

## Antitumoral regim - bröstcancer

Behandlingsavsikt: Palliativ

RegimID: NRB-7800

## Pembrolizumab-Karboplatin AUC 2 -Gemcitabin

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

| Substans         | Admini-<br>strering    | Spädning                                    | Infusions-<br>tid | Grunddos/<br>admtillfälle | Beräk-<br>ningsätt               | Maxdos/<br>admtillfälle | Max ack.<br>dos |
|------------------|------------------------|---|-------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------|-----------------|
| 1. Pembrolizumab | Intravenös<br>infusion | 100 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 2 mg/kg                   | kroppsvikt                       | 200 mg                  |                 |
| 2. Karboplatin   | Intravenös<br>infusion | 250 ml Glukos 50<br>mg/ml infusion          | 30 min.           | 2 x (GFR+25)<br>mg        | njurfunktion<br>(AUC<br>Calvert) | 300 mg                  |                 |
| 3. Gemcitabin    | Intravenös<br>infusion | 250 ml<br>Natriumklorid 9<br>mg/ml infusion | 30 min.           | 1000 mg/m <sup>2</sup>    | 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<br>22 |  |
|--|----|---|---|---|---|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------------------|--|
| 1. Pembrolizumab<br>Intravenös infusion<br>2 mg/kg             | x1 |   |   |   |   |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |
| 2. Karboplatin<br>Intravenös infusion<br>2 x (GFR+25) mg       | x1 |   |   |   |   |   |   | x1 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |
| 3. Gemcitabin<br>Intravenös infusion<br>1000 mg/m <sup>2</sup> | x1 |   |   |   |   |   |   | x1 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |                  |  |

Emetogenicitet: Medel

## Behandlingsöversikt

Alternativ dosering för Pembrolizumab är 200 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

Trippelnegativ bröstcancer, PD-L1  $\geq 10$  enligt metoden CPS och som inte tidigare behandlats med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin (Cystatin C, lohexol-, kreatininclearance eller motsvarande)

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankerasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

## Villkor och kontroller för administration

### *Pembrolizumab*

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

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

Använd inbyggt eller monterat filter (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

## Anvisningar för ordination

### *Pembrolizumab*

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankerasamylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

*Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent.* Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se stöddokument

(<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointinhammare.pdf>)

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

För behandlingsstart neutrofila >1,5 och TPK >100.

*Karboplatin:* Dosering av totaldos enligt Calverts formel:  $AUC \times (GFR+25)$ . Använd absolut värde = okorrigerat GFR (ml/min). För estimering av eGFR och konvertering från relativt värde = korrigerad GFR (ml/min/1.73m<sup>2</sup>) till okorrigerat GFR, använd kalkylator på <https://egfr.se/> För utförliga anvisningar se "basfakta om läkemedel" för Karboplatin.

Vid långvarig neutropeni/neutropen feber överväg G-CSF.

Gemcitabin ger ökad strålkänslighet. Minst en vecka mellan infusion och strålbehandling mot thorax (lunga), både före och efter infusionen.

Dag 8: Blodstatus inkl. neutrofila, kreatinin.

neutrofila  $\geq 0,5$ , TPK  $\geq 50$

## Dosjustering rekommendation

### *Pembrolizumab*

Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut vid toxicitet.

## Hematologisk toxicitet

Neutrofila < 1,5 och/eller TPK < 100 - skjut upp behandlingen en vecka.

NADIR-värde för leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - ge nästa kur med 80 % av doserna för båda läkemedlen (Karboplatin och Gemcitabin).

Om NADIR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter < 2,0 och/eller neutrofila < 1,0 - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regim.

Vid NADIR-värde för trombocyter < 75 överväg dosreduktion alternativt byte av regim.

## Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/antiemetika-vuxen/#chapter-Antiemetikaregim-1-dag>

## Övrig information

### *Pembrolizumab*

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

## Biverkningar

| <b>Pembrolizumab<br/>Observandum</b>  | <b>Kontroll</b>          | <b>Stödjande behandling</b> |
|---|--------------------------|-----------------------------|
| <b>Övrigt</b><br>Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.<br>Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.  |                          |                             |
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>   | Blodtryck<br>Puls        | Akutberedskap               |
| Infusionsrelaterad reaktion förekommer.   |                          |                             |
| <b>Hematologisk toxicitet</b>   | Blodvärden               | Enligt lokala riktlinjer    |
| Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.   |                          |                             |
| <b>Andningsvägar</b>  |                          | Kortikosteroid              |
| Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.   |                          |                             |
| <b>Gastrointestinal påverkan</b>  |                          | Kortikosteroid              |
| Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.   |                          |                             |
| <b>Levertoxicitet</b>   | Leverfunktion            | Kortikosteroid              |
| Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingssuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.   |                          |                             |
| <b>Njurtoxicitet</b>  | Njurfunktion             | Kortikosteroid              |
| Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.  |                          |                             |
| <b>Endokrinologi</b>  | Elektrolyter<br>Tyroidea | Kortikosteroid              |
| Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesiemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsr förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.  |                          |                             |
| <b>Hudtoxicitet</b>   | Biverkningskontroll      |                             |
| Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer.<br><br>Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling. |                          |                             |
| <b>CNS påverkan</b>   | Biverkningskontroll      |                             |
| Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.<br><br>Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.  |                          |                             |
| <b>Smärta</b>   |                          |                             |
| Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.   |                          |                             |
| <b>Perifera ödem</b>  |                          |                             |
| Perifera ödem vanligt.  |                          |                             |
| <b>Övrigt</b>   |                          |                             |
| Trötthet / fatigue vanligt. Feber.  |                          |                             |
| <b>Hjärttoxicitet</b>   | EKG                      |                             |
| Myokardit fallrapporter.  |                          |                             |
| <b>Extravasering</b>  |                          |                             |
| <b>Grön</b>   |                          |                             |
| Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).   |                          |                             |

| <b>Karboplatin<br/>Observandum</b>   | <b>Kontroll</b>   | <b>Stödjande behandling</b>                     |
|--|-------------------|---|
| <b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>  | Blodtryck<br>Puls | Akutberedskap<br>Antihistamin<br>Kortikosteroid |
| Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer.<br><br>Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Överväg Extended karboplatin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens.<br><br>Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider. |                   |   |
| <b>Hematologisk toxicitet</b>  | Blodvärden        | Enligt lokala riktlinjer                        |
| Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.   |                   |   |

Fortsättning på nästa sida

**Karboplatin (Fortsättning)**

| Observandum  | Kontroll            | Stödjande behandling |
|--|---------------------|----------------------|
| <b>Njurtoxicitet</b><br>Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.   | Njurfunktion        |                      |
| <b>Neuropati</b><br>Perifer neuropati förekommer, oftast mild vid konventionella doser. Symtom mestadels beskrivet som parestesi och minskade djupa senreflexer. Ökad risk hos patienter >65 år och hos dem som tidigare behandlats med Cisplatin.   | Biverkningskontroll |                      |
| <b>Hög emetogenicitet</b><br>Vid AUC 4 eller mer.  |                     |                      |
| <b>Extravasering</b><br><b>Gul</b><br>Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).   |                     |                      |
| <b>Interaktionsbenägen substans</b><br>Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning.<br>Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom.<br>Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej.<br>Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade kramper eller ökad risk för toxicitet.<br>Samtidig administrering av diuretika inklusive loopdiuretika och andra nefrotoxiska eller ototoxiska substanser vid Karboplatinbehandling ska ske med försiktighet, risk för ökad eller förvärrad toxicitet, se FASS. |                     |                      |

**Gemcitabin**

| Observandum   | Kontroll     | Stödjande behandling     |
|---|--------------|--------------------------|
| <b>CAVE strålbehandling</b><br>Minst en vecka ska förflyta efter behandling med gemcitabin innan strålbehandling påbörjas. Risk för ökad toxicitet. |              |                          |
| <b>Andningsvägar</b><br>Pulmonella effekter, ibland allvarliga (lungödem, interstitiell pneumonit och akut lungsvikt (ARDS)) har rapporterats.      | Monitorering |                          |
| <b>Hematologisk toxicitet</b><br>Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.   | Blodvärden   | Enligt lokala riktlinjer |
| <b>Extravasering</b><br><b>Grön</b><br>Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).                  |              |                          |

**Biverkningar för regimen**

| Observandum      | Kontroll | Stödjande behandling |
|------------------|----------|----------------------|
| <b>Håravfall</b> |          |                      |

**Referenser****Kalkylator för beräkning av eGFR**

eGFR.se, en kalkylator för njurfunktion utvecklad av forskare från Lunds universitet.

<http://egfr.se/>

**Javier Cortes et. al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally...**

Javier Cortes et. al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. Lancet 2020; 396: 1817–28 (KEYNOTE-355)

**Versionsförändringar****Version 1.10**

antiemetika

**Version 1.9**

Maxdos för Karboplatin tillagd.

**Version 1.8**

Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd. Provtagning: ASAT bytt mot ALAT.

**Version 1.7**

Ändrat filnamn- tagit bort ö, ersatt med o

**Version 1.6**

Uppdaterat under anvisning för ordination om Karboplatin.

**Version 1.5**

ny referens.

**Version 1.4**

tog bort en länk som inte fungerar.

**Version 1.3**

Uppdaterad dosreduktion rekommendation.

**Version 1.2**

Justerat administrationsbladet.

**Version 1.1**

lagt till patientinformationen

**Version 1.0**

Regimen fastställdes