

## Antitumoral regim - Lungcancer

RegimID: NRB-12441

## Durva-Trem-Karbo-Gem (Enligt Poseidon kur 1-4)

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Tremelimumab	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	75 mg	standarddos		
2. Durvalumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	60 min.	1500 mg	standarddos		
3. Gemcitabin	Intravenös infusion	250 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1250 mg/m <sup>2</sup>	kroppsyta		
4. 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. Tremelimumab Intravenös infusion 75 mg	x1																						
2. Durvalumab Intravenös infusion 1500 mg	x1																						
3. Gemcitabin Intravenös infusion 1250 mg/m <sup>2</sup>	x1							x1															
4. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																						

**Emetogenicitet:** Hög**Behandlingsöversikt**

Ges i totalt 4 kurer. Därefter behandling med Durvalumab-Tremelimumab kur 5

För patienter med låg vikt &lt;30 kg, doseras Tremelimumab och Durvalumab baserad på kroppsvikt.

Tremelimumab: 1 mg/kg kroppsvikt.

Durvalumab: 20 mg/kg kroppsvikt.

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

### Baslinjeprover:

Blodstatus: Hemoglobin, leukocyter, neutrofila, trombocyter

Elstatus: Kreatinin, kalium, natrium, kalcium

Leverprover: ALAT, alkaliskt fosfatas, bilirubin, LD, albumin

Tyroideaprover: TSH, fritt T4

CRP, amylas, glukos

EKG

Troponin (TnT eller TnI), NT- proBNP

Kortisol

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

## Villkor och kontroller för administration

*Tremelimumab och Durvalumab*: Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Ta blodtryck och puls. Använd ett infusionsset med inbyggt filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2-0,22 mikrometer). Separata infusionsset och filter per preparat.

Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning och klinikens riktlinjer. 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.

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

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 stöddokument <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointinhibitorer/>. Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

## Dosjustering rekommendation

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

Hematologisk toxicitet:

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

Om NADIR-värden efter dosreduktion fortsatt är leukocyter  $< 2,0$  och/eller neutrofila  $< 1,0$  - dosreducera ytterligare 10-15 % eller byt regimen. Vid NADIR-värde för trombocyter  $< 75$  överväg dosreduktion alternativt byte av regimen.

## Antiemetika

Dag 1: Antiemetikaregim enligt stöddokument steg 6 -7.

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

Patientinformation: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/steg-6-1-dag/patientinfo/>

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/forebyggande-mot-illamaende-steg-7-1d/patientinfo/>

Låg emetogenicitet dag 8. Antiemetika regimen steg 2a

Patientinformation: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/lakemedelsregimer/antiemetika/ae-steg-2a-1-dag.-ondansetron-olanzapin/patientinfo/>

## Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

## Biverkningar

### Tremelimumab Observandum

#### Kontroll

#### Stödjande behandling

#### Övrigt

Observera att biverkningsuppgifter baseras på regimer där tremelimumab ges i kombination med durvalumab, därav osäkerhet kring hur biverkningsprofilen för enbart tremelimumab är.

Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.

Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.

#### Akut infusionsreaktion/anafylaxi

Akut infusionsreaktion har förekommit. Svåra reaktioner har rapporterats.

#### Infektionsrisk

Infektioner förekommer, framför allt övre luftvägsinfektion och pneumoni.

#### Andningsvägar

Hosta förekommer. Immunmedierad pneumonit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Heshet finns rapporterat. Interstitiell lungsjukdom ovanligt.

#### Hudtoxicitet

Utslag och klåda vanligt. Immunmedierad dermatit förekommer, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Nattliga svettningar finns rapporterat.

#### Gastrointestinal påverkan

Diarré och buksmärta vanligt. Immunmedierad kolit förekommer, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

#### Levertoxicitet

Förhöjda levervärden vanligt. Immunmedierad hepatit förekommer, oftast reversibel, men kan bli permanent, kan bli allvarlig, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

#### Endokrinologi

Immunmedierade endokrinopater. Hypo- och hypertyreoidism förekommer. Binjurebarkssvikt finns rapporterat. Diabetes och hypofysit omnämns, men osäkra frekvenser. Dessa endokrinopater kan uppstå lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

#### Njurtoxicitet

Förhöjt kreatinin förekommer. Immunmedierad nefrit finns rapporterat, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

#### Övrigt

Feber, perifera ödem förekommer. Muskelsmärter förekommer. Myosit finns rapporterat.

#### Hjärttoxicitet

Immunmedierad myokardit har rapporterats. För eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.

### Durvalumab Observandum

#### Kontroll

#### Stödjande behandling

#### Övrigt

Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut.

Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.

#### Akut infusionsreaktion/anafylaxi

Monitorering

Akutberedskap

Akut infusionsreaktion har förekommit, dock ej vanligt.

#### Infektionsrisk

Infektioner är vanligt, framför allt övre luftvägsinfektion och pneumoni. Se också under lungtoxicitet.

#### Andningsvägar

Hosta mycket vanligt. Immunmedierad pneumonit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Heshet förekommer. Interstitiell lungsjukdom ovanligt.

Fortsättning på nästa sida

**Durvalumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hudtoxicitet</b> Utslag och klåda vanligt. Immunmedierad dermatit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS. Nattliga svettningar förekommer.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré och buksmärta vanligt. Förstoppning och nedsatt aptit förekommer. Immunmedierad kolit förekommer, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden vanligt. Immunmedierad hepatit har rapporterats, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	
<b>Endokrinologi</b> Immunmedierade endokrinopatier finns rapporterade. Hypo- och hypertyreoidism, binjurebarksinsufficiens, diabetes och hypofysit omnämns. Dessa endokrinopatier kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.		
<b>Smärta</b> Myalgi /muskelvärk vanligt. Myosit ovanligt, men finns rapporterat.		
<b>Njurtoxicitet</b> Förhöjt kreatinin förekommer. Immunmedierad nefrit ovanligt, men fallrapporter finns, kan uppstå relativt lång tid efter behandlingsstart, för eventuellt uppehåll eller utsättning av behandling och eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Njurfunktion	
<b>Övrigt</b> Feber vanligt, perifert ödem /svullnad förekommer.		
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Gemcitabin**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CAVE strålbehandling</b> Minst en vecka ska förflyta efter behandling med gemcitabin innan strålbehandling påbörjas. Risk för ökad toxicitet.		
<b>Andningsvägar</b> Pulmonella effekter, ibland allvarliga (lungödem, interstitiell pneumonit och akut lungsvikt (ARDS)) har rapporterats.	Monitorering	
<b>Hematologisk toxicitet</b> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<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 karbo- platin 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> Följ dosreduktionsinstruktioner och/eller skjut upp nästa dos.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Njurtoxicitet</b> Njurfunktionsstörning förekommer men är vanligtvis inte dosbegränsande toxicitet, och uppvätskning behövs oftast inte. Försiktighet med nefrotoxiska läkemedel inkl aminoglykosider.	Njurfunktion	
<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	

Fortsättning på nästa sida

## Karboplatin (Fortsättning)

### Observandum

### Kontroll

### Stödjande behandling

#### Hög emetogenicitet

Vid AUC 4 eller mer.

#### Extravasering

#### Gul

Klassas som vävnadsretande, men ger sällan allvarlig skada (medelhög risk för vävnadsskada).

#### Interaktionsbenägen substans

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

### 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>

### Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study

ML Johnson et al. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study; Journal of Clinical Oncology, Volume 41, Number 6

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.00975>

## Versionsförändringar

### Version 1.2

Adminblad: Ändrat flödesordningen, spoldropp först, antiemetika osv..

### Version 1.1

Patientinfo

### Version 1.0

Regimen fastställdes.