

Middelen

HOVON 143 – IDD (ixazomib, daratumumab, dexamethason)

Rationale: combinatie van.

- Nieuwe orale proteasoomremmer ixazomib met beperkte incidentie graad 3-4 neuropathie, en
- Daratumumab, een nieuwe monoklonale antistof met veelbelovende effectiviteit en beperkte toxiciteit.

Indicatie

O.a.

- Multipel myeloom, en
- Unfit: 1 punt of meer volgens de IMWG Frailty Score
- Verder, zie studieprotocol

Contraindicaties:

- Medicatie die CYP3A induceert: rifampin, rifapentine, rifabutin, carbamazepine, fenytoïne and Fenobarbital
- St. Janskruid
- Middelen met werking tegen multipel myeloom
- Radiotherapie
- trombocytentransfusie / G-CSF om een patiënt aan de inclusiecriteria te laten voldoen
- NSAIDs gezien verhoogde kans op nierfunctiestoornis,
- Ondervulling dient voor de start gecorrigeerd te worden.

Kuurschema

Inname ixazomib: geheel doorslikken met 150 cc water op lege maag (minimaal 1 uur voor of 2 uur na maaltijd).

Capsule niet openen, breken of op kauwen. Bij vergeten dosis indien volgende dosis meer dan 72 uur in toekomst ligt: alsnog innemen, anders dosis achterwege laten.

Let op 1

Daratumumab maakt DAT positief, tot 6 maanden na laatste daratumumab:

Dit heeft overigens tot nu toe nog niet geleid tot klinisch significante hemolyse.

Derhalve voor de start van de behandeling:

- De bloedbank op de hoogte brengen
- Uitgebreide bloedgroep en IAT bepalen.
Indien de 3 maanden voor de start van de studie een bloedtransfusie heeft plaatsgevonden dient een moleculaire bloedgroep bepaald te worden.

Let op 2

Hoog-risico patiënten met oog op pulmonale infusie-gerelateerde bijwerkingen van daratumumab zijn:

- Pulmonale voorgeschiedenis
- Een FEV1 <75%.

Bij deze patiënten dient altijd een FEV1 voor de start van het protocol verricht worden.

Overweeg patiënten met een hoog risico op pulmonale bijwerkingen 2 nachten op te nemen. Verricht dan ook een FEV1 voor ontslag. Bij geen klinische observatie: bel dan altijd binnen 48 uur na toediening op ter controle en overweeg bronchodilatoren, antihistamica en corticosteroiden voor te schrijven voor het geval van een infusie-gerelateerde bijwerking thuis.

Let op 3

De M-proteïne bepaling wordt onbetrouwbaar door het gebruik van daratumumab.

Cyclus 1-9: éénmaal per 4 weken.

Cyclus 9 en verder: éénmaal per 8 weken.

Medicatie	Toedienings-wijze	Oplossing in	Tijdsduur
Ixazomib	oraal	4 mg	Dag 1,8,15 tijdens cyclus 1-9

			Dag 1,8,15,29,36,43 na cyclus 9
Dexamethason	oraal	20 mg	Dag 1,8,15,22 tijdens cyclus 1
		10 mg	Dag 1,8,15,22 tijdens cyclus 2-9
Daratumumab	i.v.	16 mg/kg	Dag 1,8,15,22 tijdens cyclus 1-2
			Dag 1,15 tijdens cyclus 3-6
			Dag 1 tijdens cyclus 7-9
			Dag 1 na cyclus 9

Pre-infusiemedicatie:

Een uur voor de daratumumab worden toegediend:

- Montelukast 10 mg p.o.
- Paracetamol 1000 mg p.o.
- Clemastine 2 mg i.v.
- Dexamethason:
 - Kuur 1 en 2: 20 mg i.v.
 - Na kuur 2: verlaag de dosis dexamethason naar 10 mg indien er geen infusie-gerelateerde bijwerkingen zijn geweest (indien deze verlaging van de dosis leidt tot een infusie-gerelateerde bijwerking, verhoog de dosis dexamethason dan weer tot 20 mg).

Indien de daratumumab niet wordt gegeven:

- Tijdens de inductiefase wordt de dexamethason dan als antimyeloombiotherapie alsnog p.o. gegeven
- Tijdens de onderhoudsfase wordt de dexamethason dan overgeslagen

Postinfusiemedicatie

Niet-hoog risico patiënt:

- Tijdens de 1e 4 cycli: 4 mg of dexamethason
- Na 4e cyclus: indien er geen infusie-gerelateerde bijwerkingen zijn opgetreden: stop postinfusiedexamethason; indien er dan alsnog een infusie-gerelateerde bijwerking optreedt: hervat de postinfusiedexamethason

Hoog risico patiënt:

Op dag 1 en 2 na alle infusies:

- Dexamethason 10 mg p.o.
- Clemastine 2 mg i.v.
- Kortwerkende β_2 mimetica zoals salbutamol aerosol
- Overweeg langwerkende medicatie zoals inhalatie-steroiden of langwerkende luchtwegdilatoren

Als er bij een hoog-risico patiënt geen infusie-gerelateerde bijwerkingen optreden, dan mag de postinfusiemedicatie na de 4e kuur op indicatie van de behandelaar gestaakt worden.

Controles

Controles dienen voor de start van de infusie, en 0.5, 1, 1.5, 2 en 3.5 uur na de start gemeten te worden, en 0.5, 1 en 2 uur na het einde. Indien de eerste toediening probleemloos verloopt, worden de volgende keer de controles voor en na de daratumumabinfusie gemeten.

Lever- en nierfunctie

Ixazomibdosis 3 mg bij:

- Klaring 20-30 mL/min,
- Totaal bilirubine ≥ 1.5 - $< 3x$ ULN, of
- Transaminasen ≥ 2 and $< 5x$ ULN.

Aanbevelingen bij overgevoelighedsreacties

Stop de infusie en verleen medische supportieve zorg. Overweeg paracetamol, antihistaminica, corticosteroiden, vulling middels infuus, zuurstof, bronchodilatoren en vasopressie.

Bij herstarten van de infusie na herstel tot graad 1: halveer de infusiesnelheid. Bij een succesvolle herintroductie: de infusiesnelheid kan op inzicht van de behandelend arts verhoogd worden.
Indien de daratumumab definitief gestaakt wordt vanwege bijwerkingen: continueer de ixazomib en dexamethason wel.

Graad 1 en 2: Geen aanvullende aanwijzingen behoudens bij een graad 2 (of hoger) laryngeaal oedeem. Indien dit niet reageert op systemische therapie of binnen 6 uur volledig verdwijnt: stop permanent de daratumumab.

Graad 3: Na herstel mag de toediening hervat worden of besloten worden de daratumumab definitief te staken. Bij een tweede recidief graad 3 IGB: daratumumab definitief staken.

Graad 4: Daratumumab definitief staken.

Overweeg klinische opname en observatie bij bijwerkingen.

Dosismodificatie schema

Zie het kopje hematologische toxiciteit voor het protocol rond niet-hematologische toxiciteit bij **ixazomib en daratumumab**.

Dexamethason

Dosis levels

- Startdosis 20 mg
- Dosis Level -1 10 mg
- Dosis Level -2 4 mg, minimumdosis voor daratumumabinfusie (en ook altijd na daratumumabinfusie bij cyclus 1-4)

Dyspepsie graad 1-2: Behandel met H2-blocker of PPI. Verlaag met 1 dosislevel indien klachten persisteren.

Dyspepsie ≥ graad 3: Stop dexamethason tot herstel. Behandel met H2-blocker of PPI en verlaag met 1 dosislevel.

Oedeem ≥ graad 3: Pas diuretica toe en verminder met 1 dosislevel.

Verwarring of stemmingsverandering ≥ graad 2: Stop dexamethason tot herstel. Verlaag 1 dosislevel.

Spierzwakte (steroidmyopathie) > graad 2 die functie belemmert. Verminder 1 dosislevel. Bij persisteren klachten: verlaag 1 dosislevel. Stop dexamethason indien klachten niet herstellen.

Hyperglycaemie ≥ graad 3: Bij ongecontroleerde hyperglycaemie ondanks orale antidiabetica en insuline: verlaag 1 dosislevel tot acceptabele glucosewaarden.

Acute pancreatitis. Stop dexamethason.

Hematologische toxiciteit

Tijdens een cyclus wordt op dag 8, 15, 22 en 29 een bloedbeeld bepaald.

Voor een volgende cyclus gelden de volgende voorwaarden:

- ANC ≥ 1.0 x 10⁹ /L
- Trombocyten ≥ 75 x 10⁹ /L
- Niet-hematologische toxiciteit (behalve alopecia) ≤CTCAE graad 2 of gelijk aan de toestand voor de start van de behandeling, tenzij
 - Misselijkheid of overgeven dat op antiemetica reageert
 - Diarree die op loperamide reageert
 - Moeheid die minder dan 7 dagen duurt

Tijdens een cyclus gelden de volgende voorwaarden:

- Trombocyten >25x10⁹ /L (of bij bloeding >50)
- ANC >0.5x10⁹ /L
- Geen neutropene koorts

Indien niet aan deze criteria wordt voldaan:

- Wordt de dosis ixazomib aangepast of uitgesteld.

- Wordt de dosis daratumumab uitgesteld.

Het protocol rond dosisaanpassing en uitstel is complex en dient individueel in overleg met hematoloog plaats te vinden. Hieronder zijn ter illustratie een aantal tabellen uit het HOVON 143-protocol weergegeven.

Voor ixazomib: H1, H2, H3.

Voor daratumumab: H2.

Uitgebreidere schemas (o.a. G en I) en uitgeschreven teksten zijn te vinden in het protocol.

H 1 Dose levels

Dose Levels for ixazomib during Induction and Maintenance Therapy

Dose Levels	Ixazomib
Starting Dose	4 mg once weekly on days 1,8 and 15 every 28 days
Dose Level -1	3 mg once weekly on days 1,8 and 15 every 28 days
Dose Level -2	2,3 mg once weekly on days 1,8 and 15 every 28 days
Dose Level -3	discontinue Ixazomib treatment

H2 Dose adjustments instructions for Ixazomib (and Daratumumab) for hematological toxicities, see also flow chart in appendix G (For Ixazomib) and I (for Daratumumab)

Criteria	Action Ixazomib	Action Daratumumab*
<u>Start of a cycle</u>		
<ul style="list-style-type: none"> - If at start of a cycle ANC < $1.0 \times 10^9/L$ and/or platelets < $75 \times 10^9/L$ - Growth factor support is strongly recommended if ANC < $1.0 \times 10^9/L$ - Platelet transfusion support is not recommended in order to meet the required platelet count $\geq 75 \times 10^9/L$ - Treatment should restart within 6 weeks. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ixazomib dose should be delayed - Complete blood count (CBC) with differential should be repeated within one week or earlier at the discretion of the physician until the ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and/or platelet counts $\geq 75 \times 10^9/L$. - Follow instructions as depicted in Appendix G (start next cycle). 	<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab dose should be delayed - Complete blood count (CBC) with differential should be repeated within one week or earlier at the discretion of the physician until the ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ and/or platelet counts $\geq 75 \times 10^9/L$. - Follow instructions as depicted in Appendix I1 (start next cycle)
<u>Within-Cycle Dose Modifications</u>		
<ul style="list-style-type: none"> - On a ixazomib dosing day (other than day 1) if platelet count < $25 \times 10^9/L$ and/or ANC < $0.5 \times 10^9/L$ - On a daratumumab dosing day (other than day 1) if platelet count < $25 \times 10^9/L$ or if bleeding and platelet count < $50 \times 10^9/L$ and/or ANC $\leq 0.5 \times 10^9/L$ - Treatment should restart within 6 weeks. 	<ul style="list-style-type: none"> - Ixazomib dose should be withheld. - Follow instructions as depicted in Appendix G (within a cycle) 	<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab dose should be withheld. - Follow instructions as depicted in Appendix I (different flow sheets for Cycle 1-2 (I2), Cycles 3-6 (I3) and Cycle 7-9 (I4))
<u>Dose Modifications for Subsequent Treatment Cycles</u>		
<ul style="list-style-type: none"> - All hematologic toxicities 	<ul style="list-style-type: none"> - For hematologic toxicity that occurs during a cycle but recover in time for the start of the next cycle: <ul style="list-style-type: none"> - If Ixazomib dose was reduced within the cycle, start the next cycle at that same dose. - If due to toxicity timing, ie, after day 15 dosing a dose reduction was not required at that point in the cycle, reduce ixazomib by 1 dose level at the start of that cycle. Do not reduce the Ixazomib dose both within a cycle and at the start of the cycle for the same most severe toxicity. 	<ul style="list-style-type: none"> - Upon recovery Daratumumab may be reinitiated (no dose reductions apply for daratumumab)

* There will be no dose reductions for daratumumab – please see paragraph I for details

H3 Dose modification instructions for ixazomib for non-hematological toxicity during a cycle and during maintenance therapy

Ixazomib Treatment Modification (Delays, Reductions, and Discontinuations) Due to Adverse Events (Non-Hematologic Toxicities)

Adverse Event (Severity)	Action on Study Drug	Further Considerations
<u>Peripheral Neuropathy:</u>		
Grade 1 peripheral neuropathy	No action	Grade 1 signs and symptoms: asymptomatic; without pain or loss of function; clinical or diagnostic observations only [14]
New or worsening Grade 1 peripheral neuropathy with pain or Grade 2	Hold study drug until resolution to Grade \leq 1 or baseline	Grade 2 signs and symptoms: Moderate symptoms; limiting instrumental activities of daily living (ADL) [14]
New or worsening Grade 2 peripheral neuropathy with pain or Grade 3	Hold study drug until resolution to Grade \leq 1 or baseline Reduce study drug to next lower dose upon recovery	Grade 3 signs and symptoms: severe symptoms; limiting self-care ADL; assistive device indicated [14]
New or worsening Grade 4 peripheral neuropathy	Discontinue study drug	
Grade 2 Rash	Symptomatic recommendations as described below	The investigator and project clinician may discuss considerations for dose modifications and symptom management.
Grade 2 Bullous Rash	Consider permanently discontinuing study drug	Exceptions are cases in which the investigator determines the patient is obtaining a clinical benefit
Grade 3 Stevens-Johnson Syndrome	Consider permanently discontinuing study drug	Exceptions are cases in which the investigator determines the patient is obtaining a clinical benefit
Grade 3 nonhematologic toxicity judged to be related to study drug	Hold study drug until resolution to Grade \leq 1 or baseline	Symptomatic recommendations noted below
If not recovered to \leq Grade 1 or baseline within 4 weeks	Reduce study drug 1 to next lower dose upon return to \leq Grade 1 or baseline	
Subsequent recurrence Grade 3 that does not recover to \leq Grade 1 or baseline within 4 weeks	Hold study drug until resolution to \leq Grade 1 or baseline Reduce study drug to next lower dose	Monitor closely, take appropriate medical precautions, and provide appropriate symptomatic care
Grade 4 nonhematologic toxicities judged to be related to study drug	Consider permanently discontinuing study drug	Exceptions are cases in which the investigator determines the patient is obtaining a clinical benefit . However, in case of grade 4 cutaneous reactions ixazomib should be definitely discontinuous.

Once ixazomib is reduced for any toxicity, the dose may not be re-escalated

Antibiotica

- Zosterprofylaxe, tot 6 weken na staken ixazomib
- Cotrimoxazol 1dd 480 mg (bij allergie levofloxacin 500 mg/day), tot 6 weken na staken IDD

- Fluconazol 1dd 50 tot 4 weken na staken dexamethason

Anti-emetica

Anti-emetica schema

IDD is weinig emetogeen.

Te realiseren voor de eerste kuur

Zie protocol MM.

Zie protocol [“te realiseren voor iedere eerste kuur chemotherapie in de hematologie”](#)

Lab. controles

Meetbare parameter zoals lichte ketens of M-proteïne. Wat de meetbare parameter is, dient in het therapieplan in SAP vermeld te worden door de behandelend arts.

Ook voor iedere kuur: Hb, L, tr, diff, kreatinine, Ca, albumine, ASAT, ALAT, g-GT, AF.

Evaluatie

Na iedere kuur.

Beschermende maatregelen t.a.v. excreta

Zie ook Crashkaart oncolytica

Extravasatie en/of morsen

Zie: werkinstructie calamiteiten met cytostatica

Aandachtspunten

Overweeg ook bisfosfonaat volgens lokaal protocol.

Bijwerkingen ixazomib

Moeheid, pancytopenie, maagdarmklachten (zoals diarree, misselijkheid en overgeven) en huiduitslag zijn beschreven als bijwerkingen. Voor alle bijwerkingen zijn officiële regels met betrekking tot uitstel en dosisreductie. Zie zo nodig “HOVON 143-protocol: bijwerkingen ixazomib”. Zeldzaam zijn beschreven: hypotensie, PRES, transverse myelitis,

Infusie-gerelateerde bijwerkingen (IGB) daratumumab

Overgevoeligheidsreactie, cytokine release syndroom, bronchospasmen, koorts, infectie, anemie, trombopenie, atriumfibrilleren, buikpijn, leverfunctiestoornissen, blozen, verwardheid, vermoeidheid.

Infusiereactie: Hypo- of hypertensie, tachycardie, flauwvallen, blozen, pijn (borst, gewrichten en buik) en uitslag. De meeste reacties zijn bij de eerste infusie gezien. Veel reacties kunnen tussen de 3 en 4 uur na de start infuus ontstaan. Er zijn reacties beschreven bij patiënten die 1-2 dagen na toediening van daratumumab zijn ontstaan.

Cytokine release syndroom: Koorts, koude rillingen, ademhalingsmoeilijkheden, hoofdpijn, misselijkheid, overgeven, huiduitslag, blozen, hypotensie en griepachtige verschijnselen.

Dexamethason: Tijdelijke vorm van suikerziekte, algehele malaise, stemmingswisselingen, verhoging eetlust, natrium- en vochtretentie, hartfalen, hypertensie, kaliumverlies, spierzwakte en spieratrofie, osteoporose, petechiën, misselijkheid, maagulcus, dunne huid, vertraagde wondgenezing, hirsutisme, psychische reacties: stemmingswisselingen, euforie, slapeloosheid, angst, depressie, tumorlysis syndroom.

Bij ontslag

- Lab. aanvraag meegeven.
- Poli-afpraak bij internist
- Heropnamedatum.

Gerelateerde documenten

Protocollen / Werkinstructies

- [Calamiteiten met cytostatica](#)
- [Anti-emetica schema](#)
- ["te realiseren voor iedere eerste kuur chemotherapie in de hematologie"](#)

Formulieren

- [Infuusschema](#)
- [Crashkaart oncolytica](#)

Bijwerkingen

- Specifieke bijwerkingen via [SIB op maat](#)
- Specifieke bijwerkingen via [Farmacotherapeutisch kompas](#)

Literatuur

HOVON 143-protocol.