

## Antitumoral regim - Lungcancer

RegimID: NRB-15012

## Tislelizumab-Karboplatin-Pemetrexed

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Tislelizumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	200 mg	standarddos		
2. Pemetrexed	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	500 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
3. Karboplatin	Intravenös infusion	250 ml Glukos 50 mg/ml infusion	30 min.	5 x (GFR+25) mg	njurfunktion (AUC Calvert)		

## 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. Tislelizumab Intravenös infusion 200 mg	x1																						
2. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m <sup>2</sup>	x1																						
3. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																						

Emetogenicitet: Hög

## Behandlingsöversikt

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

Baslinjeprover:

Blodstatus: Hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter

Elstatus: Kreatinin, kalium, natrium, kalcium

Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfat, bilirubin, LD, albumin, (pancreas-)amylas

Tyroideaprover: TSH, fritt T4

CRP

B-glukos

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

### Villkor och kontroller för administration

*Infusionshastighet tislelizumab:* Den första infusionen (200 mg) administreras under 60 minuter. Om detta tolereras väl kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter.

Tislelizumab administreras före kemoterapi.

*Pemetrexed* - Kontrollera att patienten har tagit/ fått sin premedicinering.

*Tislelizumab* - Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -1,2 mikrometer, polyetersulfonmembran).

Ökad beredskap för IRR inklusive anafylaktisk reaktion. Ta blodtryck och puls.

Se <https://fass.se/health/product/20220304000085/fass-text>:

Vid IRR grad 1 - halvera infusionshastigheten tislelizumab.

Vid IRR grad 2 - pausa tislelizumabinfusionen. Återuppta infusion med halverad infusionshastighet om reaktionen gått tillbaka helt eller minskat till grad 1.

Vid IRR grad 3 eller 4 - sätt ut tislelizumab permanent.

Sjuksköterskekontakt en 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 (se villkor för start av regimen).

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

Efter behandlingens avslutande kontrolleras baslinjeprover 1ggr/månaden under 6 månader (uppföljning biverkningar tislelizumab).

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

*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.

*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) inj. 1mg intramuskulärt eller subkutant. 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 i stället för byte till injektionsform.
- *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.

*Tislelizumab* - Vid eventuell infusionsreaktion, IRR, överväg premedicinering med Paracetamol och Desloratadin inför efterföljande behandlingar.

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se FASS och RCC stöddokument biverkningar vid checkpointhämmare (se referens).

## Dosjustering rekommendation

**Tislelizumab:** Dosreduceras ej. Upphåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS och RCC stöddokument biverkningar vid checkpointhämmare.

### Hematologisk toxicitet

**Pemetrexed-Karboplatin:** Vid 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 mukositt, vårdkrävande diarré mm dosreduceras fortsättningsvis till 75%.

Om grad 3-4 neurotoxicitet avsluta Pemetrexed.

## Antiemetika

Förslag enligt stöddokument:

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

Obs! Undvik dubbel dos kortison. Om flera kortisondoser ingår (som premedicinering, antiemetikaregim eller ingående i regimen på annat sätt) välj den högsta av de olika doserna.

## Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

## Biverkningar

Tislelizumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Övrigt</b> Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.	Biverkningskontroll	
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Infusionsreaktioner har rapporterats inklusive fall av anafylaxi.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Andningsvägar</b> Hosta vanligt. Pneumoni förekommer. Andnöd förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, diarré vanligt. Stomatit förekommer. Immunrelaterad pankreatit och kolit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden vanligt. Immunrelaterad hepatit finns rapporterat, inklusive dödsfall, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
<b>Hudtoxicitet</b> Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. Svåra hudbiverkningar (allvarliga kutana biverkningar SCAR) har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) erytema multiforme. Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
<b>Endokrinologi</b> Immunrelaterade endokrinopatier, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Hypotyreoos vanligt, hypertyreoos förekommer. Tyreoidit finns rapporterat. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit. Hyponatremi och hypokalemi förekommer.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid

Fortsättning på nästa sida

**Tislelizumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG Hjärtfunktion	Kortikosteroid
Immunrelaterad myokardit och perikardit finns rapporterat, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	Kortikosteroid
Förhöjt kreatinin förekommer. Immunrelaterad nefrit finns rapporterat sällsynt, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>CNS påverkan</b>	Biverkningskontroll	
Immunrelaterad Guillain-Barrés syndrom finns rapporterat sällsynt. Vid kombination med kemoterapi finns även encefalit och Myastenia Gravis rapporterat sällsynt.		
<b>Ögonpåverkan</b>	Biverkningskontroll	
Uveit finns rapporterat.		
<b>Övrigt</b>		
Led och muskelsmärta förekommer. Myosit och rabdomyolys finns rapporterat.		
Trötthet vanligt.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Pemetrexed**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CAVE NSAID</b>		
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.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	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 (hydroxokobalamin) 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.		
<b>Hudtoxicitet</b>	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Hudreaktioner vanliga. Förbehandling med kortison minskar förekomst.		
<b>Njurtoxicitet</b>		
Data otillräckliga för användning vid kreatininclearance under 45 ml/min, se FASS.		
<b>Extravasering</b>		
<b>Grön</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Karboplatin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b>	Blodtryck Puls	Akutberedskap Antihistamin Kortikosteroid
Överkänslighetsreaktioner finns. Riskökning vid många kurer.		
Inom gynekologisk cancer riskökning efter >6 kurer eller vid reintroduktion efter paus. Vid gynekologisk cancerbehandling överväg Extended karboplatin regim med förlängd infusionstid till 3 timmar samt upptrappande infusionshastighet och spädningsvätska 1000 ml. Se referens.		
Överväg profylax med antihistamin och/eller kortikosteroider.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.		
<b>Njurtoxicitet</b>	Njurfunktion	
Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.		

Fortsättning på nästa sida

## Karboplatin (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Neuropati</b> 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> Vid AUC 4 eller mer.		
<b>Extravasering</b> <b>Gul</b> Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).		
<b>Interaktionsbenägen substans</b> Karboplatin kan interagera med aluminium och bilda en svart fällning. Samtidig administrering av vaccin mot Gula febern vid Karboplatinbehandling är kontraindicerad, risk för generaliserad vaccinsjukdom. Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej. Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvärrade krampor eller ökad risk för toxicitet. 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.		

## 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>

## Versionsförändringar

### Version 1.0

Regimen fastställdes för diagnos: Lungcancer