

# Versnelde infusie van daratumumab is veilig bij patiënten met multipel myeloom

Accelerated infusion of daratumumab is safe in multiple myeloma patients

dr. M. Jak<sup>1</sup>, dr. R. Oostvogels<sup>1</sup>, dr. M.C. Minnema<sup>1</sup>

## SAMENVATTING

Daratumumab, een humaan anti-CD38 monoklonaal antilichaam, laat goede resultaten zien bij patiënten met recidief en refractair multipel myeloom. De eerste intraveneuze toediening duurt ten minste 6,5 uur, een tweede infuus 4 uur en alle daaropvolgende infusies ongeveer 3,5 uur. Dit resulteert in lange behandelingsdagen voor patiënten en een hoge druk op de behandelingscapaciteit van de dagbehandeling. In deze observationele 'single center' studie kregen patiënten die al met acht eerdere daratumumab-infusies waren behandeld een versnelde infusietijd van 90 minuten. Er werden geen bijwerkingen waargenomen. We concluderen dat een snelle infusie van daratumumab veilig is voor patiënten met multipel myeloom.

(NED TIJDSCHR HEMATOL 2019;16:3-6)

## SUMMARY

Daratumumab, a human anti-CD38 monoclonal antibody (mAb), has demonstrated superior efficacy in the treatment of relapsed multiple myeloma patients. The approved initial infusion lasts at least 6.5 hours, a second infusion 4 hours and all subsequent infusions around 3.5 hours. This results in long treatment days for patients and high pressure on the treatment capacity of outpatient clinic. In this single center observational study patients who received eight prior doses of daratumumab were treated with accelerated infusion time of 90 minutes. No adverse events of any grade were observed. We conclude that fast infusion of daratumumab is safe in multiple myeloma patients.

## INLEIDING

Daratumumab, een humaan IgG1κ anti-CD38-antilichaam, laat goede resultaten zien als monotherapie en in combinatie-therapie bij zowel nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom (NDMM) als bij patiënten met recidief en refractair multipel myeloom (RRMM).<sup>1-5</sup> Daratumumab werd in december 2015 door de 'Food and Drug Administration'(FDA) goedgekeurd voor de behandeling van RRMM-patiënten. Het wordt over het algemeen goed verdragen en infusiegerelateerde reacties ('infusion related reactions'; IRR's) zijn de meest voorkomende bijwerkingen (verstopte neus, irritatie van de keel, hoest, dyspneu, koude rillingen en braken). IRR's, overwegend 'common toxicity criteria' (CTC) graad 1-2, komen meestal

voor tijdens de eerste infusie en worden gerapporteerd bij 41-72% van de patiënten.<sup>1</sup> Drie procent van de patiënten ontwikkelt echter  $\geq$  CTC-graad 3 IRR's (bronchospasme, dyspneu, hypoxie en hypertensie).<sup>6</sup> Het effect van daratumumab op de luchtwegen wordt verklaard door het feit dat CD38 ook tot expressie wordt gebracht op gladde spiercellen van de luchtwegen.<sup>7</sup> Daarom moeten speciale maatregelen in acht worden genomen voor het gebruik van daratumumab bij patiënten. Naast een premedicatiebehandeling die bestaat uit corticosteroiden, anti-pyretica (paracetamol), anti-histamine en de leukotriënenreceptorantagonist montelukast, minimaliseert een lage infusiesnelheid van daratumumab het optreden van IRR's. De aanbevolen eerste infusie

<sup>1</sup>internist-hematoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Universiteit Utrecht, afdeling Hematologie.

Correspondentie graag richten aan mw. dr. M. Jak, internist-hematoloog, afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Universiteit Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 7556 05 06, e-mailadres: m.jak@umcutrecht.nl

Belangenconflict: dr. M. Jak en dr. R. Oostvogels: geen; dr. M.C. Minnema: consultancy Janssen. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** daratumumab, multipel myeloom, versnelde infusie

**Keywords:** accelerated infusion, daratumumab, multiple myeloma

ONTVANGEN 9 AUGUSTUS 2018, GEACCEPTTEERD 12 OKTOBER 2018

**TABEL 1.** Infusiesnelheid daratumumab.

Dosis	Totaal volume	Beginsnelheid	Vervolgsnelheid opgehoogd met	Max. snelheid	Totale infusietijd
1	1.000 ml	50 ml/uur	50 ml/uur elke 1 uur	200 ml/uur	6,5 uur
2-8	500 ml	50 ml/uur	50 ml/uur elke 1 uur	200 ml/uur	4 uur
≥8	500 ml	200 ml/uur	400 ml/uur na 0,5 uur	400 ml/uur	90 min

**TABEL 2.** Patiëntkarakteristieken.

Geslacht	Leeftijd	MM diagnose	Aantal lijnen therapie	Auto-SCT (aantal transplantaties)	Allo-SCT	Aantal infusies voor versneld	IRR's eerste 8 doses	IRR's versnelde infusie
Vrouw	57	IgA-kappa	4	ja (2)	ja	8	graad 1 (kriebelend gevoel in de keel eerste infuus)	geen
Vrouw	64	IgG-kappa	5	ja (1)	ja	8	geen	geen
Man	78	IgG-kappa	2	nee	nee	8	graad 2 (dyspneu en rillingen eerste infuus)	geen
Man	72	FLC-kappa	5	ja (1)	nee	8	graad 1 (rillingen en koorts eerste infuus)	geen

*Auto-SCT=autologe stamceltransplantatie, allo-SCT=allogene stamceltransplantatie, IRR=infusiegerelateerde reactie.*

van daratumumab (volume 1.000 ml) is een initiële snelheid van 50 ml/uur in het eerste uur, met ophogen van de vervolgsnelheid met 50 ml/uur elk uur tot een maximale infusiesnelheid van 200 ml/uur indien mogelijk. De eerste infusie duurt daarom minstens 6,5 uur (zie *Tabel 1*). Dezelfde infusiesnelheid wordt geadviseerd voor de tweede infusie (verdunningsvolume 500 ml) en duurt 4 uur (zie *Tabel 1*). Het huidige advies is om de infusietijd te verminderen tot 3,5 uur, maar niet minder voor de derde en volgende infusies, als er geen infusiereacties optreden tijdens de eerste twee infusies.<sup>8</sup> De minimale infusiesnelheid van 3,5 uur resulteert in lange behandelingsdagen voor patiënten en een hoge druk op de bedden op de dagbehandeling.

Er is aangetoond dat andere monoklonale antilichamen veilig kunnen worden toegediend over kortere tijden. Dotson et al. toonden aan dat het chimere anti-CD20-antilichaam rituximab in 60 minuten tijdens een tweede infusie kan worden toegediend zonder enige IRR's, zelfs in afwezigheid van pre-

medicatie met corticosteroiden.<sup>9</sup> Ook ofatumumab, een volledig gehumaniseerd anti-CD20-antilichaam, kan veilig worden toegediend aan patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL) gedurende een kortere periode dan wordt geadviseerd in de registratie.<sup>10</sup>

## IS VERSNELDE INFUSIE VAN DARATUMUMAB VEILIG?

Het doel van deze studie was om de hypothese te testen dat het verlagen van de infusietijd van daratumumab van 4 uur naar 90 minuten geen toename van de incidentie van IRR's zou geven.

Dit is een observationele 'single center' studie bij patiënten die daratumumab kregen als standaardbehandeling voor RRMM. Na acht eerdere doses kregen vier patiënten een versnelde infusie van daratumumab (500 ml) met een initiële snelheid van 200 ml/uur in het eerste half uur gevolgd door 400 ml/uur voor de resterende 400 ml, resulterend in een

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Na acht giften daratumumab is het veilig om daratumumab i.v. versneld toe te dienen, onafhankelijk van de ernst van eerdere infusiegerelateerde reacties.
- 2** Advies is daratumumab (500 ml) te beginnen op een snelheid van 200 ml/uur in het eerste half uur gevolgd door 400 ml/uur voor de resterende 400 ml (90-minuteninfusie).
- 3** Monotherapie daratumumab premedicatie: 1 mg clemastine i.v., 1.000 mg paracetamol, 100 mg prednisolon i.v. en alleen montelukast 10 mg p.o. bij het eerste infuus en de eerste versnelde toediening. Post-medicatie op dag 2 en 3 is prednison 25 mg.
- 4** Combinatieschema's met daratumumab (daratumumab-lenalidomide-dexamethason en bortezomib-daratumumab-dexamethason) premedicatie: 1 mg clemastine i.v., 1.000 mg paracetamol, dexamethason 20 mg en alleen montelukast 10 mg p.o. bij het eerste infuus en de eerste versnelde toediening. Post-medicatie is 20 mg dexamethason op dag 2.

geschatte infusie van 90 minuten (zie *Tabel 1*). Eerdere IRR's waren geen exclusie criterium. Alle patiënten ontvingen de volgende premedicatiebehandeling vóór de infusie van daratumumab; 100 mg prednisolon i.v., 1 mg clemastine i.v., 1.000 mg paracetamol oraal. Postmedicatie was prednison 25 mg op dag 2 en 3. De patiëntkarakteristieken staan vermeld in *Tabel 2*.

Alle vier patiënten verdroegen de versnelde infusie goed en er werden geen IRR's waargenomen, ook niet bij patiënten die tijdens de eerdere toedieningen wel een reactie hadden. Voor alle daaropvolgende daratumumab-infusies gingen patiënten door met de snelle infusiesnelheid zonder bijwerkingen.

## CONCLUSIE EN DISCUSSIE

Gelijk aan het gebruik van andere therapeutische monoklonale antistoffen is ook bij daratumumab een snellere infusie mogelijk en daarmee kan zowel voor de patiënt als het ziekenhuis een tijdswinst van 2 uur per infuus worden gehaald. Het aantal eerdere infusies voordat verder wordt gegaan met het versnelde schema is nog onduidelijk. Bij deze vier patiënten leken acht eerdere infusies van daratumumab veilig. Eerdere onderzoeken hebben echter aangetoond dat een versnelde infusie van rituximab in 60 minuten al veilig is na de eerste dosis.<sup>9</sup> Een recente publicatie van Barr et al. toonde bij 28 patiënten aan dat een 90-minuteninfusie van daratumumab haalbaar is en goed wordt verdragen na een mediane toediening van vijf eerdere infusies in een standaard snelheid. Acht van de 28 patiënten had nog maar twee eerdere daratumumab-toedieningen gehad en ook deze patiënten vertoonden geen IRR's. IRR's opgetreden tijdens de eerdere toedieningen bleken ook in deze studie geen

voorspeller voor het optreden van IRR's bij de latere versnelde toedieningen.<sup>11</sup> Er werden verschillende premedicatieschema's toegepast. De auteurs adviseren bij de eerste daratumumab-gift premedicatie met paracetamol, anti-histamine i.v. of p.o., dexamethason 20 mg i.v., montelukast 10 mg p.o. en famotidine 20 mg i.v. (een H2-receptorantagonist). Bij de derde toediening (de eerste versnelde toediening) alleen dexamethason i.v. en montelukast p.o. en daarna alleen nog dexamethason i.v.

Vooruitlopend op twee belangrijke toekomstige ontwikkelingen - de subcutane toediening van daratumumab (duur toediening 3-5 minuten), waar ook een lager aantal infusiegerelateerde reacties wordt gezien, en de financiering van daratumumab-combinatietherapie per 1 september 2018 - zullen steeds meer myeloompatiënten worden behandeld met daratumumab.<sup>12</sup> Het verhogen van de ziekenhuiscapaciteit voor daratumumab-behandeling is derhalve van groot belang. In het Universitair Medisch Centrum Utrecht is daarom besloten om bij patiënten na acht giften daratumumab op het versnelde 90-minutenschema over te gaan. Op basis van de nu beschikbare literatuur, eigen ervaring met daratumumab-monotherapie en combinatietherapie is ons advies als volgt. Monotherapie daratumumab premedicatie: 1 mg clemastine i.v., 1.000 mg paracetamol, 100 mg prednisolon i.v. en alleen montelukast 10 mg p.o. bij het eerste infuus en de eerste versnelde toediening. Post-medicatie op dag 2 en 3 is prednison 25 mg. Gelijk aan de studies zien wij hierbij geen IRR's. Per 1 september 2018 kunnen ook de combinatieschema's (daratumumab-lenalidomide-dexamethason en bortezomib-daratumumab-dexamethason) worden voorgeschreven. Hierin is dexamethason onderdeel van het schema en geldt dan

tevens als pre- en post-medicatie voor daratumumab op dag 1 en 2 in plaats van prednison (dag 3 post-medicatie valt in deze schema's dus weg). Montelukast dient ook hier te worden gegeven bij het eerste infuus en bij de eerste versnelde toediening.

## REFERENTIES

1. Lokhorst HM, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-19.
2. Lonial S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-60.
3. Mateos M-V, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378:518-28.
4. Palumbo A, et al. CASTOR daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66.
5. Dimopoulos MA, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-31.
6. Blair HA. Daratumumab: a review in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Drugs* 2017;1-12.
7. Fernandez JE, et al. Analysis of the distribution of human CD38 and of its ligand CD31 in normal tissues. *J Biol Regul Homeost Agents* 1998;12:81-91.
8. Moreau P, et al. Practical considerations for the use of daratumumab, a novel CD38 monoclonal antibody, in myeloma. *Drugs* 2016;76:853-67.
9. Dotson E, et al. Sixty-minute infusion rituximab protocol allows for safe and efficient workflow. *Support Care Cancer* 2016;24:1125-9.
10. Donnellan WB, et al. A phase II trial evaluating the safety of rapid infusion ofatumumab (OFA) in patients (pts) with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2014;124:abstract #3336.
11. Barr H, et al. Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma. *Leukemia* 2018;1-3.
12. Usmani SZ, et al. Open-label, multicenter, dose escalation phase 1b study to assess the subcutaneous delivery of daratumumab in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (PAVO). *Blood* 2016;128:1149.