

## Antitumoral regim - Lungcancer

RegimID: NRB-8759

## Cemiplimab-Karboplatin-Pemetrexed

Diagnoskod: C34

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningssätt	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 <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. Cemiplimab Intravenös infusion 350 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

Vid metastaserad icke-småcellig lungcancer utan mutationer i EGFR eller ALK. Används till patienter med nedsatt tolerans för Cisplatin. 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)

### Villkor och kontroller för administration

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

*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.

*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 (hydroxokobalamin) 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.

*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.

*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 Karboplatin och Pemetrexed.

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

*Pemetrexed*

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

Om grad 3-4 neurotoxicitet avsluta Pemetrexed.

*Cemiplimab*

Dosreduceras ej. Upphåll görs vid vid toxicitet, enl. tabell 1 i

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

### 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

Patientvarningskort med information om immunrelaterade biverkningar finns för Libtayo.

## Biverkningar

<b>Cemiplimab</b> <b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Infusionsreaktioner vanliga, men oftast grad 1-2. Avbryt eller sänk infusionshastighet, se FASS.		
<b>Andningsvägar</b> Immunrelaterad pneumonit förekommer. Utred vid misstanke. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> 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.		
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden förekommer.  Immunrelaterad hepatit har rapporterats. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Dosjustering, antidiarémicin och kortikosteroidbehandling, tillfälligt uppehåll eller permanent avbrytande av behandling, se FASS.		
<b>Endokrinologi</b> 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.		
<b>Hudtoxicitet</b> 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.		
<b>Njurtoxicitet</b> 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.		
<b>Övrigt</b> Fatigue vanligt. Muskel och ledvärk förekommer.		
<b>Immunologisk reaktion</b> Antikroppsutveckling finns rapporterat. Inga neutraliserande antikroppar har setts, ingen förändrad farmakokinetik eller säkerhetsprofil har noterats.		
<b>Ögonpåverkan</b> Keratit enstaka fallrapporter.		
<b>Hjärttoxicitet</b> Myokardit och perikardit enstaka fallrapporter.		
<b>CNS påverkan</b> Fallrapporter finns om: meningit, paraneoplastisk encefalomyelit, Guillan-Barres syndrom, myasteni, demyeliniserande polyradikuloneuropati och perifer neuropati.		
<b>Hematologisk toxicitet</b> Anemi och lymfopeni finns rapporterat, oftast grad 1-2. Företagsbekräftade uppgifter.		

<b>Pemetrexed</b> <b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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.		

Fortsättning på nästa sida

**Pemetrexed (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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 (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.		
<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. 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.		
<b>Neuropati</b>	Biverkningskontroll	
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.		
<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 kramper 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****eGFR.se**

eGFR.se -En kalkylator för njurfunktion utvecklad av forskare från Lunds universitet

<https://www.egfr.se/>

**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 1.5**

antieemtika

**Version 1.4**

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

**Version 1.3**

Uppdaterat under anvisning för ordination om Karboplatin samt uppdaterat referens och länk.

**Version 1.2**

Lagt till patientinformationen.

**Version 1.1**

Flödesschema: Länkat kommentar om Blodtryck

**Version 1.0**

Regimen fastställdes