Antitumoral regim - Lungcancer

Behandlingsavsikt: Palliativ
RegimID: NRB-6922

Ipilimumab-Nivolumab+ Cisplatin-Pemetrexed

Indikation: Icke-småcellig lungcancer
Kurintervall: 42 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	4,5 mg/kg	kroppsvikt	360 mg	
2. Ipilimumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1 mg/kg	kroppsvikt		
3. Pemetrexed	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	10 min.	500 mg/m^2	kroppsyta		
4. 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
1. Nivolumab Intravenös infusion 4,5 mg/kg	x1																				
2. Ipilimumab Intravenös infusion 1 mg/kg	x1																				
3. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m^2	x1																				
4. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m^2	x1																				

Dag	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	Ny kur dag 43
1. Nivolumab Intravenös infusion 4,5 mg/kg	x1																					
2. Ipilimumab Intravenös infusion 1 mg/kg																						
3. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m^2	x1																					
4. Cisplatin Intravenös infusion 75 mg/m^2	x1																					

Emetogenicitet: Hög

Behandlingsöversikt
Denna regim ges endast som en kur. Dag 43 fortsätter man med Ipilimumab-Nivolumab-regimen, kurintervall 42 dagar *(se lungcancer)****.***

Alternativ dosering för Nivolumab är 360 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen
Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, Mg, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Njurclearence (Cystatin C, Iohexol-kreatininclearence eller motsvarande)

Amylas, CRP, glukos

Endokrin: Kortisol, ACTH

Hjärta: Troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP. EKG enligt individuell bedömning.

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Hörselkontroll enligt lokal rutin.

Villkor och kontroller för administration
Pemetrexed: Kontrollera att patienten har tagit/ fått sin premedicinering.

Cisplatin: Vikt eller diureskontroll

Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion. (Nivolumab, Ipilimumab)

Ta blodtryck och puls.

Använd separata infusionspåsar och filter för varje infusion.

Nivolumab - Använd inbyggt eller monterat filter (0,2 - 1,2 mikrometer).

Ipilimumab - Använd inbyggt eller monterat filter (0,2 - 1,2 mikrometer).

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

Läkarbesök/kontakt enligt individuell bedömning och klinikens riktlinjer.

Dessa prover tas var 3:e vecka:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK. - För behandlingstart- neutrofila>1,5; TPK >100; LPK>2

Elektrolytstatus: Na, K, Kalcium, Mg, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Amylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

Endokrin: Kortisol, ACTH

Troponin (TnT eller TnI)

NT-proBNP

Dessa kontroller ska också följas en gång/månad i 6 månader efter avslutad behandling.

Kontroller hjärta:

Troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP.

Kontroll var 3:e vecka under de första 12 veckorna.

Om NT-proBNP > 500 ng/l från baslinjevärde, bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning.

Om värdena stiger, men ligger under de ovanstående, bör kontroller ske oftare.

EKG enligt individuell bedömning.

Om S-kreatinin över normalvärde görs kontroll av njurfunktion med clearancebestämning enligt lokal metod (Cystatin C, Iohexol, kreatininclearance eller motsvarande). Riktvärde GFR>60

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) 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.

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

Betametason mot hudtoxicitet:

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

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

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se FASS.

Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

Dosjustering rekommendation

Nivolumab och Ipilimumab: Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS
(https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20100702000071#dosage)

Hematologisk toxicitet

Pemetrexed-Cisplatin: 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 mukosit, vårdkrävande diarré mm dosreduceras fortsättningsvis till 75%.

Om grad 3-4 neurotoxicitet avsluta Pemetrexed.

Övrig information
Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Biverkningar

Nivolumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Övrigt Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
Akut infusionsreaktion/anafylaxi Infusionsrelaterad reaktion förekommer.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
Hematologisk toxicitet Neutropeni.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Andningsvägar Andnöd och hosta vanligt. Övre luftvägsinfektion och lunginflammation förekommer. Pneumonit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, utred vid misstanke, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Gastrointestinal påverkan Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärtor och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Levertoxicitet Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
Hudtoxicitet Utslag och klåda vanligt. Vitiligo förekommer. Svåra hudbiverkningar har rapporterats i sällsynta fall, inklusive Stevens Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN). Monitorera hudbiverkan, gör uppehåll i behandling och utred vid misstanke om svår hudbiverkan, utsätt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
Endokrinologi Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
Njurtoxicitet Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
CNS påverkan Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel. Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
Smärta Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
Perifera ödem Perifera ödem vanligt.		
Övrigt Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
Hjärttoxicitet Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	EKG	Kortikosteroid
Ögonpåverkan Uveit och dimsyn finns rapporterat.		
Extravasering **Grön** Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Ipilimumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

Ipilimumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Gastrointestinal påverkan	Monitorering	Hydrering Loperamid

Diarré, kräkningar och illamående vanligt. Immunmodulerad enterokolit förekommer, kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Vid svår diarré eller kolit skall Ipilimumab utsättas permanent. Kortikosteroidbehov. Se FASS.

Hudtoxicitet		Antihistamin Kortikosteroid

Immunrelaterade biverkningar, kan bli uttalade. Klåda och utslag vanligt. Enstaka fallrapporter med svåra ovanliga hudbiverkningar. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Vid lindriga besvär topikal kortikosteroid, vid svårare besvär oral kortikosteroid. Uppehåll eller permanent utsättning av Ipilimumab, se FASS.

Immunologisk reaktion	Monitorering	Kortikosteroid

Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, eventuellt med immunsuppressiv behandling, kan behövas vid svåra immunrelaterade biverkningar.

Levertoxicitet	Leverfunktion

Immunrelaterade biverkningar. Förhöjningar levertransaminaser vanliga, leversvikt sällsynt. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Följ levertransaminaser och bilirubin, eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.

Neuropati	Monitorering

Immunrelaterade biverkningar. Motorisk neuropati, men även sensorisk neuropati förekommer. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.

Endokrinologi	Tyroidea

Kan ge inflammation i organ i det endokrina systemet. Exempelvis binjureinsufficiens, hypofysit och hypotyreos.

Övrigt

Trötthet vanligt, kan bli uttalad. Frossa, smärta, influensa-liknande symtom förekommer.

Hjärttoxicitet	EKG

Arytmi, förmaksflimmer förekommer.

Myokardit har rapporterats vid kombination av ipilimumab och nivolumab. Uppehåll med behandling med ipilimumab och eventuell kortikosteroidbehandling, se FASS.

Ögonpåverkan

Uveit och dimsyn förekommer.

Serös näthinneavlossning har rapporterats, både vid monoterapi och kombination med nivolumab.

Temporär synförlust har rapporterats vid ipilimumab relaterad okulär inflammation, både vid monoterapi och kombination med nivolumab.

Extravasering

Grön

Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).

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	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.

Hudtoxicitet	Biverkningskontroll	Kortikosteroid

Hudreaktioner vanliga. Förbehandling med kortison minskar förekomst.

Njurtoxicitet

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

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

First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients withe non-small-cell lung cancer
First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients withe non-small-cell lung cancer... Luis Paz-Ares et al. Lancet Oncology- January 2021

https://www.researchgate.net/publication/348600651_First-line_nivolumab_plus_ipilimumab_combined_with_two_cycles_of_chemotherapy_in_patients_with_non-small-cell_lung_cancer_CheckMate_9LA_an_international_randomised_open-label_phase_3_trial

Versionsförändringar

Version 1.11
Ändring i anvisningar för ordination avs. vitamin B12 vid pemetrexed.

Version 1.10
Förtydligat behandlingsöversikten. Provtagning: tagit bort ASAT. Ändrat till viktbaserad dosering av Nivolimab

Version 1.9
tog bort kommentar

Version 1.8
tog bort kommentar

Version 1.7
Lagt till kommentar administrationschema.

Version 1.6
Justerat referenslänk till rätt version.

Version 1.5
Om NT-proBNP $>$ 500 ng/l från baslinjevärde bör patienten remitteras för kardiologisk bedömning. Lagt till "från baslinjevärde".

Version 1.4
Justerat kontroller hjärta.

Version 1.3
Administrationsschemat- Länkat kommentar Dag 22

Version 1.2
Administrationsschemat- Länkat kommentar

Version 1.1
Patientinformation tillagd

Version 1.0
Regimen fastställdes