

## Antitumoral regim - Sarkom

RegimID: NRB-9673

## Pembrolizumab-Axitinib

Kurintervall: 21 dagar

## Översikt

## Läkemedel

Substans	Admini- strering	Spädning	Infusions- tid	Grunddos/ admtillfälle	Beräk- ningsätt	Maxdos/ admtillfälle	Max ack. dos
1. Pembrolizumab	Intravenös infusion	100 ml Natriumklorid 9 mg/ml infusion	30 min.	2 mg/kg	kroppsvikt	200 mg	
2. Axitinib	Peroral tablett			5 mg	standarddos		

## 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. Pembrolizumab Intravenös infusion 2 mg/kg	x1																						
2. Axitinib Peroral tablett 5 mg	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	x2	

Emetogenicitet: Låg

## Behandlingsöversikt

Axitinib ges som kontinuerlig peroral behandling.

Alternativ dosering för Pembrolizumab är 200 mg standarddos var 3:e vecka.

Provtagning för immunrelaterade biverkningar minst månadsvis.

## Anvisningar för regimen

## Villkor för start av regimen

## Baslinjeprover:

Blodstatus: Hb, Neutrofila, LPK, TPK.

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: Albumin, Bilirubin, ASAT, ALAT, LD, alkaliskt fosfatas och (pancreas-)amylas

Hjärtstatus: EKG, S-proBNP, Troponin, Blodtryck

Amylas, CRP, B-glukos

Tyroideaprover: TSH, fritt T4

Urinsticka (proteinuri)

Vid behov antihypertensiv behandling. Försiktighet till patienter med risk för emboliska händelser.

### Villkor och kontroller för administration

**Pembrolizumab:** Ökad beredskap för anafylaktisk reaktion.

Använd ett inbyggt eller monterat filter med låg proteinbindningsgrad (porstorlek 0,2 -0,5 mikrometer).

Sköterskekontakt 1-2 veckor efter behandling, därefter kontakt enligt individuell bedömning. Kontroll av immunrelaterade biverkningar, som främst berör GI, lever, hud, neurologi och endokrina system.

**Axitinib:** Kan ge högt blodtryck och detta kan uppkomma snabbt. Vid ev. dosreduktion eller utsättning, var uppmärksam på hypotoni.

Grapefrukt och johannesört får ej intas under behandlingen.

Axitinib Peroral tablett

Dosering i förhållande till måltid: Tas med eller utan mat vid ungefär samma tidpunkt varje dag

### Anvisningar för ordination

Blodstatus: Hb, LPK, neutrofila, TPK

Elektrolytstatus: Na, K, Ca, kreatinin

Leverstatus: Albumin, ASAT, ALAT, ALP, bilirubin, LD

Amylas, CRP, b-glukos

Thyroidea: TSH, T4 fritt

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

**Axitinib:** Kontrollera och följ blodtrycket. Observans på hud- och GI-biverkningar.

**Pembrolizumab:** Vid eventuell infusionsreaktion kan premedicinering med Paracetamol och Desloratadin ges.

**Betametason** mot hudtoxicitet: dagen före behandling, behandlingsdagen samt dagen efter behandlingen ges Betapred 8 tabletter = 4 mg morgon och kväll, totalt 24 mg.

Efter behandlingens avslutande kontrolleras baslinjeprover 1ggr/månad under 6 månader.

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

### Dosjustering rekommendation

Uppehåll eller dosreduktion kan bli nödvändig pga biverkningar.

**Pembrolizumab:** Dosreduceras ej. Uppehåll görs vid vid toxicitet, enl. tabell 1 i FASS (FASS Keytruda )

**Axitinib:** Dosreduceras stegvis 3 mg x 2 till 2 mg x 2.

Vid förhöjda levervärden ( ASAT eller ALAT > 3 X normalvärde) görs uppehåll med båda läkemedlen. Se instruktioner i FASS (Keytruda) under tabell 1 för vidare hantering och eventuell återinsättning.

### Övrig information

Patienten ska få tydlig information om eventuella biverkningar.

## Biverkningar

Pembrolizumab Observandum	Kontroll	Stödande 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>	Blodtryck Puls	Akutberedskap
Infusionsrelaterad reaktion förekommer.		
<b>Hematologisk toxicitet</b>	Blodvärden	Enligt lokala riktlinjer
Anemi, neutropeni och trombocytopeni förekommer, oftast grad 1-2, kan dock nå grad 3 - 4.		
<b>Andningsvägar</b>		Kortikosteroid
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.		

Fortsättning på nästa sida

**Pembrolizumab (Fortsättning)**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Gastrointestinal påverkan</b> 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.		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>Njurtoxicitet</b> Nefrit har rapporterats i enstaka fall, följ njurfunktion. Eventuellt kortikosteroidbehandling, se FASS.	Njurfunktion	Kortikosteroid
<b>Endokrinologi</b> Immunrelaterade endokrinopatier. Hyponatremi, hypo- och hyperkalemi, hypo- och hyperkalcemi och hypomagneseemi. Sköldkörtelfunktionsrubbningsar förekommer. Hyperglykemi. Enstaka fall av binjurebarksvikt, diabetes och hypofysit.	Elektrolyter Tyroidea	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	
<b>CNS påverkan</b> Huvudvärk. Perifer neuropati. Yrsel.  Rapporter finns om icke-infektiös meningit, Guillain-Barrés syndrom och myasteniskt syndrom.	Biverkningskontroll	
<b>Smärta</b> Ledsmärta och muskelsmärta vanligt.		
<b>Perifera ödem</b> Perifera ödem vanligt.		
<b>Övrigt</b> Trötthet / fatigue vanligt. Feber.		
<b>Hjärttoxicitet</b> Myokardit fallrapporter.	EKG	
<b>Extravasering</b> <b>Grön</b> Klassas som ej vävnadsskadande (låg eller minimal risk för vävnadsskada vid extravasering).		

**Axitinib**

Observandum	Kontroll	Stödjande behandling
<b>Hematologisk toxicitet</b> Anemi förekommer, oftast grad 1-2. Trombocytopeni och neutropeni ovanligt och endast enstaka fall mer än grad 2.  Polycytemi (förhöjt Hb) förekommer.		
<b>Hypertoni</b> Hypertoni mycket vanligt. Kontroll av blodtryck före och under behandling, blodtrycksbehandling vid behov, eventuell dosjustering eller tillfälligt uppehåll med Axitinib, se FASS.		
<b>Tromboembolism</b> Tromboemboliska händelser förekommer, både arteriella och venösa.		
<b>Övrigt</b> Blödningshändelser inklusive allvarliga har rapporterats. Tillfälligt uppehåll av behandling med Axitinib om blödning kräver medicinsk intervention.		
<b>Hjärttoxicitet</b> Hjärtsvikt finns rapporterat.		
<b>Gastrointestinal påverkan</b> Diarré, illamående, kräkningar, buksmärtor och förstoppning mycket vanligt. . Nedsatt aptit och viktnedgång mycket vanligt. Stomatit och dyspepsi förekommer. Gastrointestinal perforation och fistelbildning finns rapporterat.		
<b>Hudtoxicitet</b> Hand-fot-syndrom (PPE) vanligt, oftast grad 1-2. Utslag, torr hud, klåda och hårfall (alopeci) förekommer.		
<b>Endokrinologi</b> Hypothyreos vanligt, oftast grad 1-2. Hyperthyreos finns rapporterat. Kontroll av thyroideavärden före och under behandling.		

Fortsättning på nästa sida

## Axitinib (Fortsättning)

### Observandum

### Kontroll

### Stödjande behandling

#### CNS påverkan

Huvudvärk och trötthet mycket vanligt. Yrsel förekommer. Enstaka fallrapporter finns om Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) Symtom på PRES är huvudvärk, kramper, letargi, synrubbningar och neurologiska rubbningar. Vid misstanke om PRES görs tillfälligt uppehåll med Axitinib och utredning startas.

#### Övrigt

Ledsmärta, muskelsmärta vanligt. Proteinuri vanligt. Förhöjda leverprover förekommer. Hosta vanligt.

#### Sämre sårhäkning

Inga studier finns, men generell kunskap om möjlig försämrad sårhäkning på gruppnivå, varför uppehåll med Axitinib behandling bör startas minst 24 timmar före planerat kirurgiskt ingrepp.

#### Interaktionsbenägen substans

Samtidig administrering av axitinib och starka CYP3A4/5-hämmare (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin, erytromycin, atazanavir, indinavir, nefazodon, nelfinavir, ritonavir, sakvinavir, telitromycin och grapefruktjuice) kan öka plasmakoncentrationen av Axitinib. Om samtidig administration ej kan undvikas rekommenderas dosjustering av Axitinib, se FASS.

Samtidig administrering av axitinib och starka CYP 3A4/5-inducerare (t ex rifampicin, dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital och Hypericum perforatum (Johannesört)) kan sänka plasmakoncentrationen av Axitinib. Om samtidig administration ej kan undvikas rekommenderas dosjustering av Axitinib, se FASS.

## Referenser

Wilky et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):837-848.

Kee Ahn et al. Sustained deep partial response with axitinib and pembrolizumab in a patient with alveolar soft-part sarcoma: A case report and review of the literature. *Pediatr Blood Cancer.* 2023 Jun 19:e30491

## Versionsförändringar

### Version 1.3

Ändring till dosering baserad på kroppsvikt i enlighet med nya rutiner. Maxdos tillagd.

### Version 1.2

Patientinfo

### Version 1.1

Ändrat info om provtagning, som i njurca regimen

### Version 1.0

Regimen fastställdes