Antitumoral regim - Lungcancer

Behandlingsavsikt: Palliativ
RegimID: NRB-12440

Durva-Trem-Cis-Peme (Enligt Poseidon kur 1-4)

Indikation: Icke-småcellig lungcancer
Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Tremelimumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	75 mg	standarddos		
2. Durvalumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	1500 mg	standarddos		
3. Pemetrexed	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	500 mg/m^2	kroppsyta		
4. Cisplatin	Intravenös infusion	1000 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	75 mg/m^2	kroppsyta		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Ny kur dag 22
1. Tremelimumab Intravenös infusion 75 mg	x1																					
2. Durvalumab Intravenös infusion 1500 mg	x1																					
3. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m^2	x1																					
4. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m^2	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Ges i totalt 4 kurer. Därefter behandling med Durvalumab-Tremelimumab-Pemetrexed kur 5

För patienter med låg vikt <30 kg, doseras Tremelimumab och Durvalumab baserad på kroppsvikt.

Tremelimumab: 1 mg/kg kroppsvikt.

Durvalumab: 20 mg/kg kroppsvikt.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Baslinjeprover:

Blodstatus: Hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter

Elstatus: Kreatinin, kalium, natrium, kalcium

Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfatas, bilirubin, LD, albumin

Tyroideaprover: TSH, fritt T4

CRP, amylas, glukos

EKG

Troponin (TnT eller TnI), NT- proBNP

Kortisol

njurclearance (Cystatin C, Iohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration

Pemetrexed: Kontrollera att patienten har tagit/ fått sin premedicinering.

Tremelimumab och Durvalumab: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Ta blodtryck och puls. Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-0,22 mikrometer). Separata infusionsset och filter per preparat.

Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning och klinikens riktlinjer. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Cisplatin - Vikt eller diureskontroll.

Anvisningar för ordination

Baslinjeprover inför varje behandling.

För behandlingsstart neutrofila >1,5, TPK >100 och LPK >2,0.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, Iohexol, kreatininclearance eller motsvarande). Riktvärde GFR > 60.

Cisplatin - under behandlingsdygnet ges minst 4 liter vätska. Intravenös posthydrering kan bytas mot dryck.

Pemetrexed - För att minska toxicitet ska behandling ske med:

Folsyra peroralt, dos 400-500 mikrog/dag, minst 5 dagar före start av Pemetrexed, under hela behandlingsperioden samt t o m 3 veckor efter sista behandlingen.

Vitamin B12 (hydroxykobalamin) intramuskulärt, dos 1000 mikrogram. Första dos under veckan före första behandlingsdag Pemetrexed. Därefter en gång var nionde vecka och kan då ges samma dag som Pemetrexed. Om vitamin B12 ges peroralt sedan tidigare av substitutionsskäl, kan peroral dos (cyanokobalamin) 1 mg dagligen fortsätta istället för byte till intramuskulär dos.

NSAID och salicylpreparat skall undvikas 2 dagar före t o m 2 dagar efter Pemetrexed.

Betametason mot hudtoxicitet:

dagen före behandling, behandlingsdagen samt dagen efter behandlingen ges Betapred 8 tabletter = 4 mg morgon och kväll, totalt 24 mg.

Efter behandlingens avslutande kontrolleras baslinjeprover 1ggr/månaden under 6 månader.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se stöddokument https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/ . Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

Dosjustering rekommendation
Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS

Hematologisk toxicitet

Pemetrexed-Karboplatin: NADIR-värde för leukocyter $< 2{,}0$ och/eller neutrofila $< 1{,}0$ - ge nästa kur med 80 % av doserna för båda läkemedlen.

Pemetrexed:

Om grad 3-4 toxicitet exempelvis mukosit, vårdkrävande diarré mm dosreduceras fortsättningsvis till 75%.

Om grad 3-4 neurotoxicitet avsluta Pemetrexed.

Antiemetika
Antiemetikaregim motvarande steg 6 -7.
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter–Antiemetikaregim-1-dag- Obs då kortison ges preventivt mot hudtoxicitet ges inte ytterligare kortison som antiemetika.

Övrig information
Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Tremelimumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningsuppgifter baseras på regimer där tremelimumab ges i kombination med durvalumab, därav osäkerhet kring hur biverkningsprofilen för enbart tremelimumab är. Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Akut infusionsreaktion har förekommit. Svåra reaktioner har rapporterats.		
Infektionsrisk Infektioner förekommer, framför allt övre luftvägsinfektion och pneumoni.		
Andningsvägar Hosta förekommer. Immunmedierad pneumonit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Heshet finns rapporterat. Interstitiell lungsjukdom ovanligt.		
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Immunmedierad dermatit förekommer, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Nattliga svettningar finns rapporterat.		
Gastrointestinal påverkan Diarré och buksmärta vanligt. Immunmedierad kolit förekommer, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Immunmedierad hepatit förekommer, oftast reversibel, men kan bli permanent, kan bli allvarlig, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Endokrinologi Immunmedierade endokrinopatier. Hypo- och hypertyreoidism förekommer. Binjurebarkssvikt finns rapporterat. Diabetes och hypofysit omnämns, men osäkra frekvenser. Dessa endokrinopatier kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Njurtoxicitet Förhöjt kreatinin förekommer. Immunmedierad nefrit finns rapporterat, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Övrigt Feber, perifera ödem förekommer. Muskelsmärtor förekommer. Myosit finns rapporterat.		

Fortsättning på nästa sida

Tremelimumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hjärttoxicitet Immunmedierad myokardit har rapporterats. För eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		

Durvalumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Akut infusionsreaktion har förekommit, dock ej vanligt.	Monitorering	Akutberedskap
Infektionsrisk Infektioner är vanligt, framför allt övre luftvägsinfektion och pneumoni. Se också under lungtoxicitet.		
Andningsvägar Hosta mycket vanligt. Immunmedierad pneumonit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Heshet förekommer. Interstitiell lungsjukdom ovanligt.		
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Immunmedierad dermatit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Nattliga svettningar förekommer.		
Gastrointestinal påverkan Diarré och buksmärta vanligt. Förstoppning och nedsatt aptit förekommer. Immunmedierad kolit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Immunmedierad hepatit har rapporterats, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	
Endokrinologi Immunmedierade endokrinopatier finns rapporterade. Hypo- och hypertyreoidism, binjurebarksinsufficiens, diabetes och hypofysit omnämns. Dessa endokrinopatier kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
Smärta Myalgi /muskelvärk vanligt. Myosit ovanligt, men finns rapporterat.		
Njurtoxicitet Förhöjt kreatinin förekommer. Immunmedierad nefrit ovanligt, men fallrapporter finns, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Njurfunktion	
Övrigt Feber vanligt, perifert ödem /svullnad förekommer.		
Extravasering **Grön** Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Pemetrexed

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE NSAID NSAID och salicylsyrapreparat i höga doser skall undvikas 2 dagar före t.o.m. 2 dagar efter behandlingsdag med pemetrexed p.g.a. risk för ökade biverkningar hos patienter med lätt till måttlig njurinsufficiens.		

Fortsättning på nästa sida

Pemetrexed (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Folsyra Vitamin B12

Folsyra och Kobalamin (Vitamin B12) skall ges som skydd.

Folsyra 350-1000 mikrogram peroralt dagligen, minst 5 doser veckan före första behandlingsdag pemetrexed och minst tom 21 dagar (3 v) efter sista behandlingsdag pemetrexed.

Kobalamin (hydroxykobalamin) 1000 mikrogram intramuskulärt. Första dos under veckan före första behandlingsdag pemetrexed. Därefter en gång var nionde vecka och kan då ges samma dag som pemetrexed. Om kobalamin ges peroralt sedan tidigare av substitutionsskäl, kan peroral dos (cyanokobalamin) 1 mg dagligen fortsätta istället för byte till intramuskulär dos.

Vid hematologisk toxicitet trots skydd: Följ dosjusteringsrekommendation och/eller skjut upp nästa dos.

Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Kortikosteroid

Hudreaktioner vanliga. Förbehandling med kortison minskar förekomst.

Njurtoxicitet

Data otillräckliga för användning vid kreatininclearence under 45 ml/min, se FASS.

Extravasering

Grön

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

Cisplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
CAVE aminoglykosider		

Aminoglykosider skall inte ges under och en månad efter cisplatinbehandling. Kan potentiera kumulativ nefrotoxicitet.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Hörselpåverkan	Hörselkontroll	

Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.

Neuropati	Biverkningskontroll	

Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuella skillnader för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämras under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.

Njurtoxicitet	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande

Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin.

Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.

Hög emetogenicitet		Antiemetika

Antiemetika ges enligt lokala protokoll.

Extravasering

Gul (Låg koncentration)

Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

Extravasering

Röd (Hög koncentration)

Vid hög koncentration(eller stor mängd) (uppgiven koncentration >0,4 mg/ml) klassad som vävnadstoxisk med risk för nekros (hög risk för vävnadsskada).

Vävnadsskada, fibros, nekros, smärta, svullnad och erytem finns rapporterat.

Se referens basfakta angående fallrapport om nekros även vid lägre koncentration av Cisplatin.

Interaktionsbenägen substans

Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.

Referenser

Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi med checkpointhämmare
https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-med-checkpointhammare.pdf

Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study
ML Johnson et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study; Journal of Clinical Oncology, Volume 41, Number 6

https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.00975

Versionsförändringar

Version 1.2
Ändring i anvisningar för ordination avs. vitamin B12 vid pemetrexed.

Version 1.1
patientinfo

Version 1.0
Regimen fastställdes.