

Antitumoral regim - Lungcancer

Cemiplimab-Cisplatin-Pemetrexed

Indikation: Icke-småcellig lungcancer C45, C34
Kurintervall: 21 dagar

Behandlingsavsikt: Palliativ
RegimID: NRB-8757

Översikt

Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion- stid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkn- ingssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Cemiplimab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	350 mg	standarddos		
2. Pemetrexed	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	500 mg/m ²	kroppsyta		
3. 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. Cemiplimab Intravenös infusion 350 mg	x1																						
2. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m ²	x1																						
3. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m ²	x1																						

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt

Metastaserad icke-småcellig lungcancer utan mutationer i EGFR eller ALK. Ges i 4 kurer därefter underhållsbehandling med Cemiplimab och ev. Pemetrexed.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Baslinjeprover:

Blodstatus: Hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter

Elstatus: Kreatinin, kalium, natrium, kalcium

Leverprover: ASAT, alkaliskt fosfatas, bilirubin, LD, albumin, (pancreas-)amylas

Tyroideaprover: TSH, fritt T4

CRP

B-glukos

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

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration

Pemetrexed - Kontrollera att patienten tagit/fått sin premedicinering.

Cisplatin - Vikt eller diureskontroll.

Cemiplimab: Ökad beredskap för infusionsrelaterad reaktion (IRR).

Kontroll av blodtrycket före start. Vid IRR grad 1-2, sänk infusionshastigheten alternativt behandlingsuppehåll. Vid IRR grad 3-4 avbryt Cemiplimab-behandling och sätt ut permanent.

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

Sjuksköterskekontakt 1-2 vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

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, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande). Riktvärde GFR > 60 .

Pemetrexed - För att minska toxicitet ska behandling ske med:

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

Vitamin B12 ges intramuskulärt, dos 1000 mikrogram (Behepan). Första dos under veckan före första behandlingsdag Pemetrexed. Därefter en gång var nionde vecka och kan då ges samma dag som Pemetrexed.

Betametason mot hudtoxicitet:

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

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

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

Cemiplimab - Vid misstanke om endokrin toxicitet kontrolleras även: ACTH, kortisol (med fördel kl 8 på morgonen), FSH, LH, estradiol (kvinnor)

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 FASS.

Dosjustering rekommendation

Hematologisk toxicitet

NADIR-värde för leukocyter $< 2,0$ och/eller neutrofila $< 1,0$ - ge nästa kur med 80 % av doserna för Cisplatin och Pemetrexed.

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

Pemetrexed

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

Om grad 3-4 neurotoxicitet avsluta Pemetrexed.

Cemiplimab

Dosreduceras ej. Uppehåll görs vid vid toxicitet, enl. tabell 1 i FASS

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplld=20180308000101#dosage>

Övrig information

Patientvarningskort med information om immunrelaterade biverkningar finns för Libtayo.

Biverkningar

Cemiplimab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Infusionsreaktioner vanliga, men oftast grad 1-2. Avbryt eller sänk infusionshastighet, se FASS.		
Andningsvägar Immunrelaterad pneumonit förekommer. Utred vid misstanke. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS.		
Gastrointestinal påverkan Diarré vanligt, stomatit förekommer. Immunrelaterad kolit har rapporterats. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS.		
Levertoxicitet Förhöjda levervärden förekommer. Immunrelaterad hepatit har rapporterats. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering, antidiarémédiciner och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS.		
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopater har observerats med olika frekvens. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering, eventuell hormonsubstitution och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS. Hypothyreos förekommer och hyperthyreos har rapporterats. Följ thyroideavärden, före och under behandling. Binjurebarksvikt ovanligt, liksom hypofysit och diabetes mellitus.		
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Immunrelaterade hudbiverkningar, inklusive allvarliga reaktioner så som Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS.		
Njurtoxicitet Förhöjt kreatinin förekommer. Immunrelaterad nefrit har rapporterats. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS.		
Övrigt Fatigue vanligt. Muskel och ledvärk förekommer.		
Immunologisk reaktion Antikroppsutveckling finns rapporterat. Inga neutraliserande antikroppar har setts, ingen förändrad farmakokinetik eller säkerhetsprofil har noterats.		
Ögonpåverkan Keratit enstaka fallrapporter.		
Hjärttoxicitet Myokardit och perikardit enstaka fallrapporter.		
CNS påverkan Fallrapporter finns om: meningit, paraneoplastisk encefalomyelit, Guillan-Barres syndrom, myasteni, demyeliniserande polyradikuloneuropati och perifer neuropati.		
Hematologisk toxicitet Anemi och lymfopeni finns rapporterat, oftast grad 1-2. Företagsbekräftade uppgifter.		

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.		
Hematologisk toxicitet 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.	Blodvärden	Folsyra Vitamin B12

Fortsättning på nästa sida

Pemetrexed (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hudtoxicitet Hudreaktioner vanliga. Förbehandling med kortison minskar förekomst.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Njurtoxicitet Data otillräckliga för användning vid kreatininclearance 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 potentiellt kumulativ nefrotoxicitet.		
Hematologisk toxicitet Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hörselpåverkan Ototoxiciteten är kumulativ. Kan vara mer uttalad hos barn. Hörselkontroll bör utföras före behandlingsstart.	Hörselkontroll	
Neuropati Parestesi, areflexi, störning av proprioception och vibrationssinne finns rapporterat som neuropatiska symtom. Neuropati är relaterad till kumulativ dos, dock finns interindividuell skillnad för vilken sammanlagd dos som ger neuropati. Även efter utsättning kan neuropatin först försämrats under flera månader, neuropati kan även uppstå efter behandling är avslutad. Mestadels reversibel, men ofta inte komplett. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur.	Biverkningskontroll	
Njurtoxicitet Hydrering bör ske före och efter infusion av cisplatin. Vid liten urinproduktion kan vätskedrivande och/eller ökad vätsketillförsel ges.	Njurfunktion Urinproduktion	Hydrering Vätskedrivande
Hög emetogenicitet Antiemetika ges enligt lokala protokoll.		Antiemetika
Extravasering (Gul (Låg koncentration)) Vid låg koncentration/liten mängd klassad som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
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.		
Interaktionsbenägen substans Samtidig administrering av nefrotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, amfotericin B eller kontrastmedel) förstärker cisplatinets nefrotoxiska effekt.		

Referenser**Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer**

Gogishvili, M. et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med* 28, 2374–2380 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01977-y>

<https://www.nature.com/articles/s41591-022-01977-y>

Versionsförändringar**Version 1.2**

Lagt till patientinformationen.

Version 1.1

Flödesschema: Länkat kommentar om Blodtryck

Version 1.0
Regimen fastställdes