

## Antitumoral regim - Lungcancer

### Ipilimumab-Nivolumab+ Karbo-Pemetrexed

Indikation: Icke-småcellig lungcancer  
Kurintervall: 42 dagar

Behandlingsavsikt: Palliativ  
RegimID: NRB-6923

## Översikt

### Läkemedel

Substans	Admin-istrering	Spädning	Infusion-stid	Grunddos/admtillfälle	Beräk-ningsätt	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 <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	
1. Nivolumab Intravenös infusion 4,5 mg/kg	x1																					
2. Ipilimumab Intravenös infusion 1 mg/kg	x1																					
3. Pemetrexed Intravenös infusion 500 mg/m <sup>2</sup>	x1																					
4. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	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 <sup>2</sup>	x1																						
4. Karboplatin Intravenös infusion 5 x (GFR+25) mg	x1																						

**Emetogenicitet:** Hög

### Behandlingsöversikt

Används till patienter med nedsatt tolerans för Cisplatin.

***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

Njurclearance (Cystatin C, lohexol-kreatininclearance eller motsvarande)

Amylas, CRP, glukos

Endokrin: Kortisol, ACTH

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

Thyroidea: TSH, T4 fritt

### Villkor och kontroller för administration

*Pemetrexed:* Kontrollera att patienten har tagit/ fått sin premedicinering.

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 klinikkens 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, lohexol, kreatininclearance eller motsvarande).

*Karboplatin* - Calverts formel:  $AUC \times (GFR+25)$ , använd okorrigerat GFR-värde. Ger totaldos.

Cockcroft-Gault formel bör inte användas vid BMI på 25 eller högre. GFR värde över 125 ml/min bör inte användas.

Maxdos vid AUC 5 är 750 mg.

*Pemetrexed* - För att minska toxicitet ska behandling ske med:

Folsyra ges peroralt, dos 400-500 mikrog/dag (t.ex. Folicin), minst 5 dagar före start av Pemetrexed, under hela behandlingsperioden samt t o m 3 veckor efter sista behandlingen.

Vitamin B12 ges intramuskulärt, dos 1000 mikrogram (Hydroxokobalamin). Ges under veckan före första behandlingsdag med Pemetrexed.

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.

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&nplld=20100702000071#dosage>)

Hematologisk toxicitet

*Pemetrexed-Karboplatin*: 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

<b>Nivolumab Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Övrigt</b> Observera att biverkningar generellt kan uppstå sent, även efter behandlingsavslut. Eventuellt behov av kortikosteroidbehandling, se FASS.		
<b>Akut infusionsreaktion/anafylaxi</b> Infusionsrelaterad reaktion förekommer.	Puls Blodtryck	Akutberedskap
<b>Hematologisk toxicitet</b> Neutropeni.	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
<b>Andningsvägar</b> 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
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärta och nedsatt aptit vanligt. Kolit och pankreatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
<b>Levertoxicitet</b> Förhöjda levervärden vanligt. Hepatit förekommer, kan uppstå sent efter behandlingsstart, eventuellt behandlingsuppehåll eller utsättning och kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	Leverfunktion	Kortikosteroid
<b>Hudtoxicitet</b> 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
<b>Endokrinologi</b> Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagnesemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	Kortikosteroid
<b>Njurtoxicitet</b> Nefrit i enstaka fall, kan uppstå sent i behandling, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
<b>CNS påverkan</b> Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.  Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.		
<b>Smärta</b> Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
<b>Perifera ödem</b> Perifera ödem vanligt.		
<b>Övrigt</b> Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
<b>Hjärttoxicitet</b> Takykardi och arytmier förekommer. Myokardit sällsynt, men utred vid hjärtsymtom eller hjärt-lungsymtom, eventuell kortisonbehandlingsbehov, se FASS.	EKG	Kortikosteroid
<b>Ögonpåverkan</b> Uveit och dimsyn finns rapporterat.		
<b>Extravasering (Grön)</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

<b>Ipilimumab Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<b>Hematologisk toxicitet</b> Anemi förekommer.		

Fortsättning på nästa sida

**Ipilimumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Gastrointestinal påverkan</b>	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.		
<b>Hudtoxicitet</b>		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.		
<b>Immunologisk reaktion</b>	Monitorering	Kortikosteroid
Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, eventuellt med immunsuppressiv behandling, kan behövas vid svåra immunrelaterade biverkningar.		
<b>Levertoxicitet</b>	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.		
<b>Neuropati</b>	Monitorering	
Immunrelaterade biverkningar. Motorisk neuropati, men även sensorisk neuropati förekommer. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.		
<b>Endokrinologi</b>	Tyroidea	
Kan ge inflammation i organ i det endokrina systemet. Exempelvis binjureinsufficiens, hypofysit och hypotyreos.		
<b>Övrigt</b>		
Trötthet vanligt, kan bli uttalad. Frossa, smärta, influensa-liknande symtom förekommer.		
<b>Hjärttoxicitet</b>	EKG	
Arytmi, förmaksflimmer förekommer. Myokardit har rapporterats vid kombination av ipilimumab och nivolumab. Uppehåll med behandling med ipilimumab och eventuell kortikosteroidbehandling, se FASS.		
<b>Ögonpåverkan</b>		
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.		
<b>Extravasering (Grön)</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Pemetrexed**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>CAVE NSAID</b>		
NSAID och salicylsyra preparat 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.		
<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 (Grön)</b>		
Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Karboplatin**

<b>Observandum</b>	<b>Kontroll</b>	<b>Stödjande behandling</b>
<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>	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 (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 gener- aliserad vaccinsjukdom.		
Samtidig administrering av levande försvagade vacciner vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej.		
Samtidig administrering av Fenytoin eller Fosfenytoin vid Karboplatinbehandling rekommenderas ej, risk för förvär- rade 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>

**First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer**

First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with 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](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 1.9**

Förtydligt behandlingsöversikten. Provtagning: tagit bort ASAT. Ändrat till viktbaserad dosering av Nivolumab

**Version 1.8**

tog bort kommentar

**Version 1.7**

Lagt till kommentar administrationschema.

**Version 1.6**

Justerat referenslänk till senaste 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 under kontroller hjärta.

**Version 1.3**

Administrationsschemat- Länkat kommentar

**Version 1.2**

Ändrat i administrationsschemat. Nivolumab ges före Ipilimumab dag 1.

**Version 1.1**

Patientinfo tillagd

**Version 1.0**

Regimen fastställdes