Antitumoral regim - Matstrups- och magsäckscancer

RegimID: NRB-7904

Ipilimumab 1 mg/kg -Nivolumab 4,5 mg/kg (Ipilimumab + Nivolumab var 3:e vecka)

Diagnoskod: C15
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		

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																				

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																						

Emetogenicitet: Minimal

Behandlingsöversikt
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
Icke-resektabel avancerad, återkommande eller metastaserande esofaguscancer 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

Endokrin: Kortisol

Hjärta: EKG, troponin (TnT eller TnI), 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+22:

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: albumin, ALP, ALAT, bilirubin, LD

Pankreasmylas, CRP, glukos

Endokrin: Kortisol

Thyroidea: TSH, T4 fritt

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

Under de 12 första veckorna kontrolleras inför dag 1 och dag 22:

Hjärta: NT-pro-BNP och troponin (TnT eller TnI)

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.

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.

Antiemetika
Ingen rutinmässig behandling

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** 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

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
Ingen rutinmässig behandling

Version 1.6
ny patientinfo

Version 1.5
Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd. Provtagning: ASAT bytt mot ALAT. Kortisol tillagt.

Version 1.4
Ändrat filnamn- tagit bort ä, ersatt med ae

Version 1.3
Justerat referenslänk till senaste version.

Version 1.2
lagt till patientinformationen

Version 1.1
Justerat under kontroller hjärta.

Version 1.0
Regimen fastställdes