

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

## **Protocol Dara-Pd:**

**Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.<sup>1</sup>**

## **Inhoudsopgave:**

1. Doel behandeling
2. Definities
3. Indicatie
4. Contra-indicaties
5. Toelichting werking geneesmiddelen
6. Werkwijze
  - a. Kuurschema/Dosering
  - b. Pre-medicatie
  - c. Post-medicatie
7. Toedieningswijze
8. Aandachtspunten
  - a. Voor toediening
  - b. Tijdens toediening
  - c. Na toediening
9. Belangrijkste bijwerkingen
  - a. Algemeen
  - b. Nierinsufficiëntie
  - c. Leverinsufficiëntie
10. Bronnen/Referenties
11. Contactgegevens Janssen
12. Disclaimer

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

## 1. Doel behandeling

Bij patiënten met Multipel Myeloom wordt chemotherapie en doelgerichte therapie ingezet ter verlenging van het leven, symptomen van de ziekte te limiteren en/of te verlichten en om te zorgen voor een acceptabele kwaliteit van leven.

## 2. Definities

- a. Daratumumab voor subcutane injectie (SC) = Darzalex® SC
- b. Pomalidomide = Innovid®
- c. Dexamethason = Ziekenhuisafhankelijk; er bestaan verschillende producten met de werkzame stof dexamethason

## 3. Indicatie

Daratumumab SC is geïndiceerd in combinatie met pomalidomide en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

## 4. Contra-indicaties

### Daratumumab SC

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van volgende hulpstoffen: Recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20), L-histidine L-histidinehydrochloride-monohydraat, L-methionine, Polysorbaat 20, Sorbitol (E420), Water voor injecties. Voor uitgebreidere informatie zie de SmPC van Darzalex<sup>1</sup>.

### Pomalidomide

Voor actuele gegevens over contra-indicaties; zie de SmPC van Innovid<sup>2</sup>.

### Dexamethason

Voor actuele gegevens over contra-indicaties; zie de SmPC van dexamethason<sup>3</sup>.

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

## 5. Toelichting werking geneesmiddelen

### Daratumumab SC<sup>1</sup>

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG1κ-antilichaam (mAb) dat bindt aan het CD38-eiwit dat tot expressie komt op het oppervlak van cellen bij diverse hematologische maligniteiten, waaronder klonale plasmacellen bij multipel myeloom en AL-amyloïdose, alsook op het oppervlak van andere celtypen en weefsels. Het CD38-eiwit heeft meerdere functies zoals receptor-gemedieerde adhesie, signalering en enzymatische activiteit.

### Pomalidomide<sup>4</sup>

Pomalidomide bindt rechtstreeks aan het eiwit cereblon (CRBN), onderdeel van een E3-ubiquitine-ligasecomplex, en remt de auto-ubiquitineren van CRBN binnen dit complex. Hierdoor zorgt het voor afbraak van substraateiwitten Aiolos en Ikaros wat leidt tot directe cytotoxische en immunomodulerende effecten.

Pomalidomide remt de proliferatie en induceert de apoptose van hematopoëtische tumorcellen. Het remt ook de proliferatie van lenalidomide-resistente multipel-myeloomcellen. Combinatie met dexamethason werkt synergistisch bij het induceren van tumorcel-apoptose. Het verhoogt T-cel- en NK-cel-gemedieerde immuniteit en remt de productie van pro-inflammatoire cytokinen (zoals TNF-α en IL-6) door monocytten. Remt tevens angiogenese door de migratie en adhesie van endotheelcellen te blokkeren.

### Dexamethason<sup>4</sup>

Gefluorideerd corticosteroïd met sterke glucocorticoïde eigenschappen; het mineralocorticoïde effect is te verwaarlozen. Vanwege de lange biologische halfwaardetijd is dexamethason met name geschikt in gevallen waarin een continue glucocorticoïde werking is gewenst.

## 6. Werkwijze

### a. Kuurschema/Dosering

Hieronder staat een drietal schema's weergegeven die inhoudelijk gelijk zijn maar de mogelijkheid geven om de weergave van voorkeur op te nemen.

#### *Schema 1:*

Behandelschema voor daratumumab SC in combinatie met pomalidomide en dexamethason (Pd) (behandelschema met cycli van 4 weken)

Weken	Schema
Week 1 tot 8	elke week (in totaal 8 doses)
Week 9 tot 24 <sup>a</sup>	om de twee weken (in totaal 8 doses)
Week 25 en verder tot ziekteprogressie <sup>b</sup>	om de vier weken

<sup>a</sup>De eerste dosis van het 2wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 9

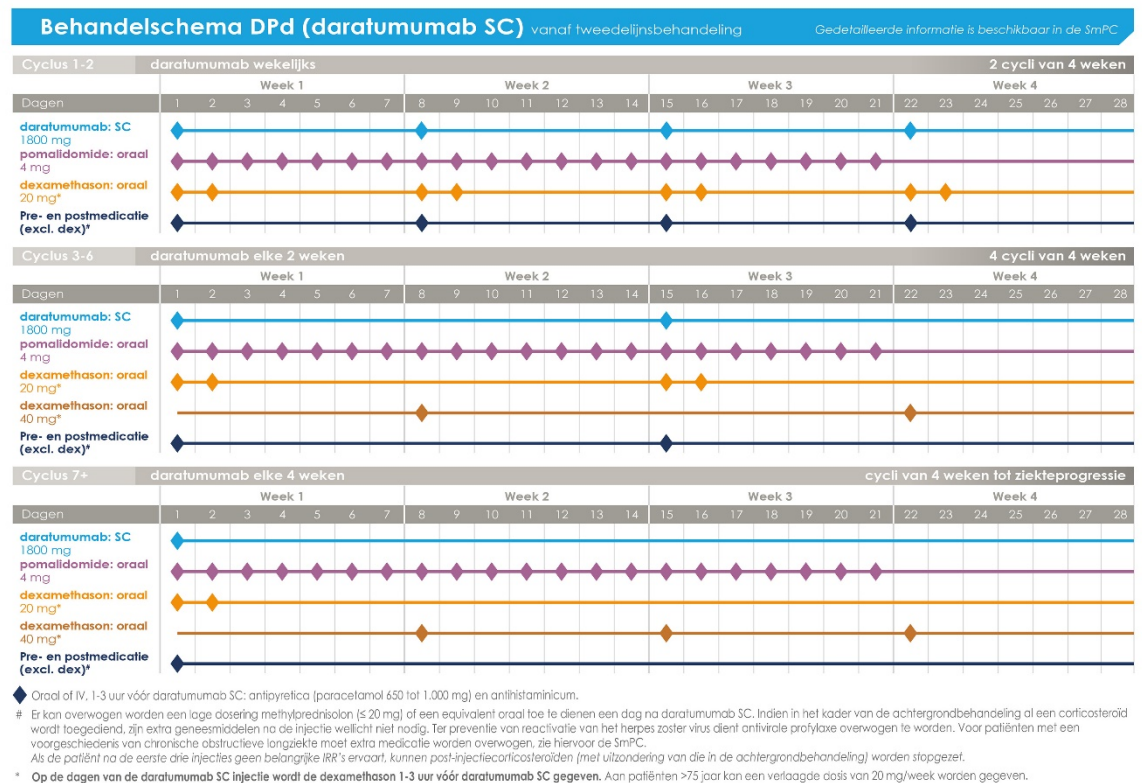
<sup>b</sup>De eerste dosis van het 4wekelijks behandelschema wordt toegediend in week 25

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

De aanbevolen dosis van de daratumumab SC injectie is 1800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten, volgens het behandelingschema in de tabel.

Dexamethason moet worden toegediend in een dosis van 40 mg/week (of een verlaagde dosis van 20 mg/week voor patiënten >75 jaar).

Schema 2: Grafische weergave



Schema 3<sup>6</sup>:

Dara-Pd; daratumumab-pomalidomide-dexamethason (frequentie 1 x per 4 weken; tot ziekte progressie)				
Daratumumab SC	1800 mg	SC	Cyclus 1 en 2; dag 1, 8, 15, 22 Cyclus 3 tm 6: dag 1, 15 Cyclus 7 ev: dag 1	
Pomalidomide	4 mg	PO	Dag 1-21	
Dexamethason	40 mg	PO	Dag 1, 8, 15, 22 *aanpassen dosering bij leeftijd >75 jr	

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

## **b. Pre-medicatie**

*Geneesmiddelen vóór de injectie:*

Voorafgaand aan de injectie moeten bij alle patiënten 1 tot 3 uur vóór elke toediening van daratumumab SC onderstaande geneesmiddelen (oraal of intraveneus) worden toegediend om het risico op infusiegerelateerde reacties (IRR's) te vermijden:

**Corticosteroïd** (langwerkend of middellangwerkend)

Dexamethason 20 mg (of een equivalent), toegediend voorafgaand aan elke infusie met daratumumab SC.

Aangezien dexamethason de basis van de achtergrondbehandeling is, zal de behandelingsdosis dexamethason op de dagen van de toediening van daratumumab SC in plaats hiervan dienen als pre-injectiegenesmiddel.

**Antipyretica** (paracetamol 650 tot 1000 mg)

**Antihistaminicum** (difenhydramine 25 tot 50 mg of equivalent, oraal of intraveneus toegediend).

Volgens HOVON richtlijn<sup>5</sup>: **Optioneel: montelukast** 10 mg oraal vooraf aan of na de eerste gift, eventueel te herhalen bij de tweede gift daratumumab SC.

## **c. Post-medicatie**

*Geneesmiddelen na de injectie:*

Na de injectie dienen geneesmiddelen als volgt te worden toegediend om het risico op vertraagde IRR's te verminderen:

Er kan worden overwogen om op de dag na de injectie met daratumumab SC een lage dosis methylprednisolon ( $\leq 20$  mg) of een equivalent oraal toe te dienen. Als er echter op de dag na de injectie met daratumumab SC een corticosteroïd (bijv. dexamethason, prednison) in het kader van een achtergrondbehandeling wordt toegediend, zijn extra geneesmiddelen na de injectie wellicht niet nodig.

Als de patiënt na de eerste drie injecties geen belangrijke IRR's ervaart, kunnen post-injectiecorticosteroïden (met uitzondering van corticosteroïden in het kader van een achtergrondbehandeling) worden stopgezet.

Daarnaast moet voor patiënten met een voorgeschiedenis van chronische obstructieve longziekte worden overwogen om na de injectie geneesmiddelen te gebruiken zoals kort- en langwerkende bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden. Na de eerste vier injecties kan de arts besluiten het gebruik van deze inhalatiemedicatie na de injecties te stoppen indien de patiënt geen ernstige IRR's krijgt.

*Profylaxe voor reactivatie van herpes zoster-virus.*

Ter preventie van reactivatie van het herpes zoster-virus dient antivirale profylaxe overwogen te worden

## 7. Toedieningswijze

Daratumumab SC is niet bedoeld voor intraveneuze toediening en dient uitsluitend te worden toegediend via een subcutane injectie, in de gespecificeerde doses.

Plaats de hypodermische injectienaald of de subcutane infusieset vlak voor toediening op de spuit om verstopping van de naald te voorkomen.

Injecteer 15 ml daratumumab SC in ongeveer 3-5 minuten in het subcutane weefsel van het abdomen, ongeveer 7,5 cm rechts of links van de navel.

Injecteer daratumumab SC niet op andere plaatsen van het lichaam, aangezien daarover geen gegevens beschikbaar zijn.

Bij opeenvolgende injecties dient de injectieplaats afgewisseld te worden.

Daratumumab SC mag nooit worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is of in gebieden met een litteken.

Onderbreek of vertraag de afgifte als de patiënt pijn ervaart. In het geval dat de pijn niet wordt verlicht door de injectie te vertragen, kan voor afgifte van de resterende dosis een tweede injectieplaats worden gekozen aan de andere kant van het abdomen.

Dien tijdens behandeling met daratumumab SC geen andere geneesmiddelen voor subcutaan gebruik toe op dezelfde plaats als daratumumab SC.

Voor toedieningswijze andere geneesmiddelen zie de respectievelijke SmPCs<sup>2,3</sup>.

## 8. Aandachtspunten

### a. Voor toediening

Vóór en na de injectie moeten geneesmiddelen worden toegediend om het risico op IRR's met daratumumab SC te beperken (zie SmPC Darzalex & secties 6a en 6b<sup>1</sup>). Patiënten dienen te worden gemonitord en advies te krijgen met betrekking tot IRR's, in het bijzonder tijdens en na de eerste en tweede injectie. Indien er een anafylactische reactie of levensbedreigende (graad 4) reactie optreedt, dient onmiddellijk passende noodhulp te worden geboden. De behandeling met daratumumab SC moet onmiddellijk en permanent worden stopgezet.

Patiënten met een voorgeschiedenis van chronisch obstructieve longziekte kunnen aanvullende post-injectiemedicatie nodig hebben ter behandeling van respiratoire complicaties. Voor patiënten met chronisch obstructieve longziekte dient het gebruik van geneesmiddelen na de injectie (bijvoorbeeld kort- en langwerkende bronchodilatoren en inhalatiecorticosteroïden) te worden overwogen (zie SmPC Darzalex & sectie 6b<sup>1</sup>).

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandelingslijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandelingslijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

Voor patiënten met een hoger risico op ademhalingsproblemen (FEV1 <75%), de volgende postmedicatie overwegen: Antihistaminicum (difenhydramine of equivalent) op de eerste en tweede dag na elke daratumumab infusie/injectie en een kortwerkende  $\beta_2$  adrenerge receptor agonist. Deze laatste in geval van astma vervangen door inhalatiecorticosteroiden  $\pm$  langwerkende  $\beta_2$  adrenerge receptoragonisten en in geval van COPD vervangen door langwerkende bronchodilatoren zoals tiotropium of salmeterol  $\pm$  inhalatiecorticosteroiden. [bron voor deze alinea: HOVON Richtlijn<sup>5</sup>]

#### *Neutropenie/trombocytopenie*

Daratumumab SC kan neutropenie en trombocytopenie, veroorzaakt door achtergrondbehandeling, verergeren. Tijdens de behandeling dient periodiek het volledige bloedbeeld te worden gecontroleerd volgens de voorschriftinformatie van de fabrikant met betrekking tot achtergrondbehandelingen. Patiënten met neutropenie dienen gecontroleerd te worden op tekenen van infectie. Het kan nodig zijn de behandeling met daratumumab SC uit te stellen totdat het bloedbeeld is hersteld. Bij patiënten met een lager lichaamsgewicht die daratumumab SC kregen, werd meer neutropenie waargenomen. Dit was echter niet geassocieerd met hogere aantallen ernstige infecties. Het wordt afgeraden de dosis van daratumumab SC te verlagen. Overweeg een ondersteunende behandeling met bloedtransfusies of groeifactoren.

#### *Interferentie met indirecte antiglobulinetest (indirecte Coombstest)*

Patiënten dienen getypeerd en gescreend te worden alvorens de behandeling met daratumumab te starten. Voordat de behandeling met daratumumab wordt gestart kan fenotypering overwogen worden in overeenstemming met de lokale praktijken. Rode-bloedcelgenotypering wordt niet beïnvloed door daratumumab en kan op ieder moment uitgevoerd worden.

#### *Gebruik*

Terugvinden herkomst. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Daratumumab SC moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en de eerste dosis dient te worden toegediend in een omgeving waar reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Het is belangrijk de etiketten van de injectieflacons te controleren om er zeker van te zijn dat de juiste formulering (intraveneuze of subcutane formulering) en de juiste dosis aan de patiënt worden gegeven zoals voorgeschreven.

Daratumumab SC is uitsluitend voor eenmalig gebruik en is klaar voor gebruik. Daratumumab SC dient een heldere tot opaalachtige en kleurloze tot gele oplossing te zijn. Niet gebruiken als er opake deeltjes, verkleuring of andere vreemde deeltjes aanwezig zijn.

Daratumumab SC is verenigbaar met spuiten van polypropyleen of van polyethyleen, met sets voor subcutane infusie van polypropyleen, polyethyleen of polyvinylchloride (PVC) en met transfer- en injectienaalden van roestvrij staal.



Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

Haal de injectieflacon daratumumab SC uit de gekoelde opslagruimte (2°C-8°C) en laat deze op kamertemperatuur komen ( $\leq 30$  °C). De onaangeprikte injectieflacon mag maximaal 24 uur bewaard worden bij kamertemperatuur in omgevingslicht in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet blootstellen aan direct zonlicht. Niet schudden.

Maak de doseerspuit klaar onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Bewaar daratumumab SC na overbrengen uit de injectieflacon in de spuit gekoeld gedurende maximaal 24 uur, gevolgd door maximaal 12 uur bij 15 °C-25 °C en in omgevingslicht (zie rubriek 6.3 van de SmPC<sup>1</sup>). Laat de oplossing voor toediening op kamertemperatuur komen indien deze bewaard werd in de koelkast.

#### *Zwangerschap*

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 3 maanden na het stoppen van de behandeling met daratumumab SC.

#### *Reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV)*

Reactivatie van het hepatitis B-virus, in enkele gevallen fataal, is gemeld bij patiënten die werden behandeld met daratumumab. Bij alle patiënten dient voor het begin van de behandeling met daratumumab SC een screening op HBV te worden uitgevoerd. Bij patiënten met bewijs van seropositiviteit voor HBV dient gemonitord te worden op klinische en laboratoriumaanwijzingen van HBV-reactivatie gedurende de behandeling en gedurende minstens zes maanden na het eind van de behandeling met daratumumab SC. Behandel patiënten in overeenstemming met de geldende klinische richtlijnen. Overweeg consultatie van een hepatitisdeskundige wanneer klinisch geïndiceerd. Bij patiënten bij wie zich HBV-reactivatie ontwikkelt tijdens hun behandeling met daratumumab SC dient de behandeling met daratumumab SC te worden stopgezet en gepaste behandeling te worden opgestart. Hervatting van de behandeling met daratumumab SC bij patiënten bij wie de HBV-activiteit voldoende onder controle is, dient te worden besproken met artsen met deskundigheid op het gebied van behandeling van HBV.

#### *Lichaamsgewicht (>120 kg)*

De werkzaamheid van daratumumab SC is mogelijk verminderd bij patiënten met een lichaamsgewicht >120 kg (zie rubriek 4.2 en 5.2 van de SmPC<sup>1</sup>).

### **b. Tijdens toediening**

De aanbevolen dosis van daratumumab SC is 1800 mg, toegediend in ongeveer 3-5 minuten

#### *Gemiste dosis*

Indien een geplande dosis daratumumab SC werd overgeslagen, moet de dosis zo snel mogelijk worden toegediend en het behandelingschema in overeenstemming daarmee worden aangepast, met behoud van het behandelingsinterval.

Daratumumab SC mag nooit worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid rood, gekneusd, gevoelig of hard is of in gebieden met een litteken. Onderbreek of vertraag de afgifte als de patiënt pijn ervaart. In het geval dat de pijn niet wordt



Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

verlicht door de injectie te vertragen, kan voor afgifte van de resterende dosis een tweede injectieplaats worden gekozen aan de andere kant van het abdomen.

Wrijf niet over de injectieplaats. Bij de achtereenvolgende daratumumab SC injecties dient de injectieplaats afgewisseld te worden.

Dien tijdens behandeling met daratumumab SC geen andere geneesmiddelen voor subcutaan gebruik toe op dezelfde plaats als daratumumab SC.

#### *Aanpassingen van de dosis.*

Het wordt afgeraden de dosis van daratumumab SC te verlagen. Bij hematologische toxiciteit kan het nodig zijn om de toediening op te schorten, zodat de bloedcellaantallen zich kunnen herstellen (zie rubriek 4.4 SmPC<sup>1</sup>).

#### *Leeftijd en co-morbiditeit aangepaste dosering<sup>5</sup>*

	< 65 jaar	65-75 jaar	> 75 jaar of 65-75 jaar met comorbiditeit
Dexamethason		(dosering halveren op indicatie)	dosering halveren
Pomalidomide	Geen specifieke aanbevelingen voor aangepaste dosering bij leeftijdscategorieën, wel “dose level reductions” bij toxiciteit (voor details zie SmPC Imnovid <sup>2</sup> ). <sup>5</sup>		

#### c. Na toediening

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Als de patiënt na de eerste drie injecties geen belangrijke IRR's ervaart, kunnen post-injectiecorticosteroïden (met uitzondering van corticosteroïden in het kader van een achtergrondbehandeling) worden stopgezet.

Indien een bloedtransfusie is gepland, dient het bloedtransfusiecentrum van deze interferentie met de indirecte antiglobulinetest op de hoogte te worden gesteld (zie rubriek 4.5 van de SmPC<sup>1</sup>). Wanneer een noodtransfusie nodig is, kunnen ABO/RhD-compatibele RBC's zonder kruisproef worden gegeven volgens de voorschriften van de lokale bloedbank.

Een positieve indirecte Coombstest t.g.v. daratumumab kan tot 6 maanden na de laatste infusie met daratumumab voorkomen. Zorg dat patiënten een patiënten-waarschuwingskaart voor daratumumab krijgen en geef – indien beschikbaar – het compatibiliteitsprofiel van uw patiënt van voor de behandeling met daratumumab door aan de bloedbank.

#### *Interferentie met bepaling van complete respons*

Daratumumab is een humaan monoklonaal IgG-kappa antilichaam dat gedetecteerd kan worden via zowel serumproteïne-elektroforese (SPE) als immunofixatie (IFE), die beide gebruikt worden voor de klinische monitoring van endogeen M-proteïne (zie rubriek 4.5 SmPC<sup>1</sup>). Deze interferentie kan bij sommige patiënten met IgG-kappa

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandellijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandellijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

myeloomproteïne invloed hebben op de bepaling van de complete respons en van de ziekteprogressie.

Voor aandachtspunten andere geneesmiddelen zie de respectievelijke SmPC's<sup>2,3</sup>.

## 9. Belangrijkste bijwerkingen

### a. Algemeen

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen, ongeacht de graad ( $\geq 20\%$  van de patiënten), met daratumumab (hetzij de intraveneuze, hetzij de subcutane formulering) bij toediening als monotherapie of in combinatiebehandeling waren IRR's, vermoeidheid, nausea, diarree, constipatie, pyrexie, dyspneu, hoesten, neutropenie, trombocytopenie, anemie, oedeem perifeer, perifere sensorische neuropathie en bovenste-luchtweginfectie. Ernstige bijwerkingen waren pneumonie, bronchitis, bovenste-luchtweginfectie, sepsis, longoedeem, griep, pyrexie, dehydratie, diarree, atriale fibrillatie en syncope.

Het bijwerkingenprofiel van daratumumab SC was vergelijkbaar met dat van de intraveneuze formulering, met uitzondering van een lager percentage IRR's. In de fase III-studie MMY3012 was neutropenie de enige bijwerking die bij daratumumab SC werd gemeld in een  $\geq 5\%$  hogere frequentie dan bij intraveneus daratumumab (graad 3 of 4: 13% bij subcutane toediening vs. 8% bij intraveneuze toediening).

Bekijk de SmPC van Darzalex voor een volledig overzicht van geregistreerde bijwerkingen (tabel 6).<sup>1</sup>

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Infusiegerelateerde reacties (IRR's)*

In klinische studies (monotherapie en combinatietherapie; N=832) met daratumumab SC bedroeg de incidentie van de IRR's van alle graden 8,2% bij de eerste injectie met daratumumab SC (1 800 mg, week 1), 0,4% bij de injectie in week 2, en 1,1% bij de volgende injecties. Graad 3-IRR's werden gezien bij 0,8% van de patiënten. Er waren geen patiënten met graad 4-IRR's.

Symptomen en klachten van IRR's zijn onder andere respiratoire symptomen, zoals neusverstopping, hoesten, irritatie van de keel, allergische rinitis, piepende ademhaling en ook pyrexie, pijn op de borst, pruritus, koude rillingen, braken, nausea en hypotensie. Er traden ook ernstige reacties op, waaronder bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie en tachycardie (zie rubriek 4.4 in de SmPC<sup>1</sup>).

##### *Injectieplaatsreacties (ISR's)*

In klinische studies (N=832) met daratumumab SC bedroeg de incidentie van de injectieplaatsreacties van alle graden 7,7%. Er waren geen ISR's van graad 3 of 4. De meest voorkomende ISR op de injectieplaats ( $>1\%$ ) was erytheem.

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandelingslijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandelingslijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

### *Infecties*

Bij patiënten met multipel myeloom die daratumumab als monotherapie ontvingen, was de totale incidentie van infecties vergelijkbaar bij de groepen met daratumumab subcutane formulering (52,9%) en intraveneuze formulering (50,0%). Graad 3- of graad 4-infecties kwamen eveneens in vergelijkbare frequenties voor bij daratumumab subcutane formulering (11,7%) en intraveneus daratumumab (14,3%). De meeste infecties waren behandelbaar en infecties leidden zelden tot stopzetten van de behandeling. Over alle studies samen was pneumonie de meest gemelde graad 3- of graad 4-infectie. In studies met een actieve controle kwam stoppen met de behandeling vanwege infecties voor bij 1-4% van de patiënten. Fatale infecties waren voornamelijk het gevolg van pneumonie en sepsis.

Bij patiënten met multipel myeloom die daratumumab SC combinatietherapie kregen, werd het volgende gemeld:

Graad 3- of graad 4-infecties: DPd: 28%, Pd: 23%

Graad 5 (fatale) -infecties: DPd: 5%, Pd: 3%

Verklaring: D=daratumumab; Pd=pomalidomide-dexamethason

### *Hemolyse*

Er is een theoretisch risico op hemolyse. In klinische studies en post-marketing veiligheidsdata zal continue monitoring op dit veiligheidssignaal plaatsvinden.

#### **b. Nierinsufficiëntie**

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met nierinsufficiëntie. Op basis van populatiefarmacokinetische analyses hoeft de dosis niet aangepast te worden voor patiënten met nierinsufficiëntie.

#### **c. Leverinsufficiëntie**

Er is geen formeel onderzoek gedaan naar daratumumab bij patiënten met leverinsufficiëntie. De dosis hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Protocol Dara-Pd: Behandeling met daratumumab SC (Darzalex® SC) in combinatie met pomalidomide (Imnovid®) en dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die één eerdere behandelingslijn met een proteasoomremmer en lenalidomide hebben gehad en die refractair waren voor lenalidomide, of die minstens twee eerdere behandelingslijnen hebben gehad waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer en die bij of na de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

## 10. Bronnen/referenties

1. SmPC Darzalex  
([https://www.janssen.com/netherlands/sites/www\\_janssen\\_com\\_netherlands/files/darzalex\\_spc.pdf](https://www.janssen.com/netherlands/sites/www_janssen_com_netherlands/files/darzalex_spc.pdf))
2. SmPC Imnovid  
([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_nl.pdf))
3. SmPC dexamethason  
(Er bestaan verschillende producten met de werkzame stof dexamethason. Bekijk de SmPC van het gebruikte product op: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>)
4. Farmacotherapeutisch Kompas  
(<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>)
5. HOVON richtlijn multipel myeloom  
(<https://hovon.nl/nl/behandelrichtlijnen/myeloom>)
6. Dimopoulos *et al.* Lancet Oncol. 2021 Jun;22(6):801-812

## 11. Contactgegevens Janssen

**Janssen-Cilag B.V.**  
Graaf Engelbertlaan 75  
4837 DS Breda  
0800-2424242  
[www.janssen.com/Nederland](http://www.janssen.com/Nederland)

## 12. Disclaimer

Dit protocol is bedoeld als ondersteuning bij het maken van een ziekenhuis protocol. De informatie in dit protocol is in lijn met de SmPC van Darzalex® SC. Als hiervan wordt afgeweken omdat een andere bron wordt gebruikt, wordt hiernaar verwezen middels een referentie. De informatie uit dit bestand is onderhevig aan verandering en zodoende kan men hier geen rechten aan worden ontleend. Controleer altijd de meest recente informatie in de gebruikte bronnen.