Antitumoral regim - Lymfom RegimID: NRB-14820

Glofitamab-GemOx startdoser, kur 1 (inkl. förbehandling med Obinutuzumab)

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Obinutuzumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	4,5 tim.	1000 mg	standarddos		
2. Glofitamab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	4 tim.	2,5 mg	standarddos		
3. Glofitamab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	4 tim.	10 mg	standarddos		
4. Gemcitabin	Intravenös infusion	500 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	100 min.	1000 mg/m^2	kroppsyta		
5. Oxaliplatin	Intravenös infusion	500 ml Glukos 50 mg/ml infusion	2 tim.	100 mg/m^2	kroppsyta		
6. G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim)	Subkutan injektion			Specialdosering	standarddos		

Regimbeskrivning

Dag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1. Obinutuzumab Intravenös infusion 1000 mg	x1																				
2. Glofitamab Intravenös infusion 2,5 mg								x1													
3. Glofitamab Intravenös infusion 10 mg															x1						
4. Gemcitabin Intravenös infusion 1000 mg/m^2		x1																			
5. Oxaliplatin Intravenös infusion 100 mg/m^2		x1																			
6. G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim) Subkutan injektion Specialdosering				Ⓢ																	

Specialdosering

G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim) Subkutan injektion

G-csf ska ges som primärprofylax och administreras tidigast 24 timmar efter avslutad cytostatikaterapi. Pegfilgrastim 6mg s.c. engångsdos dag 4 eller s.c filgrastim 0,5ME/kg dag 4-11 ges enl lokal rutin.

Emetogenicitet: Medel

Behandlingsöversikt

Glofitamab+GemOx startdoser samt förbehandling med Obinituzumab.

Se därefter fortsatt behandling i regim Glofitamab-GemOx kur 2-8.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

Glofitamab: Beredskap för CRS (cytokinstorm). CRS grad 1-2 förekommer hos ca 60-70% av patienterna vid något tillfälle.

Inför kur 1: HCG total på fertila kvinnor (*inom 24 timmar före dos)*

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin, magnesium, fosfat

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD, lipas

Urat, Amylas, CRP, glukos och gamma-GT

Villkor för start av glofitamab dag 8: TPK >/= 75.

Förbehandling med Obinutuzumab:

Dag 1 (7 dagar före behandling med Glofitamab startas för att minska antalet cirkulerande och lymfoida B-celler).

Upprepa förbehandling med Obinutuzumab, om dosen 2,5 mg av Glofitamab fördröjs mer än 1 vecka.

Kontroll av blodtryck, överväg tillfällig utsättning av blodtrycksänkande läkemedel pga risk för hypotoni.

Glofitamab ges i maximalt 12 kurer där första kuren har ett upptrappningsschema och ges medan patienten är inneliggande på avdelning.

Skulle de första doserna som ges under upptrappning inte ge några allvarliga biverkningar kan resterande kurer ges polikliniskt.

Viktigt att patienten är väl hydrerad inför behandlingen och har god diures.

Villkor och kontroller för administration

Glofitamab: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. Blodtryck och puls.

Risk för hypotoni som kan behöva vätskebehandling.

Oxaliplatin: Ökad risk för infusionsreaktion efter flera kurer oxaliplatin och vid återstart oxaliplatin efter längre uppehåll (månader/år).

Glofitamab:

De första två doserna ska administreras i sjukhusmiljö med övervakning av tecken och symtom på CRS (Cytokinfrisättningssyndrom =feber, hypoxi och hypotension) i minst 4 timmar efter slutförd infusion av den första dosen Glofitamab.

BT, puls temp och andningsfrekvens (NEWS2) vid start av infusion, följ under behandling samt samt efter 30, 60 och 90 minuter efter avslutad infusion.

Glofitamab är hållbar i 16 timmar i rumstemperatur och måste bli rumstempererat före administration.

Dag 1 Obinutuzumab: Administreras som en intravenös infusion med 50 mg/timme. Infusionshastigheten trappas upp i steg om 50 mg/timme var 30:e minut till maximalt 400 mg/timme.

Dag 8 och 15 Glofitamab: Ges på 4 timmar men infusionstiden kan behöva ökas till 8 timmar om patienten bedömts av läkare som hög risk för CRS.

Anvisningar för ordination

Varje gång provtas:

HCG total på fertila kvinnor

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin, magnesium, fosfat

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD, lipas

Urat, Amylas, CRP, glukos och gamma-GT

Obinutuzumab:

Hypotension kan inträffa under infusionen. Utsättning av blodtryckssänkande behandling bör därför övervägas 12 timmar före infusion, under varje infusion och under den första timmen efter administrering av Obinutuzumab.

Allvarliga infusionsrelaterade biverkningar kan förekomma i samband med den första dosen, vilket föranleder noggrann övervakning.

Premedicinering: Dag 1 - Betametason 16 mg iv (1 timme innan), tablett Paracetamol 1000 mg och Desloratadin 10 mg iv (30 min innan).

Glofiatamab:

Premedicinering: Dag 8 och 15 - Betametason 16 mg, Paracetamol 1000 mg och Desloratadin 10 mg (60 min innan).

CRS (Cytokinfrisättningssyndrom) - De första två doserna ska administreras i sjukhusmiljö med övervakning av tecken och symtom på CRS (feber, hypoxi och hypotension) i minst 4 timmar efter slutförd infusion av den första dosen Glofitamab.

För att minimera risken för hypotoni vid eventuellt CRS ska intravenös vätskebehandling, baserad på klinisk utvärdering och patientens volymstatus, administreras innan infusionen påbörjas.

För patienter med binjureinsufficiens som står på underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider ska justering av kortikosteroiddosen övervägas för att minska risken för hypotoni.

Tumörlyssyndrom (TLS) förekommer - Profylaktisk behandling mot hyperurikemi (t.ex. allopurinol, rasburikas) ska ges vid hög tumörbörda, eller om annars lämpligt. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på TLS, särskilt patienter med hög tumörbörda eller snabbt prolifererande tumörer, liksom patienter med nedsatt njurfunktion.

Oxaliplatin:

Premedicinering minskar IRR risk och allvarlighetsgrad. Ge 6-8 mg Betapred ca 60 min före oxaliplatininfusion från kur 1.

Observera! IRR risk ökad efter flera kurer och vid återstart efter längre uppehåll (månader/år): Fr o m kur 6-7 (ca 3 mån efter oxaliplatinstart) eller vid återintroduktion - ge fortsättningsvis utökad premedicinering: tabl/inj Betapred 16 mg + behåll antihistamin som används som premedicinering inför rituximab, (tabl Cetirizin 10 mg eller Desloratadin 5-10 mg).

Kontroll av neuropati - Akut neuropati, vid svåra symtom - förläng infusionstiden till 4-6 timmar.

Dosjustering rekommendation

Obinutuzumab och glofitamab dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS.

Oxaliplatin - Övergående parestesier och köldkänsla: full dos Oxaliplatin. Kvarstående lätta parestesier: ge 25% lägre Oxaliplatindos. Parestesier med smärta, högst 7 dagar: ge 25% lägre Oxaliplatindos. Övergående neurologisk funktionsstörning: ge 50 % lägre Oxaliplatindos. Kvarstående parestesier med smärta och/eller funktionsstörning: avsluta Oxaliplatin.

Antiemetika

GemOx behandling är medelemetogen förslag enligt stöddokument: https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-5a-1-dag.-palonostetron-betametason-olanzapin alternativt https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-5b-1-dag/ för dag 2.

Ingen antiemetikaprofylax behövs normalt för glofitamab.

Övrig information
Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar. Patienterna ska få patientkortet och uppmanas att alltid ha det med sig.

Kortet beskriver symtomen på CRS och ICANS. Om dessa symtom uppträder ska patienten omedelbart söka medicinsk vård.

Minst 1 dos Tocilizumab för användning i händelse av CRS måste finnas tillgänglig innan Glofitamab infunderas i cykel 1 och 2.

Ytterligare en dos Tocilizumab måste finnas tillgänglig inom 8 timmar från det att den föregående dosen Tocilizumab har använts.

Biverkningar

Obinutuzumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid
Störst risk vid första 1000 mg infusion, sedan minskar risk successivt för varje infusion. Oftast mild till måttlig reaktion, men allvarliga händelser finns. Premedicinering med kortikosteroider, se FASS.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Anemi, leukopeni, neutropeni och trombocytopeni vanliga, oftast milda, men kan bli uttalade. Eventuellt dosuppehåll, se FASS.		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
Infektioner vanligt. Hepatit B-virus reaktivering förekommer, med fulminant hepatit, leversvikt och dödsfall rapporterade, varför screening för Hepatit B-virus infektion före behandling nödvändigt.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		
Hjärttoxicitet	EKG	
Risk för försämring av tidigare hjärtsjukdom, både arytmisjukdom och koronarsjukdom.		
CNS påverkan	Biverkningskontroll	
Progressiv multifokal leukoencafalopati (PML) fallrapporter finns. Överväg diagnos vid nya eller förändrade neurologiska symtom.		
Övrigt		
Muskuloskeletala smärtor inkluderande ryggsmärta, ledvärk, bröstsmärta.		
Gastrointestinal påverkan		
Diarré. Förstoppning. Fallrapport med gastrointestinal perforation.		
Extravasering		
Grön		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Glofitamab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt	Monitorering	
Cytokinfrisättningssyndrom (CRS) mycket vanligt, oftast grad 1-2, kan nå grad 3-4. Vanligast efter första dos. CRS inkluderar symtom som feber, takykardi, hypotoni och frossa och är svår att skilja mot akut infusionsreaktion. Premedicinering med antipyretika, antihistamin och glukokortikoid. Tozilizumab måste finnas tillgänglig inför och under behandling och övervakning måste ske minst tio timmar efter först infusionen, se FASS.		
Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Hematologisk toxicitet kan vara behandlingsmålet.		
Infektionsrisk		Infektionsbehandling/profylax
Infektionsrisk ökad. Sepsis och lunginflammation omnämns. Profylax mot *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni (PCP) och herpesvirusinfektioner rekommenderas starkt. Hypogammaglobulinemi förekommer, kontroll Immunglobulinnivåer före och under behandling.		

Fortsättning på nästa sida

Glofitamab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt		
Tumörexacerbationer förekommer, kan nå grad 3. Förklarats av inflöde av T-celler till tumöromr̊ade och kan därmed orsaka svullnad och smärta lokalt och ge svårighet att skilja mot tumörprogression, se FASS. Kortikosteroider och analgetika bör övervägas.		
Tumörlyssyndrom	Urat	Hydrering Allopurinol
Tumörlyssyndrom kan uppstå till följd av snabb lys av tumörceller vid vissa sjukdomar under vissa förutsättningar (exempelvis vanligast i uppstartsbehandling). Viktigt att patient är väl hydrerad och har god diures. Som skydd ges eventuellt Allopurinol under behandlingstiden. Vid behov kan antidoten rasburikas (Fasturtec) ges.		
CNS påverkan		
Fatigue vanligt. Huvudvärk förekommer. Myelit har rapporterats.		
Gastrointestinal påverkan		
Förstoppning och diarré vanligt. Illamående, kräkning förekommer.		
Hudtoxicitet		
Utslag vanligt.		
Elektrolytrubbning	Elektrolyter	
Elektrolytrubbningar vanliga, kan bli uttalade. Hypokalemi, hyponatremi, hypofosfatemi, hypokalcemi och hypomagnesemi angivna.		
Graviditetsvarning		
Fertila kvinnliga patienter måste använda effektiva preventivmetoder under behandling och i minst två månader efter sista dosen.		
Extravasering		
Grön		
Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		
Interaktionsbenägen substans		
Ingen direkt interaktion förväntas via CYP-450 enzymer, men den initiala frisättningen av cytokiner kan hämma CYP-450 enzymer. Samtidig administrering av CYP-450 substrat med snävt terapeutiskt intervall (exempelvis Warfarin och ciklosporin) medför behov av extra kontroll kring detta.		

Gemcitabin

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

Oxaliplatin

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Akut infusionsreaktion/anafylaxi	Puls Blodtryck	Akutberedskap Kortikosteroid Antihistamin

Omedelbar reaktion, trolig IgE medierad, icke dosrelaterad, oftast inom första timmen av infusion, kan ske vilken kur som helst, (dock finns uppgift median kur 7). Finns rapporter om kardiell kollaps och dödsfall. Övervakning. Vid anafylaxi, avbryt infusion, behandla reaktionen, återinsättning kontraindicerat vid anafylaxi.

Vid akut laryngofaryngeal dysestesi ges nästa infusion på upp till 6 timmar, se FASS.

Fördröjd reaktion ovanligt, oklar mediering, oftast inom 24 timmar efter infusion (enl FASS upp till dagar), oftast efter många kurer (UptoDate angivet medeltal 17 kurer) inkluderar trombocytopeni, hemolytisk anemi och/eller njurpåverkan/njursvikt.

Riskfaktorer hypersensitivitetsreaktion enl UptoDate:

Infusionstid (förlängd infusionstid möjligen lägre risk), tidigare oxaliplatin exponering, långt oxaliplatinfritt intervall (dvs ökad risk vid återintroduktion, oklar tidsgräns), högre eosinofil nivå som utgångsvärde, låg dos kortison premedicinering (oklar dosgräns), korsreaktion mellan olika platinasubstanser kan ske, dvs tidigare platinaexponering som riskfaktor.

Hematologisk toxicitet	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer

Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.

Neuropati	Biverkningskontroll

Akut neurosensorisk manifestation mycket vanlig med övergående parestesi, dysestesi och hypoestesi i extremiteter, ibland med motoriska symtom i tillägg, ofta i samband med exponering för kyla. Ovanlig symtomdel av denna akuta form är faryngylaryngeal dysestesi med obehag i svalget. Eventuellt behov av förlångsammad infusionshastighet, se FASS.

Dessutom i relation till kumulativ dos uppträder sensorisk perifer neuropati med stickningar, domningar och smärta. Oftast reversibla, men kan först förvärras flera månader efter utsatt behandling. Kontroll av neurologiska symtom inför varje kur. Eventuellt dosjusteringsbehov, se FASS.

Extravasering

Gul

Vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

Uppgifter om rodnad, svullnad, smärta, ibland fördröjd reaktion, uppgifter om 2-3 dagar. Finns enstaka fallrapport om möjlig vävnadsnekros.

G-CSF (Filgrastim alt Pegfilgrastim)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling

Övrigt

Var god se respektive basfakta, Figrastim alternativt Pegfilgrastim.

Referenser

. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial.
Abramson JS, et al. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. Lancet. 2024 Nov 16;404(10466):1940-1954. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01774-4. PMID: 39550172.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39550172/

Versionsförändringar

Version 1.5
admin förtydligande

Version 1.4
Tillägg av g-csf i behandlingsschemat. Tillägg villkor TPK inför dag 8 och tillägg TLS info och profylax.

Version 1.3
Patientinfo tillagd

Version 1.2
Justerat infusionstid för obinituzumab från 2 h till 4,5 h för överensstämmelse med information i ordinationstexten.

Version 1.1
Bytt länkning av NEWS till Glofitamab (de som ska tas efter infuison)

Version 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Lymfom