

## Antitumoral regim - Matstrups- och

Behandlingsavsikt: Palliativ

magsäckscancer

**Ipilimumab 1 mg/kg -Nivolumab 3 mg/kg**

RegimID: NRB-7903

Kurintervall: 42 dagar

**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.	3 mg/kg	kroppsvikt		
2. Ipilimumab	Intravenös infusion	50 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	1 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	
1. Nivolumab Intravenös infusion 3 mg/kg	x1														x1							
2. Ipilimumab Intravenös infusion 1 mg/kg	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 3 mg/kg								x1														
2. Ipilimumab Intravenös infusion 1 mg/kg																						

Emetogenicitet: Minimal

**Anvisningar för regimen****Villkor för start av regimen**Icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofagus-cancer av skivepiteltyp med tumörcellsuttryck av PD-L1  $\geq$  1 %.

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasmylas, CRP, glukos

Hjärta: EKG, troponin (TnT eller Tnl), NT-proBNP

Thyroidea: TSH, T4 fritt

### 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

Dag 1+29:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasmylas, CRP, glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

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

Hjärta: NT-pro-BNP och troponin (TnT eller TnI) kontrolleras inför dag 1 och dag 29 under de 12 första veckorna  
EKG kontrolleras vid behov.

Vid 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.

Dag 15

Elektrolytstatus: Na, K, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ASAT, bilirubin, LD

Pankreasmylas, CRP, glukos

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

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

### Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

## Biverkningar

Nivolumab Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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

Fortsättning på nästa sida

**Nivolumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Illamående, kräkning, diarré, förstoppning, buksmärter 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, utsatt vid diagnos, se FASS. Extra försiktighet vid tidigare allvarlig hudreaktion på annan immunstimulerande behandling.	Biverkningskontroll	Kortikosteroid
<b>Endokrinologi</b>  Immunrelaterade endokrinopater. 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).		

**Ipilimumab**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Anemi förekommer.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b>  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
<b>Hudtoxicitet</b>  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.		Antihistamin Kortikosteroid
<b>Immunologisk reaktion</b> Systemisk högdosbehandling med kortikosteroider, eventuellt med immunsuppressiv behandling, kan behövas vid svåra immunrelaterade biverkningar.	Monitorering	Kortikosteroid
<b>Levertoxicitet</b> 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.	Leverfunktion	
<b>Neuropati</b> Immunrelaterade biverkningar. Motorisk neuropati, men även sensorisk neuropati förekommer. Kan uppstå lång tid efter behandlingsstart. Eventuell uppskjuten behandling eller permanent utsättning, se FASS.	Monitorering	

Fortsättning på nästa sida

## Ipilimumab (Fortsättning)

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<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).		

## Referenser

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

### Stöddokument. Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare.

Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare.

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/regimbiblioteket/dokument/bedomning-och-hantering-av-biverkningar-med-checkpointhammare.pdf>

### Yuichiro Doki, M.D.et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma; N Engl J Med 2022; 386:449-462

Yuichiro Doki, M.D.et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma; N Engl J Med 2022; 386:449-462

## Versionsförändringar

### Version 1.7

patientinfo

### Version 1.6

Ändrat provtagning ASAT till ALAT

### Version 1.5

Ändrat filnamn-tasgit bort ä i namnet, ersatt med ae

### Version 1.4

Ändrat emetogenicitet till Minimal

### Version 1.3

Justerat referenslänk till senaste version.

### Version 1.2

lagt till patientinformationen

### Version 1.1

Justerat kontroller hjärta.

### Version 1.0

Regimen fastställdes