

Moederprotocol

Daratumumab – Multiple Myeloom – Hematologie

Indicatie:

Patiënten ≥ 18 jaar met een recidief MM of refractair voor 2 of meer voorgaande behandelingen, inclusief IMiDs (o.a. thalidomide, lenalidomide) en proteasoomremmers, chemotherapie of ASCT.

Contra-indicaties:

- Onvoldoende merg reserve, gedefinieerd als trombo's $<30 \times 10^9/L$ of neutro's $<1.0 \times 10^9/L$.

Opzet van de kuur / informatie over de kuur:

Aantal cycli (maximaal) en cycluslengte, kuurdagen en plaats van behandeling van kuurdagen in de cyclus

Alle cycli zijn 28 dagen en kunnen poliklinisch plaatsvinden. Het eerste bezoek van een cyclus moet 4 weken na het begin van de vorige cyclus plaatsvinden. Daratumumab wordt gegeven tot ontwikkeling progressie of ernstige toxiciteit.

Daratumumab monotherapie: daratumumab wordt toegediend volgens onderstaand schema.

Moment van tumorevaluatie

De respons op de behandeling wordt na elke behandelingscyclus bepaald.

Behandeling in studieverband?

Nee

(Internet) Link:

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

Synoniemen:

MM, multiple myeloom, daratumumab

Daratumumab monotherapie

Tabel 1. Daratumumab als monotherapie

Agent	Dose/day	Route	Days
Daratumumab	16 mg/kg	i.v.	Cycles 1 and 2: Days 1, 8, 15, 22 (QW) Cycle 3 to 6: Days 1, 15 (Q2W) Cycles 7+: Day 1 (Q4W)

Cycles will be given every 28 days. The next cycle will start at day 29 of the previous cycle.

Kuurvoorwaarden voor start behandeling / dosis reductie schema:

Daratumumab monotherapie

Criteria waaraan voldaan moet worden om in aanmerking te komen voor een nieuwe daratumumab infusie (een cyclus kan meerdere infusies betreffen):

- Trombo's $\geq 25 \times 10^9/L$ (transfusie is toegestaan)
- ANC $\geq 0.50 \times 10^9/L$ (ondersteuning met groeifactor wordt aanbevolen als ANC $< 1.0 \times 10^9/L$)
- Afwezigheid van graad 3 of hoger niet-hematologische toxiciteit met de volgende uitzonderingen:
 - Graad 3 misselijkheid of Graad 3 braken wat reageert op anti-emetische behandeling
 - Graad 3 diarree die reageert op behandeling
 - Graad 3 vermoeidheid of asthenie die < 7 dagen aanhoudt na de laatste toediening van Daratumumab

Daratumumab behandeling moet worden hervat wanneer de toxiciteit is afgenomen tot \leq graad 2.

Als niet aan deze criteria wordt voldaan, wordt de behandeling uitgesteld totdat de toxiciteit hersteld is (volg instructies voor dosisaanpassing). De volgende cyclus mag maximaal 28 dagen uitgesteld worden voor herstel van toxiciteit.

Tijdens behandeling zoveel mogelijk het geplande doseringsschema aanhouden. Afwijkingen van 3 dagen van de geplande dag is toegestaan, mits de minimale interval tussen 2 toedieningen daratumumab minimaal 5 dagen is.

Management toxiciteit

Criteria waaraan voldaan moet worden om in aanmerking te komen voor een nieuwe daratumumab infusie (een cyclus kan meerdere infusies betreffen):

- Trombo's $\geq 25 \times 10^9/L$ (transfusie is toegestaan)
- ANC $\geq 0.50 \times 10^9/L$ (ondersteuning met groeifactor wordt aanbevolen als ANC $< 1.0 \times 10^9/L$)
- Afwezigheid van graad 3 of hoger niet-hematologische toxiciteit met de volgende uitzonderingen:
 - Graad 3 misselijkheid of Graad 3 braken wat reageert op anti-emetische behandeling
 - Graad 3 diarree die reageert op behandeling
 - Graad 3 vermoeidheid of asthenie die < 7 dagen aanhoudt na de laatste toediening van Daratumumab

Daratumumab behandeling moet worden hervat wanneer de toxiciteit is afgenomen tot \leq graad 2.

Als niet aan deze criteria wordt voldaan, wordt de behandeling uitgesteld totdat de toxiciteit hersteld is (volg instructies voor dosisaanpassing). De volgende cyclus mag maximaal 28 dagen uitgesteld worden voor herstel van toxiciteit.

Indien aan een van volgende criteria voldaan wordt moet een toediening daratumumab uitgesteld worden:

- Graad 4 hematologische toxiciteit (trombo's < 25 of neutro's $< 0,5$) of graad 3 of hoger trombocytopenie met bloedingen
- Graad 3 of hoger niet-hematologische toxiciteit met de volgende uitzonderingen:
 - Graad 3 misselijkheid of Graad 3 braken wat reageert op anti-emetische behandeling
 - Graad 3 diarree die reageert op behandeling
 - Graad 3 vermoeidheid of asthenie die < 7 dagen aanhoudt na de laatste toediening van Daratumumab

Daratumumab behandeling moet worden hervat wanneer de toxiciteit is afgenomen tot \leq graad 2.

Tabel 2. Daratumumab-related toxicity management

Cycles	Dosing Frequency	Dose Miss	Dosing Resumption
1 and 2	Weekly (QW)	> 3 days	Next planned weekly dosing date
3 to 6	Biweekly (Q2W)	> 7 days	Next planned biweekly dosing date
7+	Every 4 weeks (Q4W)	> 21 days	Next planned every 4 weeks dosing date

Indien een toediening meer uitstel nodig heeft dan aangegeven in tabel 7 wordt de toediening als een gemiste dosis beschouwd en wordt de toediening hervat op de dag van de eerstvolgende geplande toediening.

Een gemiste toediening wordt niet ingehaald. Vanaf cyclus 7 mag een toediening tot 4 weken worden uitgesteld.

Elke bijwerking die mogelijk gerelateerd is aan daratumumab en die meer dan 28 dagen uitstel nodig heeft voor herstel leidt tot permanente discontinuering van daratumumab.

Kuurmedicatie / behandelingschema:

Daratumumab monotherapie

Cyclus 1 & 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
Chemotherapie																														
Daratumumab	1 dd 16 mg/kg	Intraveneus																												
Premedicatie daratumumab *																														
Dexamethason	1 dd 20 mg	Intraveneus																												
Paracetamol	1 dd 1000 mg	Oraal																												
Clemastine	1 dd 2 mg	Intraveneus																												
Montelukast *	10 mg	Oraal																												
Postmedicatie daratumumab #																														
Dexamethason	1 dd 20 mg	Oraal																												
Ondersteunende medicatie																														
Co-trimoxazol	1 dd 480 mg	Oraal																												

* Bij eerste infuus **cyclus 1 dag 1** wordt montelukast 10 mg oraal gegeven. **Op indicatie (bij voorafgaande infusie reactie) montelukast 10 mg oraal aan premedicatie toevoegen bij volgende infusies.**

Voor patiënten met een hoger risico op ademhalingsproblemen (FEV1 <75%), de volgende postmedicatie overwegen:

- Antihistamine (difenhydramine of equivalent) op de eerste en tweede dag na elke daratumumab infusie
- Kortwerkende β_2 adrenerge receptor agonist zoals salbutamol
- Medicatie longziekte (bijv. inhalatiecorticosteroiden \pm langwerkende β_2 adrenerge receptoragonisten bij astma, langwerkende bronchodilatoren zoals tiotropium of salmeterol \pm inhalatiecorticosteroiden bij COPD)

Cyclus 3-6

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																														
Daratumumab	1 dd 16 mg/kg	Intraveneus																												
Premedicatie daratumumab *																														
Dexamethason	1 dd 20 mg	Intraveneus																												
Paracetamol	1 dd 1000 mg	Oraal																												
Clemastine	1 dd 2 mg	Intraveneus																												
Montelukast*	10 mg	Oraal																												
Postmedicatie daratumumab #																														
Dexamethason	1 dd 20 mg	Oraal																												
Ondersteunende medicatie																														
Co-trimoxazol	1 dd 480 mg	Oraal																												

Cyclus 7 en verder

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																														
Daratumumab	1 dd 16 mg/kg	Intraveneus																												
Premedicatie daratumumab *																														
Dexamethason	1 dd 20 mg	Intraveneus																												
Paracetamol	1 dd 1000 mg	Oraal																												
Clemastine	1 dd 2 mg	Intraveneus																												
Montelukast*	10 mg	Oraal																												
Postmedicatie daratumumab #																														
Dexamethason	1 dd 20 mg	Oraal																												
Ondersteunende medicatie																														
Co-trimoxazol	1 dd 480 mg	Oraal																												

* . Bij eerste infuus **cyclus 1 dag 1** wordt montelukast 10 mg oraal gegeven. **Op indicatie (bij voorafgaande infusie reactie) montelukast 10 mg oraal aan premedicatie toevoegen bij volgende infusies.**

Voor patiënten met een hoger risico op ademhalingsproblemen (FEV1 <75%), de volgende postmedicatie overwegen:

- Antihistamine (difenhydramine of equivalent) op de eerste en tweede dag na elke daratumumab infusie
- Kortwerkende β_2 adrenerge receptor agonist zoals salbutamol
- Medicatie longziekte (bijv. inhalatiecorticosteroïden \pm langwerkende β_2 adrenerge receptoragonisten bij astma, langwerkende bronchodilatoren zoals tiotropium of salmeterol \pm inhalatiecorticosteroïden bij COPD)

Verpleegkundige instructies:

- Patiënt informeren t.a.v. kuur (checklist), bijwerkingen en schema
- Chemo-infuussysteem: 500 ml NaCl 0,9%
- Controleer voor de toediening of het infuus goed in het vat ligt.
- Bij ontslag: informatie en recept meegeven van evt. medicatie en patiënt informeren wat te doen bij klachten en/of vragen.

+ specifiek voor de kuur

- Crashkar in directe omgeving plaatsen & noodset klaarzetten
- Perifeer infuus inbrengen
- 0,2 µm filter tussen lijn en venflon plaatsen.
- Daratumumab wordt in VUMc op de DBU bereid volgens handboek parenteralia. Daratumumab wordt in het AMC in de apotheek bereid.
- De eerste gift daratumumab wordt opgelost in 1000 ml NaCl 0,9%. Bij vervolgcuren wordt daratumumab opgelost in 500 ml NaCl 0,9%, mits de eerste kuur goed wordt verdragen. Zie toedieningsschema daratumumab bij de roadmap. Begin- en eindtijd registreren in EPIC.
- Voor en na toediening van daratumumab controle T / P / RR en op dag 1 van elke cyclus ook gewicht. Tijdens de eerste twee toedieningen worden vitale functies frequenter gecontroleerd:

	Predose	Start infusie Daratumumab	+30 min	+1 uur	+2 uur	+3,5 uur	Einde infusie Daratumumab	+30 min	+1 uur
T / P / RR	<input type="checkbox"/>	Begintijd registreren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Eindtijd registreren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- Alle patiënten krijgen 60 minuten voor daratumumab premedicatie toegediend, zie behandelingschema.
- Patiënten < 75 jaar krijgen de dag na toediening van daratumumab nog postmedicatie. Bij patiënten met een verminderde longfunctie (FEV1<75% of astma) wordt in verband met een hoger risico op reacties andere postmedicatie voorgeschreven. Tevens is het mogelijk dat deze patiënten 2 nachten worden opgenomen voor observatie.
- In geval van een infusiereactie, de toediening onderbreken en reactie behandelen naar voorschrift arts. Indien patiënt stabiel is en akkoord van arts, herstart de toediening en infusiesnelheid met 50% verlagen. Indien dit probleemloos gaat kan arts besluiten infusiesnelheid weer op te hogen. Reden van onderbreking plus duur registreren in EPIC.
- Na toediening van daratumumab 100 ml NaCl 0,9%. Alleen bij de eerste 2 toedieningen daarna een waakinfluus gedurende één uur. Begin- en eindtijd en ingelopen volume registreren in EPIC.
- Geen kruisbloed afnemen direct na behandeling met daratumumab, dit geeft een verkeerde uitslag. Kruisbloed direct voor de toediening van daratumumab afnemen.

Medische instructies:

- Voorschrijven kuur
- Vrijgeven kuur als patiënt aan de voorwaarden voldoet
- Bij ontslag recept eventuele medicatie
- Controle poli dag?
- Aanvullend:

+ specifiek voor de kuur

- Behandeling vindt poliklinisch plaats. Indien de patiënt na toediening nog ter observatie moet blijven wordt de patiënt overgeplaatst naar de klinische afdeling.
- Voor start behandeling overwegen of er een indicatie is voor tumorlysis profylaxe. Patiënten met een hoog risico profylactisch behandelen volgens lokaal protocol.
- Toediening van bisfosfonaten volgens lokaal protocol.
- cotrimoxazol of ander antibioticum volgens lokaal protocol is aanbevolen. Neulasta is aanbevolen bij neutrofiele granulocyten <1.0x 10⁹/L.
- Voor de eerste toediening van daratumumab bloedgroep bepalen en IAT (directe Coombs); aan bloedbank melden via formulier en via email dat patient start met daratumumab zodat uitgebreide bloedgroep typering plaats vindt.
- Daratumumab wordt volgens bovenstaande behandelingschema's toegediend. Er is een window van 3 dagen voor de toediening van daratumumab, zolang er minimaal een interval van 5 dagen zit tussen verschillende toedieningen. Vanaf cyclus 7 mag een toediening van daratumumab maximaal 4 weken uitgesteld worden.
- Premedicatie en eventuele postmedicatie orderen, zie bovenstaande behandelingschema's. Patiënten met FEV1<75% worden op indicatie 2 dagen opgenomen voor observatie na een toediening. Indien ze worden opgenomen, moet FEV1 bepaald worden voor ontslag. Indien ze niet opgenomen worden moet er binnen 48 uur na alle toedieningen telefonisch contact zijn om eventuele problemen te monitoren. Indien er bij een risicopatiënt geen ernstige infusie-gerelateerde reacties optreden kan de postmedicatie na 4 toedieningen worden gestopt.
- **Infusiereactie:** daratumumab toediening direct onderbreken, ongeacht ernst van de reactie. Reactie volgens lokaal protocol behandelen. Bij herstarten infusie de toediensnelheid halveren. Indien dit probleemloos gaat kan besloten worden om de infusiesnelheid weer op te hogen.

- Bij een **levensbedreigende infusie gerelateerde reactie** of anafylactische reactie dient daratumumab gestaakt te worden en wordt er geen daratumumab meer toegediend aan de patiënt. Agressieve symptomatische behandeling moet worden toegepast.
- **Infusiegerelateerde reacties graad 1 of graad 2**
De toediening onderbreken. Wanneer de toestand van de patiënt weer stabiel is kan de infusie herstart worden, de toediensnelheid dan halveren. Indien dit goed wordt verdragen kan de toediensnelheid weer volgens schema opgehoogd worden.
Bij \geq graad 2 larynxoedeem of \geq graad 2 bronchospasme, niet reagerend op systemische therapie binnen 6 uur na het ontstaan van de reactie, gaat patiënt off-study en zal geen behandeling meer krijgen met daratumumab.
- **Infusie gerelateerde reacties graad 3 of hoger**
Voor infusie gerelateerde bijwerkingen van graad 4 de infusie direct onderbreken. De patiënt gaat off-study.
Voor infusie gerelateerde graad 3 bijwerkingen de infusie onderbreken en patiënt observeren tijdens herstel. Als de reactie afzakt naar graad 1 kan de infusie herstart worden. De toediensnelheid dient dan gehalveerd te worden. Indien dit goed wordt verdragen kan de toediensnelheid weer volgens schema opgehoogd worden. Indien de reactie na het herstarten van de toediening opnieuw verergert naar graad 3, zelfde stappen herhalen of patiënt off-study. Indien de reactie voor een derde keer verergert naar graad 3 gaat de patiënt off-study.

Toxiciteit / belangrijkste bijwerkingen:

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

Tijdens of kort na infusie:

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.

Onderzoeken tijdens en na behandeling:

Afname van bloed, beenmerg en urine, lichamelijk onderzoek, ECG, X-thorax, CT-scan en op indicatie ook cardiac ejection/echo, spirometrie/FEV test en testen op AL amyloidose op indicatie.

Literatuur / referentie:

- IPPI Daratumumab, versie 26 mei 2016

ROADMAP:

Instructies toediening daratumumab

Eerste toediening:

Daratumumab wordt voor de eerste toediening opgelost in 1000 ml NaCl 0,9%. De infusie start met een snelheid van 50 ml/uur. Indien er geen infusie gerelateerde reacties optreden kan de snelheid elke 60 minuten met stappen van 50 ml/uur opgehoogd worden in de eerste 3 uur, tot een maximale snelheid van 200 ml/uur.

Tweede toediening:

Als de eerste toediening van daratumumab goed werd verdragen (gedefinieerd als geen > graad 1 infusie gerelateerde reacties gedurende de eerste 3 uur), dan wordt de tweede infusie opgelost in 500 ml 0,9% NaCl. De tweede toediening van daratumumab start met een snelheid van 50 ml/uur en kan, mits goed verdragen, elke 60 minuten opgehoogd worden met stappen van 50 ml/uur, tot een maximum snelheid van 200 ml/uur. Als de vorige infusie niet goed werd verdragen, worden de instructies van de eerste infusie worden gebruikt.

Vervolgtodieningen:

Als de eerste 2 toedieningen van daratumumab goed werden verdragen (gedefinieerd als geen > graad 1 infusie gerelateerde reacties tijdens een infusiesnelheid van \geq 100 ml/uur), dan wordt daratumumab opgelost in 500 ml NaCl 0,9% en kan worden gestart met een snelheid van 100 ml/uur. Indien dit goed verdragen wordt, kan de snelheid telkens opgehoogd worden met stappen van 50 ml/uur per 60-minuten, tot een maximum snelheid van 200 ml/uur. Als de vorige infusie niet goed werd verdragen, worden de instructies voor de tweede infusie gebruikt.

Eerste infusie		Tweede infusie		Vervolgtoedieningen	
Tijd (minuten)	ml/uur	Tijd (minuten)	ml/uur	Tijd (minuten)	ml/uur
0-60	50	0-60	50 ^a	0-60	100 ^b
61-120	100	61-120	100	61-120	150
121-180	150	121-180	150	121-180	200
181-240	200	181-	200 ^e	181-	200 ^e
241-300	200				
301-360	200				
361- ^c	200 ^e				
Totaal infusie	1000 ml		500 ml		500 ml
a	Als de eerste toediening van daratumumab goed wordt verdragen (gedefinieerd geen > graad 1 infusie gerelateerde reacties tijdens de eerste 3 uur) kan, de tweede infusie worden toegediend met een startsnelheid van 50 ml/uur en kan er per uur opgehoogd worden met stappen van 50 ml/uur, tot een maximum snelheid van 200 ml/uur. Als de vorige infusiesnelheid niet goed wordt verdragen, worden de instructies voor de eerste toediening gebruikt.				
b	Als de eerste 2 toedieningen van daratumumab goed zijn verdragen (gedefinieerd als geen > graad 1 infusie gerelateerde reacties tijdens infusiesnelheid van \geq 100 ml/uur), worden de volgende toedieningen gestart op een snelheid van 100 ml/uur en opgehoogd met stappen van 50 ml/uur per 60-minuten, tot een maximum snelheid van 200 ml/uur. Als de vorige infusiesnelheid niet goed werd verdragen, worden de instructies voor de tweede toediening gevolgd.				
c	Infusie moet in ongeveer 6 uur en 30 minuten voltooid zijn				
d	Infusie moet in ongeveer 3 uur en 15 minuten voltooid				
e	Elke overflow die in de IV zak achterblijft moet ook worden toegediend om ervoor te zorgen dat alle medicatie is gegeven.				

Cyclus 1: dag 1 en 8 (eerste twee toedieningen)

Starttijd						
Lijn 1	Lijn 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00				NaCl 0,9%		Spoellijn
	0:00			NaCl 0,9%		Noodlijn
		Paracetamol	1000 mg	Oraal	nvt	Premedicatie
0:00		Dexamethason	20 mg	Bij 50 ml NaCl 0,9%	15 minuten	Premedicatie
0:15				NaCl 0,9%		Spoelen
0:30		Clemastine	2 mg		Bolus	Premedicatie
0:35				NaCl 0,9%		Spoelen
1:00		Daratumumab	16 mg/kg	1 ^e : in 1000 ml NaCl 0,9% 2 ^e : in 500 ml NaCl 0,9%		Volgens opbouwschema
				100 ml NaCl 0,9%		Spoelen
				NaCl 0,9%	60 minuten	Waakinfuus: 21ml/uur

Cyclus 1: dag 15 en 22

Cyclus 2: dag 1, 8, 15 en 22

Cyclus 3-6: dag 1 en 15

Vanaf cyclus 7: dag 1

Starttijd						
Lijn 1	Lijn 2	Medicatie	Dosis	Oplosmiddel (ml)	Inlooptijd	Bijzonderheden/ toedieningsinstructies
0:00				NaCl 0,9%		Spoellijn
	0:00			NaCl 0,9%		Noodlijn
		Paracetamol	1000 mg	Oraal	nvt	Premedicatie
0:00		Dexamethason	20 mg	Bij 50 ml NaCl 0,9%	15 minuten	Premedicatie
0:15				NaCl 0,9%		Spoelen
0:30		Clemastine	2 mg		Bolus	Premedicatie
0:05				NaCl 0,9%		Spoelen
1:00		Daratumumab	16 mg/kg	In 500 ml NaCl 0,9%		Volgens opbouwschema
4:15				100 ml NaCl 0,9%		Spoelen

Alleen voor patiënten < 75 jaar:

Cyclus 1-2: dag 2, 9, 16 en 23

Cyclus 3-6: dag 2 en 16

Vanaf cyclus 7: dag 2

Dexamethason	1 dd 20 mg	Oraal
--------------	------------	-------