Antitumoral regim - Levercellscancer RegimID: NRB-15621

Ipi3-Nivo1 (högdos ipilimumab)

Kurintervall: 21 dagar

Översikt

Läkemedel

Substans	Administrering	Spädning	Infusionstid	Grunddos/ admtillfälle	Beräkningssätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Nivolumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1 mg/kg	kroppsvikt		
2. Ipilimumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	3 mg/kg	kroppsvikt		

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. Nivolumab Intravenös infusion 1 mg/kg	x1																					
2. Ipilimumab Intravenös infusion 3 mg/kg	x1																					

Emetogenicitet: Minimal

Behandlingsöversikt

Fyra kurer ges med kombinationen Ipililumumab (högdos) -Nivolumab. *Därefter ges Nivolumab i monoterapi* enligt följande:

Tre veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas Nivolumab varannan vecka (3 mg/kg).

Alternativt sex veckor efter den 4:e kombinationsbehandlingen påbörjas Nivolumab var fjärde vecka (6 mg/kg)

Anvisningar för regimen

Villkor för start av regimen

- Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila
- Elstatus: kreatinin, kalium, natrium, calcium
- Leverprover: albumin, ALAT, ALP, amylas, bilirubin, LD
- Endokrin: TSH, fritt T4
- kortisol
- CRP, glukos
- Hjärta: Troponin (TnT eller TnI), NT-proBNP
- Lipider: totalkolesterol, HDL, LDL, triglycerider
- EKG

Kardiovaskulär risk ska värderas inför start, se https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/

Villkor och kontroller för administration
Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Sköterskekontakt en vecka efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

Nivolumab ska ges först följt av Ipilimumab. Använd separata infusionspåsar och filter för varje infusion.

Nivolumab - Aggregat och in-line filter (0,2 - 1,2 mikrometer) med låg proteinbindningsgrad används.

Ipilimumab - Aggregat och in-line filter (0,2 - 1,2 mikrometer) med låg proteinbindningsgrad används.

Anvisningar för ordination
Under kombinationsbehandlingen (kur 1-4) kontrolleras inför varje kur:

- Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila
- Elstatus: kreatinin, kalium, natrium, calcium
- Leverprover: albumin, ALAT, ALP, amylas, bilirubin, LD
- Endokrin: TSH, fritt T4
- kortisol
- CRP, glukos
- Troponin (TnT eller TnI), NT- proBNP

För bedömning av labvärden och kardiovaskulär risk, se RCC stöddokument om hantering av biverkningar vid checkpointhämmare.
EKG upprepas om kliniskt indicerat.

Vid eventuell infusionsrelaterad reaktion (IRR) kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges förebyggande inför kommande behandlingstillfällen.

Under 6 månader efter avslutad behandling med checkpointhämmare kontrolleras följande prover en gång i månaden:

- Blodstatus: hemoglobin, trombocyter, leukocyter och neutrofila
- Elstatus: kreatinin, kalium, natrium, calcium
- Leverprover: albumin, ALAT, ALP, amylas, bilirubin, LD
- Endokrin: TSH, fritt T4
- CRP, glukos

Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som kan uppkomma sent. Immunhämmande behandling med i första hand kortikosteroider kan behövas, se https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/stoddokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-vid-behandling-med-checkpointhammare/

Dosjustering rekommendation
Dosreduceras ej. Uppehåll eller behandlingsavslut görs vid svårare toxicitet, och då ska också behandling med steroider övervägas, se FASS och RCC stöddokument.

Antiemetika
Ingen rutinmässig behandling

Övrig information
Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

Infusionstid Ipilimumab 30 min har använts i Checkmate 209511 (BMS-936558), se referens.

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** Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Ipilimumab

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
Hematologisk toxicitet Anemi förekommer.		
Gastrointestinal påverkan 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.	Monitorering	Hydrering Loperamid

Fortsättning på nästa sida

Ipilimumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
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 Ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

Referenser

Checkmate 511 (malignt melanom)
Lebbé C, Meyer N, Mortier L, et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. J Clin Oncol. 2019;37(11):867-875.

https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6455714/

Checkmate 9DW (HCC)
Yau T, Galle PR, Decaens T, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus lenvatinib or sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma (CheckMate 9DW): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2025;405(10492):1851-1864.

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(25)00403-9/fulltext

Versionsförändringar

Version 1.1
patientinfo tillagd

Version 1.0
Regimen fastställdes för diagnos: Levercellscancer