Hb,Ht,ery's leuco's en diff., trombo's.
- k) Patiënten in de Bortezomib-dexamethasongroep kunnen op dag 11 een compleet bloedbeeld (Hb, leuco's, trombo's, diff) laten afnemen
- l) Samples opsturen naar centraal laboratorium
- m) Voor kuur 1, 3, 6, 9 en 12, moet het sample afgenomen worden voorafgaand aan de toediening (maximaal 2 uur) en direct na (maximaal 2 uur, maar niet voor het einde van de infusie) de Daratumumab toediening. Verdere informatie (zie 9.3 studieprotocol p.50) Exacte datum en afname tijd dienen genoteerd te worden.
- n) Elke keer als er een infuusgerelateerde reactie optreedt, moet er een extra bloedsample afgenomen worden. Zie 7.4 dit protocol.
- o) IgD en IgE hoeven alleen bepaald te worden bij patiënten met IgD en IgE-type myeloom
- p) Na kuur 8 (voor kuur 9) moet de evaluatie van ziekte elke kuur gemeten worden tijdens de eerste 18 maanden van de studie en elk daaropvolgende maand door middel van: serum en urine M-proteïne (fixatie), serum calcium (gecorrigeerd voor albumine). Na cyclus 1 hoeft de immunofixatie alleen gedaan te worden als het M-proteïne 0 of niet te meten is.
- q) Na de eerste analyse van progressievrije overleving, worden vervolgonderzoeken uitgevoerd volgens de zorgstandaard voor patiënten zonder progressie van ziekte. Bij patiënten waarbij de ziekte progressief is ten tijde van de evaluatie van progressievrije analyse, worden alleen de overleving, volgende anti-kankerbehandelingen en informatie over secundaire maligniteiten vastgelegd (zie 9.1.5 studieprotocol p. 43)
- r) aspiraat: morfologie, cytogenetica, immunofenotypering, histologie. Een deel van aspiraat wordt gebruikt voor aanvullend biomarker onderzoek. Wanneer afname van een biopt niet gelukt is, gebruik dan een niet-ontkalkt diagnostisch weefsel (uitstrijk van beenmergaspiraat). Beenmerg aspiraat, biopsie (of beiden) zijn verplicht ter bevestiging van (s)CR en indien mogelijk bij progressie van ziekte. Beenmergaspiraat/biopt en MRD meting moet worden uitgevoerd bij patiënten met VGPR (zeer goede partiële respons) die mogelijk gereageerd hebben op de Daratumumab. Patiënten die in CR blijven (incl. patiënten met VGPR die mogelijk goed gereageerd hebben op de Daratumumab): aspiraat voor MRD op/voor dag 1 van cyclus 9 en cyclus 15. (6 maanden na stop velcade/dexamethason). Een deel van het aspiraat mag worden gebruikt voor biomarker onderzoek.
- s) Moet worden uitgevoerd bij alle patiënten met plasmacytomen of indien klinisch geïndiceerd. Bij start door klinisch onderzoek of radiologische beeldvorming, na de ziekte evaluatie die volgt na kuur 9. Het radiologisch onderzoek (X-Skelet) moet bij extramedullaire plasmacytomen elke 12 weken uitgevoerd worden.
- t) Inloggen in IWRS is ook verplicht tijdens cyclus 1 t/m3: dag 4 en 11 en cyclus 4 t/m8: dag 4 en 8. Extra uitleg is te vinden in de IWRS handleiding voor de onderzoeker.

- u) Wanneer de patiënt de vragenlijsten heeft ingevuld en de toediening is uitgesteld, dan hoeven de vragenlijsten niet opnieuw ingevuld te worden als dit ≤ 4 dagen voor de volgende toediening nog gedaan is.

4.2.1 toelichting op onderzoeken

- Bij aanvang van *elke cyclus* (Dag 1 van cyclus 1 t/m 8) graag een “disease evaluation” kit gebruiken voor de labafnames en de urine- en bloed monsters naar Covance sturen.
- Eenmaal per 3 maanden (gerekend vanaf Cyclus 1 dag 1), wordt ook een disease evaluation gedaan, maar dan inclusief de gamma globulines (waarvoor extra buisjes aanwezig zijn in “Disease evaluation” kit).
- Vuistregel: al het laboratorium onderzoek vindt plaats bij Covance, behalve de “routine” hematologie-en chemie bepalingen, deze worden in het Meander bepaald.

4.3 Policonroles: na elke kuur bij hematoloog i.c.m. researchbureau en VHS

4.4 Behandelingsaanpassingen:

4.4.1 Dosisaanpassing Bortezomib

Toxiciteit	Dosisaanpassing Bortezomib
Neutropenie graad 3 zonder klachten	Geen dosisreductie , overweeg behandeling met G-CSF
Neutropenie graad 3 - 4 i.c.m. koorts ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	Behandeling Bortezomib onderbreken tot herstel, overweeg behandeling met G-CSF
Bij opnieuw optreden neutropenie i.c.m koorts	Verlaag Bortezomib met 1 dosislevel
Trombocytopenie 4 (Trombocyten < $25 \times 10^9/\text{l}$) of graad 3 met bloedingen	Onderbreek Bortezomib tot herstel en herstart 1 dosislevel lager
Niet-hematologische \geq graad 3 toxiciteit	Behandeling Bortezomib onderbreken tot graad 1 of uitgangsniveau. Herstart: Bortezomib verminderen met één dosisniveau (van $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ tot $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, of van $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ tot $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$)
Neurologische symptomen: <ul style="list-style-type: none"> • Graad 1 (paresthesieën en/of verlies van reflexen) zonder pijn of functieverlies • Graad 1 met pijn of graad 2 (milde symptomen, belemmerend voor het functioneren maar niet met de activiteiten van het dagelijks leven)** • Graad 2 met pijn of graad 3 (ernstige symptomen belemmerend voor de activiteiten van het dagelijks leven/ADL)*** • Graad 4 (sensorische neuropathie die leidt tot invaliditeit of motorische neuropathie die levensbedreigend is of leidt tot verlamming) en/of ernstige autonome neuropathie 	<ul style="list-style-type: none"> • Geen actie • Verlaag dosis Bortezomib tot $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ of verander het Bortezomibschema naar 1x per week $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ • Stop met Bortezomib tot de symptomen van de toxiciteit zijn verdwenen. Herstart Bortezomib met een gereduceerde dosis van $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$ wekelijks • Stop Bortezomib
Bij andere graad 3 /4 toxiciteiten, die volgens de arts alleen aan Bortezomib gewijd zijn: <ul style="list-style-type: none"> • Stop met de Bortezomib en wanneer de toxiciteit is verminderd naar \leq graad 2 herstart dan op een volgend lager dosislevel of pas het schema aan naar 1 keer per week 	

**Milde symptomen die belemmeren in dagelijkse activiteiten/ADL hebben betrekking op: Maaltijden bereiden , boodschappen doen ,telefoneren, managen financiële zaken.

***Ernstige symptomen m.b.t. zelfzorg /ADL hebben betrekking op: zichzelf wassen/douchen, aan/uit kleden, zelf eten, zelfstandig gebruik van het toilet, medicatie inname, bedlegerig zijn

- Wanneer de Bortezomib wordt uitgesteld vanwege toxiciteit of andere redenen, moet de Dexamethason wel ingenomen worden volgens protocol op dag 1,2, 4,5, 8,9, 11,12

4.4.2 Daratumumab

De Daratumumab dosering wordt nooit aangepast, afhankelijk van de ernst van de bijwerkingen wordt de dosis uitgesteld tot herstel.

De criteria voor uitstel zijn:

- Hematologische toxiciteit graad 4 , of graad 3 of hoger: trombocytopenie i.c.m. met bloedingen
- Febriele neutropenie
- Neutropenie i.c.m. infectie
- Niet –Hematologische toxiciteit graad 3 of hoger met de volgende uitzonderingen:
 - Graad 3 misselijkheid, graad 3 braken die binnen 7 dagen reageert op anti-emetica
 - Graad 3 diarree die binnen 7 dagen reageert op anti-diarree behandeling
 - Graad 3 vermoeidheid of gebrek aan energie i.c.m. krachtsverlies die aanwezig was bij aanvang of < dan 7 dagen na start van Daratumumab toediening
 - Daratumumab kan worden hervat als de toxiciteit is verdwenen of afgenomen tot <Graad 2

Als de dosis niet binnen de toedieningsperiode van onderstaand schema valt moet de dosering als gemist worden beschouwd. Toediening wordt hervat volgens de opvolgende geplande dosis. Een gemiste dosis wordt niet ingehaald maar vervalt

Tabel voor uitstel Daratumumab gerelateerde toxiciteit

Cyclus	Frequentie	dosis gemist	Dosis toedienen
1-3	Wekelijks	>3 dagen	Op de volgende geplande datum van de wekelijkse toedieningen
4-8	à 3 weken	>7 dagen	Op de Volgende geplande datum van de 3 wekelijkse kuur
9-progressie	à 4 weken	>21 dagen	Op de Volgende geplande datum van de 4 wekelijkse kuur

Daratumumab dosis gegeven vanaf kuur 9 mogen maximaal 28 dagen worden uitgesteld, hierna wordt de Daratumumab definitief gestopt

- Daratumumab en Bortezomib kunnen gelijktijdig onderbroken worden, afhankelijk van de toxiciteit.

4.4.3 Dexamethason

Patiënten krijgen een dagboek mee om hun dexamethason gebruik thuis te noteren, na evaluatie kan eventueel de dosering worden aangepast.

Tabel voor dosisaanpassingen Dexamethason

1e dosisreductie	2e dosisreductie	3e dosisreductie
Reduceer dexamethason met 50% van de startdosis, De 20 mg Dexamethason i.v. vooraf aan de daratumumab infusie mag niet worden gereduceerd!	Stop de dexamethason op de dag dat er geen daratumumab wordt gegeven	Stop de Dexamethason

Bij patiënten > 75 Jaar , een BMI < 18.5, slecht in te stellen diabetes of patiënten die een eerdere intolerantie /bijwerking op stereoïde therapie hadden (AE) mag de Dexamethason gedoseerd worden op 20 mg per week (zie studieprotocol blz. 39)

5. Bijwerkingen

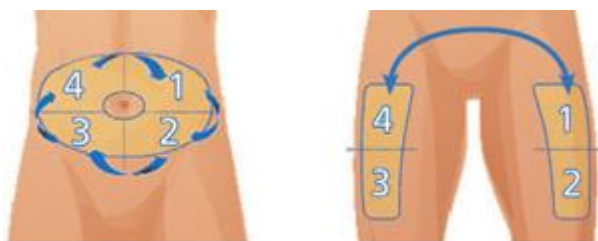
- *Daratumumab*: koorts , hoge eiwitgehalten in de urine , vermoeidheid , infusie gerelateerde(allergische) reacties , diarree , hoesten , infectie van de neus, sinussen (bijholtes) en/of keel , misselijkheid , duizeligheid , verkoudheid en rugpijn .
- *Bortezomib*: trombocytopenie (na dag 11), misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, dyspepsie, oedeem, hypotensie, flushing, huiduitslag, perifere neuropathie, spierkrampen, pijn ledematen, koorts, anorexie, moeheid, wazig zien, nierinsufficiëntie, wanneer de patiënt orale antidiabetica gebruikt extra controle op de bloedsuikerspiegel, zonodig antidiabetica medicatie aanpassen. Een opvallende bijwerking van Bortezomib is herpes zoster (gordelroos) Bij patiënten die al eerder een herpes zoster hebben doorgemaakt dient profylaxe te worden gegeven, Valaciclovir 2 x daags 500mg (tot 3 weken na stop Bortezomib). Lokale reacties op de plaats van injectie: meest voorkomend is roodheid op de plaats van injectie. De reactie verdween tijdens het onderzoek bij alle mensen gemiddeld in 6 dagen
- *Dexamethason*: verstoring van vocht- en elektrolytenbalans, spierzwakte, osteoporose, maag-darmproblemen, dunne broze huid, vertraagde wondgenezing, convulsies, psychische stoornissen, steroid diabetes.
- *G-CSF* valt onder de hematopoëtische groeifactoren en stimuleert de proliferatie en differentiatie van de late voorlopercellen van de neutrofiële granulocyten in het beenmerg; ook bevorderen ze de migratie van neutrofielen en de mobilisatie van hematopoëtische stamcellen. Filgrastim (Neupogen®) is een kortwerkend G-CSF en Pegfilgrastim (Neulasta®) is een vorm van recombinant G-CSF met verlengde werkingsduur. Bijwerkingen: koorts, griepverschijnselen; spier- of skeletpijn; allergische reacties.

6. Bijzonderheden cytostatica:

- Daratumumab is een humaan monoclonaal antilichaam (IgG1) dat zich bindt aan CD38. Het is een target therapie en valt Multiple myeloom cellen aan die een overexpressie van het CD38 eiwit op de celmembraan hebben.
- Bortezomib is een proteasoomremmer. Proteasomen zitten in de cel en breken bepaalde eiwitten af die verantwoordelijk zijn voor de regulatie van diverse celprocessen zoals celproliferatie, celdeling en apoptose. Het effect van Bortezomib wordt toegeschreven aan het blokkeren van proteasomen, waardoor de celdeling geremd wordt. De precieze werking wordt nog steeds onderzocht. Bortezomib werkt op

kankercellen door de apoptose te induceren en indirect door de angiogenese en de groei en overleving van myeloomcellen in het beenmerg te remmen.

- Bortezomib moet subcutaan in de buik of dijbeen worden geïnjecteerd met behulp van een naald van 23 gauge (Een blauwe naald voor subcutane toediening). Om te voorkomen dat de injectie in de spierlaag terecht komt, dient de naald ingebracht te worden onder een hoek van 45 tot 90 graden afhankelijk van de hoeveelheid vetweefsel en de elasticiteit van de huid. Dien de injectie in minimaal 10 seconden toe. Indien de patiënt pijn ondervindt, dan eventueel langzamer toedienen. De naald na het inspuiten van Bortezomib pas na enkele seconden terugtrekken om teruglopen van de vloeistof te voorkomen.



- Binnen dezelfde cyclus moet injectie op dezelfde plaats vermeden worden. Wissel af tussen rechter en linker abdomen, hoog en laag kwadrant, rechter en linker dij, proximaal en distaal. Nieuwe injecties moeten op een afstand van ten minste 2.5 cm van een vorige injectieplaats worden toegediend en nooit in gebieden waar de huid pijnlijk, rood of hard is of waar deze blauwe plekken vertoont.
- Noteer bij elke gift waar de injectie is gegeven.
- Het middel wordt toegediend in een vast volume van 1 ml.
- Perifere neuropathie: De behandeling met Bortezomib is zeer vaak geassocieerd met perifere neuropathie. De incidentie van perifere neuropathie stijgt in het begin van de behandeling en is het hoogst tijdens kuur 5. Aanbevolen wordt om patiënten zorgvuldig te controleren op symptomen van neuropathie, zoals een branderig gevoel, hyperesthesie, hypo-esthesie, paresthesie, veranderd gevoel, neuropathische pijn of zwakte. Als patiënten klachten hebben van nieuwe of verergerde perifere neuropathie dient er overleg te zijn met de behandelend arts over mogelijke dosisaanpassing.

6.2 Excreta besmet

Bortezomib (Velcade®): 3 dagen

Daratumumab: n.v.t.

7 Toediening Daratumumab:

7.1 Toediening daratumumab: *pré-medicatie* 1 uur tot 15 minuten voor toediening

- Paracetamol 1000 mg p.o.
- Tavegil 2 mg p.o.
- Dexamethason 20 mg i.v.

Toediening:

- Daratumumab is opgelost in een eindvolume van 500 ml NaCl 0,9%. Eerste kuur in een eindvolume van 1000ml NaCl 0,9%) voorzien van een filter (0.2 µm)
- *1^e toediening:* in 6 uur en 30 minuten
- *2^e toediening in 4 uur (indien er geen complicaties optreden bij de 1^e kuur)*
- *Vervolgttoediening (indien geen complicaties bij 1^e en 2^e kuur) in 3 uur en 15 minuten worden toegediend*

7.2 Bijzonderheden m.b.t. toediening Daratumumab:

- Laat de patiënt vóór de toediening nog naar het toilet gaan
- Leg op de kamer een noodsetje “anafylactische reactie” klaar (Epinefrine (Adrenaline®), 1 mg = 1ml, Prednisolon 25 mg i.v., Clemastine (Tavegil®) 2 mg i.v.
- Ipramol (Ventolin®) vernevelset.
- Hang zuurstof en vernevelklok klaar
- Sluit een driewegkraan aan op de naald met een tweede systeem met NaCl 0,9%. (Deze lijn kan gebruikt worden als er een allergische reactie optreedt).
- Zie ook punt 7.4

7.2 Bijwerkingen:

- RR-daling
- koorts en evt. koude rillingen
- grieperig gevoel
- huidreacties: jeuk, uitslag
- bronchospasmen
- anafylactische shock
- tumor lysis syndroom met name bij 1^e toediening (nierfunctiestoornissen tgv. overmaat aan afvalproducten, met ook de kans op het vrijkomen van kalium en daardoor hartritmestoornissen)
- hoofdpijn (zelden) (dan paracetamol evt. in overleg)
- oedeem van tong en keel (zelden)

7.3 Controles

Bloeddruk en ECG controles in DVd - arm

- Bloeddruk op dag 1 van kuur 1, 3, 6
voor start, na 30, 60, 90 min, 2 uur, 3 1/2 uur, einde kuur.
na inloop, na 30 min en na 1, uur
- Bloeddruk meten voor start van elke kuur en einde van de infusie
(zie checklist onder toedieningsprotocollen)
- ECG direct na het inlopen van de daratumumab op dag 1 van kuur en 1 en 6
- Poliklinische patiënten gaan voor een ECG naar de polikliniek cardiologie.
- Bij klinische opname op B5, B7 tot 16.30 wordt een ECG op de afdeling gemaakt na aanmelding op de poli cardiologie. na 16.30 komt de CCU naar de afdeling om een ECG te maken (zie voor aanvraag ECG formulier onder protocollen)

7.4. Indien complicaties tijdens inlopen:

Infuusreactie graad 1 of 2:

1. Stop infusie daratumumab,
2. Controles á 15 minuten tot stabiele situatie bereikt is en bed in trendelenburgstand.
3. Behandelend arts inlichten en overleg over toedienen medicatie (naar inzicht arts)
4. Op indicatie toedienen:
 - Prednisolon 25 mg + Clemastine (Tavegil®) 2 mg
 - zonodig: Epinefrine (Adrenaline®) 0.3 mg
 - bij bronchospasme: Vernevelen met Ipramol 2,5 ml + 1,5 ml NaCl 0,9%

5. Na overleg met de arts, wanneer de patiënt stabiel is, kan infusie worden herstart **op de helft van de snelheid voor onderbreking**

Infuusreactie graad 3 of hoger:

1. Volg stap 1 t/m 5 zoals bij graad 1 of 2 PLUS:
2. Als na 2 uur nog steeds \geq graad 3; STOP behandeling
3. Mocht er na herstel opnieuw een reactie optreden, mag het stappenplan nogmaals doorlopen worden. Bij een derde reactie wordt de behandeling gestaakt.

De meeste infuusgerelateerde reacties zijn waar te nemen in het hoofd-hals gebied. Bijna alles is graad 1 of 2 en betreft voornamelijk problemen m.b.t. de voorste luchtwegen. Dit is goed te verhelpen met Clemastine (Tavegil®)

Bij een infusie-gerelateerde reactie moet er extra bloed worden afgenomen, en opgestuurd naar Covance. De speciale labkit hiervoor is aanwezig op het Research bureau.

Bij toename graad 3, 4 of na herstart opnieuw infusie-gerelateerde reactie weer lab afnemen. De speciale labkit hiervoor is ook aanwezig op het Researchbureau.

8. Medicatie:

Anti-emetica:

Geen standaard anti-emetica beleid alleen zo nodig.

Tumorlysesyndroom:

- Standaard voor eerste gift daratumumab allopurinol 1 dd 300 mg (evt aanpassen aan nierfunctie) start dag 0 t/m dag 6. Alleen bij de eerste kuur in de DVd-arm.
- Na eerste keer daratumumab dag na infusie tumorlyselab (kreat, urinezuur, K, Ca, LDH)
- In de Vd arm geen allopurinol.

Maagbescherming:

- Op indicatie Pantoprazol 1 dd 40 mg

Bisfosfonaten (Pamidroninezuur)

Start dit zo snel mogelijk tijdens kuur 1 of 2

- Pamidroninezuur (APD®) 30 mg 1x per 4 weken gedurende 2 jaar. (dit kan al ingepland staan bij patienten, omdat ze een eerdere behandeling gehad hebben)
- Bij recidief M.M. herstart met APD 1 x per 3 maanden

Infectie profylaxe:

- Profylaxe voor Pneumocystis Carinii Pneumonia (PCP) : Cotrimoxazol 1 dd 480 mg
- Antivirale profylaxe: Valaciclovir (Zelitrex®) 2 dd 500 mg

Overig:

- NaCl 0,9%, dagelijks mondspoelen. Zie IDoc protocol: ['Mondverzorging, algemene richtlijnen bij patiënten met verminderde weerstand met een eigen gebit of gebitsprothese'](#).

9. Aandachtspunten:

- Zodra bekend is dat een patiënt aan de Castor studie gaat deelnemen: bel 2078 (hematologie lab) om een afspraak te maken voor bloedafname voor bloedgroepantigeen bepaling.
- Na randomisatie: bel 2078 of stuur een mail naar (alle 3 mailen!): jmjt.van.klooster@meandermc.nl , gm.nijhuis@meandermc.nl , g.hurenkamp@meandermc.nl om te bevestigen dat de patiënt Daratumumab krijgt (i.v.m. vals positieve coombs test na toediening Daratumumab)
- De laboranten zorgen dan dat er een bloedgroepantigeenkaartje gemaakt wordt en versturen dat naar Freek Mulder, research bureau.
- Na de laatste gift Daratumumab laboratorium (2078) s.v.p. inlichten, dat de studie is afgesloten.