

Anna M. Czarnecka^{1,2}, Iwona Ługowska^{1,3}, Piotr Rutkowski¹¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie²Zakład Farmakologii Doświadczalnej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN w Warszawie³Oddział Badań Wczesnych Faz, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Nowy schemat dawkowania niwolumabu — profil skuteczności i bezpieczeństwa terapii

The new dosing schedule of nivolumab — the profile of efficacy and safety of therapy

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Anna M. Czarnecka
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków, Centrum Onkologii
— Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie
ul. Roentgena 5, 02–781 Warszawa
Tel.: +48 22 546 20 27
Faks: +48 22 643 93 75
e-mail: am.czarnecka@coi.pl

STRESZCZENIE

Wyjściowy schemat dawkowania niwolumabu w leczeniu czerniaka to 3 mg/kg mc. we wlewie dożylnym trwającym 60 minut co 2 tygodnie. Po przeprowadzeniu analiz statystycznych wykazano, iż nie ma istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między niwolumabem podawanym w dawce 3 mg/kg mc. a w dawce stałej 240 mg, kiedy lek podawany jest co 14 dni. Dawka 240 mg została ustalona jako dawka stała na podstawie mediany masy ciała ponad 3000 pacjentów z badań klinicznych faz I–III z zastosowaniem niwolumabu (80 kg). Najnowsze analizy matematyczne wskazują także, iż nie ma istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności leczenia u chorych otrzymujących niwolumab w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie i w dawce stałej 480 mg co 4 tygodnie. W zakresie bezpieczeństwa niwolumabu maksymalna tolerowana dawka niwolumabu nie została dotychczas ustalona, a profil bezpieczeństwa jest podobny u chorych ze wszystkimi typami nowotworów i we wszystkich dawkach (0,1–10 mg/kg mc.). Obiektywne wskaźniki odpowiedzi są podobne przy stosowaniu wszystkich dawek w leczeniu chorych na czerniaka i raka nerki, podczas gdy wyższe obserwowano u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) przy dawkowaniu 3 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. w porównaniu z 1 mg/kg mc. Maksymalne wiązanie receptora obwodowego PD-1 przez niwolumab jest osiągane przy stosowaniu dawek wynoszących co najmniej 0,3 mg/kg mc. W analizach skuteczności leczenia dodatni trend zależności od dawki obserwowano dla każdego typu nowotworu, ale *plateau* osiągnęto przy dawce niwolumabu równej lub większej niż 1 mg/kg mc. dla czerniaka i raka nerki oraz przy dawce równej lub większej 3 mg/kg mc. dla NSCLC. Dzięki ugruntowanej wiedzy na temat farmakologii niwolumabu, wiarygodnym danym klinicznym chorych z wieloma typami nowotworów i dobrze scharakteryzowanych skuteczności i bezpieczeństwie niwolumabu można wnioskować, iż różnice w ekspozycji wywołane leczeniem niwolumabem w schemacie 480 mg co 4 tygodnie w stosunku do dawkowania 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie nie wydają się istotne.

Słowa kluczowe: czerniak, immunoterapia, niwolumab, dawkowanie, anty-PD1

ABSTRACT

The initial dosing schedule for nivolumab for the treatment of melanoma is 3 mg/kg as an intravenous infusion lasting 60 minutes every 2 weeks. As per statistical analysis, there are no clinically significant differences in efficacy and safety between nivolumab given at a dose of 3 mg/kg and at a flat dose of 240 mg when administered every 14 days. The 240 mg dose was established as a fixed dose based on the median body weight of over 3,000 patients from the phase III clinical trials of nivolumab (80 kg). Recent mathematical analyzes also indicate that there are no clinically significant differences in treatment efficacy in patients receiving nivolumab at a dose of 3 mg/kg every 2 weeks and at a flat dose of 480 mg every 4 weeks. In terms of the safety of nivolumab, the maximum tolerated dose of nivolumab has not yet been identified, and the safety profile is similar in patients with all types of cancer and in all doses (0.1–10 mg/kg). Objective response rates are similar across all doses in the treatment of melanoma and renal cell carcinoma (RCC), while higher were seen in non-small cell lung cancer

(NSCLC) at 3 mg/kg and 10 mg/kg compared to 1 mg/kg. Maximum binding of the PD-1 peripheral receptor by nivolumab is achieved at doses ≥ 0.3 mg/kg. In the efficacy analysis, a positive dose-trend was observed for each type of tumor, but the *plateau* was reached at a dose of nivolumab ≥ 1 mg/kg for melanoma and RCC and ≥ 3 mg/kg for NSCLC. Thanks to the well-established knowledge of the pharmacology of nivolumab, reliable clinical data of patients with many types of cancer and the well-characterized efficacy and safety of nivolumab, it can be concluded that the exposure differences induced by nivolumab therapy in a 480 mg schedule every 4 weeks relative to a dose of 3 mg/kg every 2 weeks do not seem important.

Key words: melanoma, immunotherapy, nivolumab, dosing, anti-PD1

Copyright © 2019 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Wyniki leczenia chorych na nowotwory złośliwe uległy znaczącej poprawie dzięki zastosowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie oraz immunoterapii. W porównaniu z chemioterapią nowe terapie wiążą się wprawdzie z innym profilem bezpieczeństwa, ale jednocześnie wydłużają znamienne czas przeżycia pacjentów i poprawiają ich jakość życia. Immunoterapia stosowana jest głównie w przypadku leczenia paliatywnego, jednak coraz więcej jest danych na temat jej zastosowania już w leczeniu adjuwantowym (tj. leczeniu uzupełniającym u chorych w stadium III, wcześniej poddanych radykalnemu leczeniu onkologicznemu) [1]. Do leków immunologicznych należą: ipilimumab — humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi 4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), przeciwciała skierowane przeciwko receptorowi zaprogramowanej śmierci 1 (PD-1, *programmed death-1*) — niwolumab i pembrolizumab, oraz przeciwciała przeciwko ligandowi dla PD-1 (m.in. atezolizumab, durwalumab) [1–3].

Niwolumab był pierwszym zarejestrowanym przeciwciałem anti-PD1 — początkowo rejestracja dotyczyła chorych na czerniaki w stadium zaawansowanym/nieresekcyjnym (CheckMate 066 i CheckMate 037), następnie skuteczność leku potwierdzono w uzupełniającym leczeniu operacyjnym chorych na czerniaki w stadium III (CheckMate 238). Kolejne wskazania rejestracyjne niwolumabu obejmowały chorych w stadium rozsiewu/nieoperacyjnym na niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC, *non-small cell lung cancer*): płaskonabłonkowego (CheckMate 017) oraz niepłaskonabłonkowego (CheckMate 057), raka nerkowokomórkowego (RCC, *renal cell cancer*) (CheckMate 025), raka regionu głowy i szyi (CheckMate 141), raka urotelialnego (w tym raka pęcherza moczowego) (CheckMate 275), raka jelita grubego z niestabilnością mikrosatelitarną (dMMR, *deficient mismatch repair*) (CheckMate 142) oraz z klasycznym podtypem chłoniaka Hodgkina (HL, *Hodgkin lymphoma*) po niepowodzeniu terapii pierwszego rzutu. Chory na HL muszą być wcześniej poddani autologicznemu przeszczepowi komórek macierzystych szpiku

z zastosowaniem brentuksymabu vedotinu (CheckMate 205 i CheckMate 039).

Skuteczność leczenia niwolumabem u chorych na czerniaki jest niezależna od statusu ekspresji PD-L1. Chory z ekspresją PD-L1 poniżej 1% wyższe odsetki przeżyć wolnych od progresji (PFS, *progression-free survival*) i przeżyć całkowitych (OS, *overall survival*) mogli uzyskać po podaniu kombinacji niwolumabu i ipilimumabu (CheckMate 067). Inne wyniki dotyczyły raka płuca — w randomizowanym badaniu III fazy (CheckMate 026) skuteczność chemioterapii i niwolumabu zastosowanych w leczeniu I linii była porównywalna przy ekspresji PD-L1 poniżej 5%. Warto zauważyć, że czynnikiem predykcijnym było także obciążenie mutacyjne (MTB, *mutational tumor burden*).

Badania kliniczne oceniające skuteczność niwolumabu dotyczyły zastosowania dawek od 0,1 do 10 mg/kg mc (tab. 1). Wykazano, że farmakokinetyka niwolumabu jest liniowa; w badaniach rejestracyjnych stosowano dawkę 3 mg/kg mc. Na podstawie wytycznych amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) pt.: „Zależności ekspozycja–efektywność leczenia — projekt badań, analiza danych i aplikacje regulacyjne” (*Exposure–Response Relationships — Study Design, Data Analysis, and Regulatory Applications*) oraz obecnie zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego i rejestracją FDA/Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) możliwe jest zastosowanie stałej dawki niezależnie od wagi chorego, czyli 240 mg co 2 tygodnie w 30-minutowym wlewie dożylnym, a od niedawna dostępne jest także dawkowanie 480 mg co 4 tygodnie w 60-minutowym wlewie. Takie dawkowanie jest wygodniejsze dla chorego i uważa się, że wiąże się z zachowaniem zarówno podobnej skuteczności, jak i bezpieczeństwa; dlatego też, jeśli chorzy rozpoczęli leczenie niwolumabem w dawce 240 mg podawanej co 2 tygodnie, przejście na schemat 480 mg podawany co 4 tygodnie możliwy jest 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki niwolumabu w dawce 240 mg. Jednocześnie w przypadku konieczności zmiany schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie pierwszą dawkę niwolumabu 240 mg należy podać 4 tygodnie po poda-

Tabela 1. Mediana czasu trwania odpowiedzi w zależności do dawki niwolumabu w badaniu CA209003 po 4 latach obserwacji (za: <https://clinicaltrials.gov/>)

Dawka niwolumabu [mg/ kg mc.]	0,1	0,3	1,0	3,0	10	Wszyscy chorzy
Liczba chorych (n)	17	18	35	37	59	129
Czas trwania odpowiedzi (w miesiącach)						
Płaskonabłonkowy rak płuca (SQ NSCLC) (n = 0, 0, 15, 18, 21, 54)	BD	BD	BD	BD (3,7–30,8)	19,1 (3,7–30,5)	BD (3,7–30,8)
Niedrobnokomórkowy rak płuca niepłaskonabłonkowy (NSQ NSCLC) (n = 0, 0, 18, 19, 37, 74)	BD	BD	14,7 (14,7–14,7)	13,6 (5,6–17,0)	BD (1,4–22,7)	14,2 (1,4–22,7)
Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) (n = 0, 0, 33, 37, 59, 129)	BD	BD	14,7 (14,7–14,7)	17 (3,7–30,8)	19,1 (1,4–30,5)	17,0 (1,4–30,8)
Czerniak (n = 17, 18, 35, 17, 20, 107)	BD (5,6–18,4)	20,7 (4,2–21,5)	24,0 (3,9–24,9)	17,5 (9,2–26,5)	25,7 (17,0–26,9)	22,9 (3,9–26,9)
Rak nerki (RCC) (n = 0, 0, 18, 0, 16, 34)	BD	BD	12,9 (9,2–17,5)	BD	12,9 (8,4–29,1)	12,9 (8,4–29,1)

BD — brak danych; w nawiasach podano 95-procentowy przedział ufności

niu ostatniej dawki 480 mg. Po zastosowaniu 4 dawek kombinacji niwolumabu (1 mg/kg/mc.) i ipilimumabu (3 mg/kg/mc.) podawanych łącznie co 3 tygodnie również można kontynuować leczenie niwolumabem w dawce 240 mg lub 480 mg w schemacie opisanym powyżej.

Pod względem bezpieczeństwa zastosowanie immunoterapii wiąże się z działaniami niepożądanymi obserwowanymi w różnym stopniu nasilenia. Aktywowane limfocyty T cytotoksyczne prowadzą przede wszystkim do wystąpienia objawów ubocznych związanych z autoagresją [1–3], do których należą: zapalenie okrężnicy (najczęściej związane ze stosowaniem ipilimumabu, zwłaszcza w kombinacji z niwolumabem) — niezdiagnozowane i wcześniej nieleczone jest główną przyczyną zgonów z powodu powikłań, podobnie jak autoimmunologiczne zapalenie płuc. Najczęstsze powikłania immunologiczne to endokrynopatie, wysypka, zapalenie wątroby, zapalenie mięśnia sercowego czy objawy neurotoksyczności. Kluczową rolę odgrywają edukacja chorego, współpraca zespołu wielodyscyplinarnego oraz szybka i skuteczna diagnostyka, a podstawą leczenia jest steroidoterapia z leczeniem wspomagającym. Szczegółowe dane pochodzące od pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii (n = 2578) oraz niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (n = 448) przedstawiono w tabeli 2. Od czasu wprowadzenia niwolumabu na rynek, na podstawie pojedynczych opisów przypadków odnotowano następujące autoimmunologiczne działania niepożądane niwolumabu: choroby demielinizacyjne, zapalenia dwunastnicy, żołądka, trzustki, zapalenie mózgu, porażenie nerwu twarzonego, zespół Guillaina-Barrégo, zapalenie przysadki, tęczówki, węzłów chłonnych, mięśnia sercowego, miastenię, rhabdomyolizę, sarkoidozę i cukrzycę typu 1

(powikłania te występowały wyjątkowo rzadko) — łącznie powikłania zagrażające życiu [tj. w stopniu 3./4. wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCEA) v. 4] wystąpiły jedynie u 10–13% chorych, przy czym konieczność przerwania leczenia dotyczyła 6% chorych (tab. 2) [4].

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie mechanizmu działania oraz farmakokinetyki niwolumabu, ze szczególnym uwzględnieniem uzasadnienia sposobu jego dawkowania na podstawie dostępnych danych naukowych oraz doświadczenia klinicznego.

Mechanizm działania niwolumabu

Niwolumab (Opdivo, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA) to humanizowane przeciwciało monoklonalne o masie cząsteczkowej wynoszącej około 146 kDa. Jest to immunoglobulina G4 (IgG4) izotypu kappa i jednocześnie przeciwciało przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórkowej 1 (PD-1, *programmed cell death-1*). Mechanizm działania niwolumabu polega na bezpośrednim blokowaniu interakcji między receptorem a jego ligandami: PD-L1 i PD-L2. Poprzez te interakcje niwolumab aktywuje specyficzne dla nowotworu cytotoksyczne limfocyty T w mikrośrodowisku guza i indukuje odpowiedź przeciwnowotworową. Przeciwciało monoklonalne anty-PD-1, które hamuje oddziaływanie pomiędzy PD-1 i jego ligandami, zapobiega obniżeniu aktywacji limfocytów cytotoksycznych i wpływa na reaktywację wyczerpanych efektorowych komórek T, co potęguje w ten sposób odpowiedź immunologiczną i odpowiedzi komórek T specyficznych względem antygeny [5].

Tabela 2. Działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu

Działania niepożądane w każdym stopniu wg CTCAE	Szczegóły powikłań (wszystkie stopnie wg CTCAE) — 93%, w stadium 3./4. — 11%	
	Częste (> 10%)	1–10%
Układ sercowo-naczyniowy	Obrzęki (≤ 13%), obrzęki obwodowe (≤ 13%)	Zatorowość płucna (2–3%)
Centralny układ nerwowy	Oslabienie (≤ 57%), złe samopoczucie (≤ 46%), bóle głowy (16–23%), zawroty głowy (≤ 14%), polineuropatia obwodowa (≤ 14%; stopień 3.: < 1%)	Zapalenie nerwów (< 10%), bezsenność (9%)
Dermatologiczne	Wysypka (1–40%; związana z powikłaniami immunologicznymi: 9–16%), świąd (10–28%), bielactwo (≤ 11%)	Erytema (10%), kserodermia (7%), zespół Stevensa-Johnsona < 1%
Endokrynologiczne	Hiperglikemia (19–42%), hiponatremia (19–41%), wzrost stężenia triglicerydów (32%), hiperkaliemia (od ≥ 10% do 30%), wzrost TSH (od ≥ 10% do 26%), hipokalcemia (10–26%), wzrost stężenia cholesterolu (21%), zapalenie tarczycy (od ≤ 12% do 18%), hipomagnezemia (14–17%), hipokaliemia (14–16%), niedoczynność tarczycy (≤ 12%)	Utrata masy ciała (8%), nadczynność tarczycy (3–4%), niewydolność nadnerczy (1%)
Żołądkowo-jelitowe	Biegunki (1–43%), nudności (20–34%), bóle brzucha (13–34%), wzrost stężenia lipazy (20–33%), obniżenie apetytu (14–28%), wymioty (12–28%), zaparcia (10–23%), wzrost stężenia amylazy (od > 10% do 18%)	Perforacje (< 10%), zapalenie jamy ustnej (< 10%), <i>colitis</i> (≤ 6%)
Wątrobowe	Wzrost stężenia fosfatazy alkalicznej (10–37%), wzrost aktywności AST (22–33%), wzrost aktywności ALT (23–32%), wzrost stężenia bilirubiny (11–14%)	Zapalenie wątroby autoimmunologiczne (2–3%)
Układ moczowy	Zakażenia układu moczowego (2–17%), wzrost stężenia kreatyniny (12–42%)	Wzrost stężenia kreatyniny (12–42%)
Układ oddechowy	Zakażenia górnych dróg oddechowych (2–44%), kaszel (18–36%), duszność (2–27%), zapalenie płuc (≤ 13%)	Śródmiąższowe zapalenie płuc (6%), zapalenie płuc (≤ 6%), wysięk (1–5%), niewydolność oddechowa (≥ 2%)
Hematologiczne	Anemia (26–50%; stopnie 3./4.: 3–8%), limfocytopenia (27–42%; stopnie 3./4.: ≤ 11%), leukopenia (11–38%; stopnie 3./4.: ≤ 5%), trombocytopenia (15–37%; stopnie 3./4.: 1–3%), neutropenia (13–37%; stopnie 3./4.: 4–5%)	
Układ odpornościowy	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (20%; w czasie 14 dni), tworzenie przeciwciał ADA (11%)	Zespół Sjögrena (< 10%), sepsa (< 2%)
Układ kostno-mięśniowy	Oslabienie (≤ 57%), bóle kostno-mięśniowe (20–33%), bóle pleców (21%), bóle stawów (10–20%)	Miopatie (< 10%), spondyloartropatia (< 10%)
Różne	Gorączka (35%), IRR (≤ 14%)	

CTCAE — *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; TSH (*thyroid hormone*) — hormon tyreotropowy; AST (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; ALT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; ADA (*anti-drug antibodies*) — przeciwciała przeciwlekowe; IRR (*infusion-related reaction*) — reakcje związane z wlewem

Farmakodynamika niwolumabu

Analizy z zakresu farmakologii klinicznej, farmakodynamiki i farmakokinetyki niwolumabu prowadzono w ramach kolejnych badań klinicznych, w tym: CheckMate 001 (MDX1106-01, CA209001; NCT00441337) [6, 7], CheckMate 003 (MDX1106-03, CA209003; NCT00730639) [7], CheckMate 009 (CA209009) [8], CheckMate 010 (CA209010, NCT01354431), CheckMate 053 (CA209063, NCT01721759) [9], CheckMate 037 (CA209037, NCT01721746) [10], ONO-4538-01 [11], ONO-4538-02 [12], a także w kolejnych badaniach III fazy — CheckMate 025 (CA209025, NCT01668784),

CheckMate 057 (CA209057, NCT01673867) i CheckMate 066 (CA209066, NCT01721772). W wybranych grupach chorych oceniano dokładniej dodatkowe parametry farmakologiczne. Łącznie analizowano dane 1040 pacjentów. Do badań z zakresu farmakokinetyki populacyjnej (popPK, *population pharmacokinetics*) włączono 909 chorych, z kolei badania dotyczące ekspozycji na lek (E-R, *exposure-response analyses*) i bezpieczeństwa leczenia przeprowadzono u chorych zakwalifikowanych do badań CheckMate 003, CheckMate 063 i CheckMate 037, ogółem oceny ekspozycji na lek i skuteczności klinicznej dokonano u 115 chorych włączonych do badań CheckMate 063 i CheckMate 037 [5]. Najnowszy

model popPK dla niwolumabu uwzględnia wpływ wielu zmiennych na aktywność leku u 1895 pacjentów, którzy otrzymali lek w dawkach od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. w 11 badaniach klinicznych [5, 13, 14].

W analizie danych z badań CheckMate 003 i CheckMate 037 nie wykazano związku pomiędzy podawaną dawką niwolumabu na kg/mc. a skutecznością będącą pierwszorzędnym punktem końcowym, wyrażoną odsetkiem obiektywnych odpowiedzi (ORR, *objective response ratio*). U pacjentów z guzami litymi więcej niż 70% cząsteczek PD-1 na krążących limfocytach T pozostało związanych przez niwolumab przez 2 miesiące po dożylnym wlewie pojedynczych dawek leku od 0,3 do 10,0 mg/kg mc. [6]. Ekspozycja na niwolumab (C_{avg1}) u pacjentów leczonych dawką 3 mg/kg mc. raz na 2 tygodnie (Q2W) jest podobna u chorych wcześniej leczonych (badania: COOK9003 i CCA209037) i u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni (badanie CA209066) z powodu zaawansowanego czerniaka [13].

W zakresie dawek niwolumabu 0,1–10 mg/kg mc. nie występowała istotna statystycznie lub klinicznie zależność pomiędzy ekspozycją na lek a odpowiedzią na leczenie (ORR) u chorych z czerniakiem (tab. 3, ryc. 1). Podobnie ekspozycja na niwolumab wyrażona jako średnie stężenie leku po pierwszym podaniu leku (C_{avg1}) także nie jest istotnym predyktorem odsetka obiektywnych odpowiedzi (OR, *overall response*), OS ani ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (ryc. 1). W analizie wieloczynnikowej, obejmującej takie parametry jak wiek, płeć, stan sprawności (PS, *performance status*) według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), masa ciała, aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), C_{avg1}

niwolumabu, masa nowotworu (TB, *tumor burden*), uprzednie leczenie (anty-CTLA-4), tylko większa TB była związana z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia OR [14].

W analizach dotyczących wpływu podawanej dawki niwolumabu na ORR wartość C_{avg1} wykorzystano do oceny ekspozycji na lek, ponieważ jest to odpowiednia miara ekspozycji na lek doświadczanej przez wszystkich pacjentów, którzy otrzymali choćby jedną dawkę niwolumabu i tych którzy otrzymywali niwolumab przed oceną skuteczności leczenia (wg *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* — RECIST). Wartość ta nie ulega zmianie jako efekt leczenia i odpowiedzi na leczenie po czasie, co ułatwia jej interpretację [14].

C_{avg1} nie jest istotnym predyktorem OS u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Na OS wpływ mają inne czynniki prognostyczne, takie jak PS według ECOG, masa ciała, wiek czy stężenie LDH oraz stopień zaawansowania M1c przy rozpoczęciu leczenia [13], a także TB, ale nie C_{avg1} [14]. W porównaniu z pacjentami uzyskującymi stężenie leku o wartości mediany C_{avg1} (27,1 $\mu\text{g/ml}$) pacjenci ze stężeniem ocenionym na 5. percentylu (2,2 $\mu\text{g/ml}$) mieli współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) dla OS wynoszący 0,839, a u pacjentów ze stężeniem na 95. percentylu (57,7 $\mu\text{g/ml}$) — 1,25. Wskazuje to, iż wpływ C_{avg1} na OS jest mały. Przeciwna korelacja między C_{avg1} i OS również sugeruje, że wyższa ekspozycja na niwolumab u chorych z czerniakiem nie rokuje poprawy ogólnego OS [13, 14].

Podobnie różnice indywidualne pomiędzy chorymi, wyrażone w postaci najniższego stężenia niwolumabu mierzonego po podaniu pierwszej dawki niwolumabu (C_{min1}) na końcu cyklu (14 dni), nie były związane ze skutecznością leczenia mierzoną ORR. Nie wykazano

Tabela 3. Odsetek obiektywnych odpowiedzi w zależności od dawki niwolumabu w badaniu CA209003 po 4 latach obserwacji (za: <https://clinicaltrials.gov/>)

Dawka niwolumabu [mg/kg mc.]	0,1	0,3	1,0	3,0	10	Wszyscy chorzy
Liczba chorych (n)	17	18	35	37	59	129
ORR						
Płaskonabłonkowy rak płuca (SQ NSCLC) (n = 0, 0, 15, 18, 21, 54)	0	0	0	22,2 (6,4–47,6)	23,8 (8,2–47,2)	16,7 (7,9–29,3)
Niedrobnokomórkowy rak płuca niepłaskonabłonkowy (NSQ NSCLC) (n = 0, 0, 18, 19, 37, 74)	0	0	5,6 (0,1–27,3)	26,3 (9,1–51,2)	18,9 (8,0–35,2)	17,6 (9,7–28,2)
Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) (n = 0, 0, 33, 37, 59, 129)	0	0	3,0 (0,1–15,8)	24,3 (11,8–41,2)	20,3 (11,0–32,8)	17,1 (11,0–24,7)
Czerniak (n = 17, 18, 35, 17, 20, 107)	35,3 (14,2–61,7)	27,8 (9,7–53,5)	31,4 (16,9–49,3)	41,2 (18,4–67,1)	20,0 (5,7–43,7)	30,8 (22,3–40,5)
Rak nerki (RCC) (n = 0, 0, 18, 0, 16, 34)	0	0	27,8 (9,7–53,5)	0	31,3 (11,0–58,7)	29,4 (15,1–47,5)

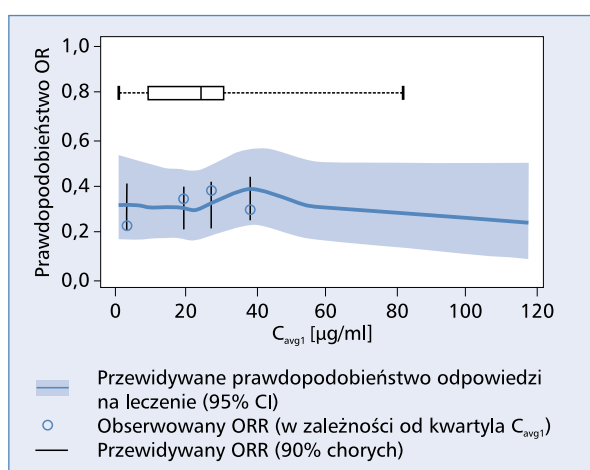
ORR (*objective response rate*) — odsetek odpowiedzi obiektywnych (% chorych); w nawiasach podano 95-procentowy przedział ufności

wpływu C_{min1} na ORR, pomimo że różnica stężenia leku w osoczu wahała się w zakresie 7–28 $\mu\text{g/ml}$ (ryc. 2).

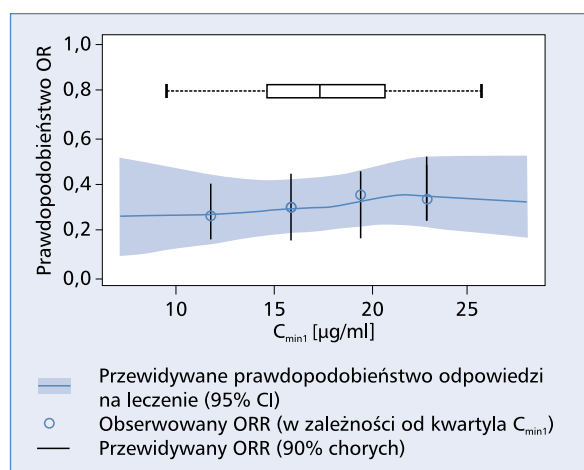
Nie wykazano także związku pomiędzy ekspozycją na lek, wyrażoną średnim stężeniem w fazie stacjonarnej ($C_{avg\ ss}$), i czasem wystąpienia związanych z lekiem działań niepożądanych 3. stopnia według *Common Toxicity Criteria* (CTC), działań niepożądanych związanych z immunologicznym mechanizmem działania leku czy działań niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia. Taką analizę przeprowadzono w przypadku chorych leczonych niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. Q2W w badaniu CheckMate 037, w którym oceniano indywidualne różnice w stężeniu leku w surowicy (ryc. 3).

Farmakokinetyka niwolumabu

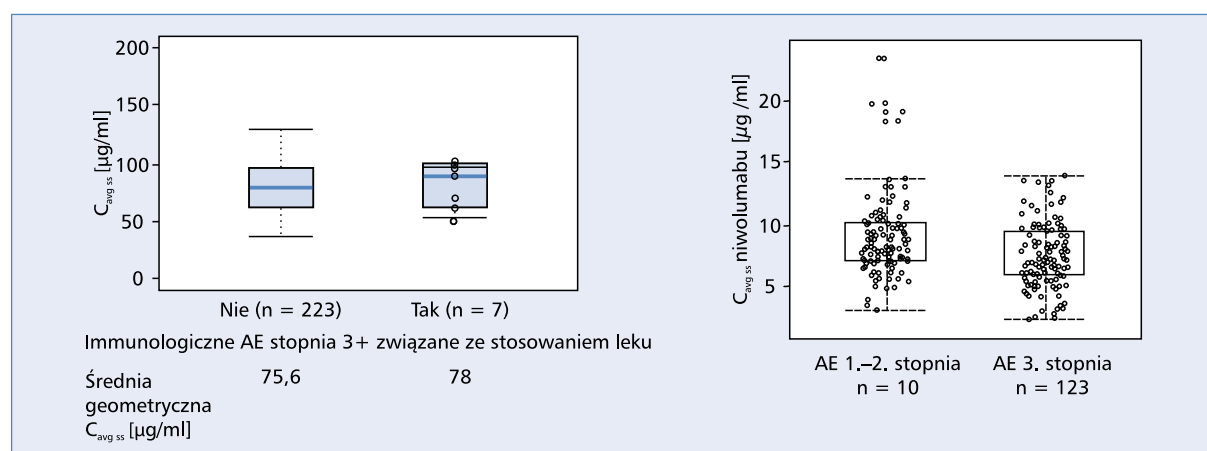
Farmakokinetyka niwolumabu jest niezmienna w czasie i liniowa (tzn. szybkość procesów farmakokinetycznych jest proporcjonalna do stężenia leku) w zakresie dawek od 0,1 do 20 mg/kg mc. Oznacza to, iż dla niwolumabu okres półtrwania ($t_{1/2}$), objętość dystrybucji (V_d , *volume of distribution*), klirens są stałe, niezależne od dawki, pole pod krzywą (AUC, *area under the curve*) stężenia leku we krwi zależne od czasu jest proporcjonalne do dawki, a stężenie w stanie stacjonarnym — kiedy zachodzi stan równowagi pomiędzy ilością leku wprowadzanego do organizmu i wydalanego — jest proporcjonalne do podanej dawki. Objętość dystrybu-



Rycina 1. Wpływ średniego stężenia niwolumabu po pierwszym podaniu leku na odpowiedź na leczenie. OR (*overall response*) — ogólna odpowiedź na leczenie; ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie; C_{avg1} — ekspozycja na niwolumab wyrażona jako średnie stężenie leku po pierwszym jego podaniu (za: [14])



Rycina 2. Wpływ najniższego stężenia niwolumabu po pierwszym podaniu leku (C_{min1}) na odpowiedź na leczenie (OR, *overall response*). ORR (*overall response rate*) — odsetek odpowiedzi na leczenie (opracowano na podstawie: Sponsor's PPK report, ryc. 5.2.2-1)



Rycina 3. Wpływ stężenia niwolumabu w osoczu na występowanie działań niepożądanych (AE, *adverse events*) (prawy panel) i działań niepożądanych o podłożu immunologicznym (lewy panel) (opracowano na podstawie: Pharmacometrics Review, ryc. 2 i 3)

cji, czyli hipotetyczna objętość płynów ustrojowych, w której lek w stanie stacjonarnym miałby podobne stężenie jak we krwi, dla niwolumabu wynosi średnio 8 litrów ($\pm 30,4\%$). Taka V_d wskazuje na przenikanie leku do płynu zewnątrzkomórkowego, w tym śródmiąższowego. Klirens niwolumabu (CL , *systemic clearance*), czyli objętość osocza całkowicie oczyszczonego z leku w jednostce czasu przez narząd eliminujący ten lek z organizmu dla niwolumabu, wynosi 9,5 ml/godzinę ($\pm 50\%$). Zmienność CL niwolumabu jest spowodowana zmianą masy nowotworu i stanu pacjentów po leczeniu, w tym pogorszeniem PS według ECOG, co wyjaśniono poniżej [13, 15].

Biologiczny okres półtrwania ($t_{1/2}$) niwolumabu, czyli czas, po upływie którego stężenie leku we krwi zmniejsza się o połowę, wynosi 26,7 dnia. Stężenie stacjonarne niwolumabu we krwi jest osiągane po 12 tygodniach, kiedy lek podawany jest raz na 2 tygodnie (Q2W). Z kolei współczynnik akumulacji (AI , *accumulation index* — inaczej R_{ac}) dla niwolumabu jest równy stosunkowi AUC zależności stężenia w osoczu od czasu podczas okresu dawkowania w stanie stacjonarnym do wartości AUC po pierwszej dawce: $AI = AUC(0-\tau, ss)/AUC(0-\tau, 1)$ i wynosi 3. Finalnie pomiary stężenia leku we krwi i opracowany model farmakokinetyczny potwierdzają, iż po podaniu dożylnym niwolumab ulega dwufazowej eliminacji składającej się z szybkiej fazy dystrybucji ze średnią geometryczną okresu półtrwania leku $t_{1/2\alpha} = 32,5$ godziny (24,8%) i drugiej powolnej fazy eliminacji ze średnią geometryczną $t_{1/2\beta} = 25$ dni (77,5%) w stanie stacjonarnym [5].

Po podaniu pojedynczej dawki niwolumabu osiąga on maksymalne stężenie we krwi po od 1,6 do 3,1 godziny (0,9–7 godzin), a okres półtrwania waha się od 17 do 25 dni przy klirensie od 13 do 19 ml/godzinę/kg mc. pacjenta. Przy podaży kolejnych dawek zmienność osobnicza — oceniona przy 9. podaniu (16 tygodni leczenia) — odpowiada za 30% różnic w osiąganych stężeniu maksymalnym leku, a także stężeniu leku na końcu dawki (AUC_{TAU}), a okres półtrwania niwolumabu regularnie podawanego Q2W wynosi 23,1 do 27,5 dnia.

Klirens niwolumabu wzrasta w wagę ciała chorego i jego PS według ECOG. Natomiast ekspozycja na lek — wyrażona stężeniem średnim i minimalnym w stanie stacjonarnym ($C_{avg,ss}$ i $C_{min,ss}$) — jest niezależna od masy ciała i liczby mg podanych na kg mc. Wiek (23–87 lat), płeć, rasa, stężenie LDH, albumin, ekspresja PD-1, typ nowotworu (czerniak vs. RCC vs. NSCLC), funkcja nerek [wyrażona szacunkowym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*)] i wątroby (w zakresie do lekkiego uszkodzenia) nie wpływają na CL niwolumabu. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej uczestniczących w badaniach klinicznych chorych o wadze w zakresie od 34 do 162 kg (ze średnią wagą 81 kg), to właśnie masę ciała

określono jako statystycznie istotną zmienną wpływającą na klirens leku i początkową objętość dystrybucji leku, czyli objętość krwi wraz z objętością tkanki płuc, nerek i wątroby (V_c , *volume of distribution of the central compartment*). Jednocześnie ekspozycja na niwolumab wyrażona średnim stężeniem leku w fazie stacjonarnej ($C_{avg,ss}$) i najniższym stężeniem leku w cyklu ($C_{min,ss}$) nie zależy od masy ciała (i związanego z nią klirensu leku), kiedy niwolumab podawany jest w dawce zależnej od masy ciała Q2W, choć zmienia się w zależności od PS według ECOG pacjenta i jest niższa o 20% u chorych z PS ocenionym na co najmniej 1 według ECOG [5].

Model oceniający ekspozycję na niwolumab

Finalnie na podstawie pomiarów stężenia leku i danych klinicznych leczonych chorych oraz z wykorzystaniem metod statystycznych i modelowania matematycznego opracowano model opisujący dynamikę zmian stężenia niwolumabu w osoczu w czasie i ekspozycję na niwolumab podczas leczenia. Do oceny istotnych dla leczenia wskaźników klinicznych wykorzystano nieparametryczny model bayesowski.

Model ten posłużył następnie do oceny ekspozycji na lek przy stałym dawkowaniu, zarówno 240 mg Q2W, jak i 480 mg Q4W, co opisano poniżej. Estymatorem bayesowskim jest w tym wypadku wartość oczekiwana rozkładu *a posteriori* klirensu niwolumabu. Ekspozycję na niwolumab oceniono, mierząc średnie stężenie leku w fazie stacjonarnej ($C_{avg,ss}$) obliczone jako iloraz podanej dawki niwolumabu i estymowanego klirensu niwolumabu wyliczonego ze wzoru przedstawionego powyżej.

Masa ciała, PS według ECOG, płeć i eGFR zostały uznane za zmienne istotne dla osobniczej zmienności klirensu niwolumabu (IIV, *interindividual variation*), podczas gdy tylko płeć i masa ciała wpływały na V_c leku. Chociaż analiza wykazała, że zarówno CL , jak i V_c zwiększają się wraz z masą ciała, to stężenie niwolumabu w stanie stacjonarnym ($C_{avg,ss}$), które oznaczono u 400 chorych, było zbliżone niezależnie od wagi. Wszyscy pacjenci osiągnęli porównywalny stan równowagi ($C_{avg,ss}$), chociaż zakres masy ciała wynosił od 34,1 do 168,2 kg. Niewielki wzrost ekspozycji na niwolumab u pacjentów z dużą masą ciała jest powodowany mniej niż proporcjonalnym do masy ciała wzrostem CL niwolumabu. Podczas opracowywania modelu stwierdzono, że PS i płeć miały znaczący wpływ na CL niwolumabu. U chorych z PS powyżej 0 według ECOG jest on o 19% wyższy niż u chorych w stanie ECOG 0, a u mężczyzn o 18% wyższy niż u kobiet, podczas gdy u Azjatów o 15% niższy niż u pacjentów rasy kaukaskiej. Ponieważ był to wpływ rzędu mniej niż 20%, uznano te zmienne za

klinicznie nieistotne. Brak różnic w CL niwolumabu wykazano pomiędzy chorymi z eGFR w zakresie normy i u chorych z przewlekłą chorobą nerek i obniżonym eGFR, co jest zgodne z poza-nerkowym mechanizmem eliminacji leku o masie 144 kDa (białko). Jednocześnie poziom albumin (ALB) wykazywał większy niż 20% wpływ na CL, przy czym CL był większy u chorych z niskim poziomem ALB. Zależność tę wyjaśnia ogólnie zwiększony katabolizm (białek) u chorych wyniszczonych, z kacheksją, u których poziom ALB jest niski. C_{avgss} u chorych z obniżonym poziomem ALB (< 3,4 g/dl) jest o 45% niższy niż u chorych z ALB w zakresie normy. Dodatkowo istnieje korelacja pomiędzy PS a ALB, gdyż, jak wynika z praktyki klinicznej, chorzy w gorszym stanie ogólnym mają obniżone stężenia albumin. Dodatkowo analizowane zmienne — wiek, aktywność LDH, łagodnie uszkodzenie wątroby, typ nowotworu, ekspresja PD-1, masa nowotworu — nie miały istotnego klinicznie wpływu na CL niwolumabu [5].

Powyższy model oceny ekspozycji na lek został wykorzystany następnie do oceny związku pomiędzy indywidualnie podawaną dawką niwolumabu i ekspozycją chorego na lek a efektywnością terapii (E-R) [9, 13]. Brak zależności w analizie E-R zarówno w zakresie skuteczności (wyrażonej jako OS), jak i bezpieczeństwa (po uwzględnieniu działań niepożądanych) dostarczyły dowodów do zatwierdzenia przez FDA schematu dawkowania stałą dawką niwolumabu w leczeniu czerniaka, NSCLC i RCC [16]. Wskazano, iż profil bezpieczeństwa i skuteczności niwolumabu podawanego w dawce stałej 240 mg Q2W — równoważny dla leczenia 3 mg/kg mc. Q2W dla pacjentów o wadze 80 kg — jest podobny do zatwierdzonego wcześniej przez FDA schematu opartego na wadze (3 mg/kg mc. Q2W). Ponadto brak relacji E-R posłużył jako podstawa do zbadania możliwości dalszej optymalizacji dawki, poprzez zmniejszenie częstotliwości dawkowania i podaży leku co 4 tygodnie w dawce 480 mg, co jest wygodniejsze dla pacjentów, ich rodzin i opiekunów oraz lekarzy [9].

Dawkowanie 240 mg Q2W

Stać dawkę niwolumabu 240 mg podawana co 2 tygodnie została zaproponowana dla wygody i zmniejszenia możliwości błędów obliczania dawki, ponieważ przewidywana ekspozycja na lek przy takiej dawce jest podobna do uzyskiwanej przy podaniach 3 mg/kg mc. Q2W, co wyliczono wstępnie na podstawie oceny parametru C_{avg1} (ryc. 1). Opisany powyżej model oceny ekspozycji na niwolumab został wykorzystany do analizy danych 3458 chorych leczonych w kolejnych badaniach klinicznych z zastosowaniem niwolumabu i wyliczenia parametrów po podaniu dawki pierwszej (C_{max1} , C_{min1}

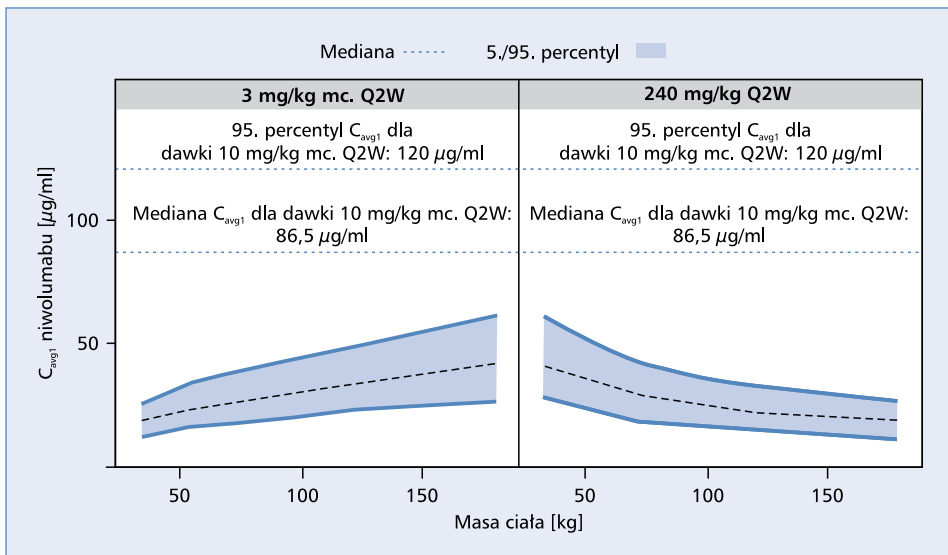
oraz C_{avg1}), jak i ekspozycji na lek po osiągnięciu stanu stacjonarnego (C_{maxss} , C_{minss} oraz C_{avgss}). Parametry te osiągnęły wartość zbliżoną do pomiarów uzyskiwanych przy leczeniu niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. W badanej grupie prawie 4000 chorych 5% pacjentów miało poniżej 50 kg, a 6% powyżej 110 kg [17], co *de facto* wydaje się adekwatne do wagi populacji Polski [18].

Ogólna różnica w zakresie ekspozycji na lek między dwoma schematami dawkowania wyniosła poniżej 6%. Mediana i 90% interwał predykcji (od 5. do 95. percentylu) symulowanej ekspozycji na niwolumab (C_{avg1}) podawanego w dawce 3 mg/kg mc. Q2W i 240 mg Q2W były istotnie zbliżone (współczynnik korelacji > 0,9). Biorąc pod uwagę związek między CL niwolumabu i masą ciała, oczekuje się, że stała dawka niwolumabu doprowadzi do wyższej ekspozycja u chudszych pacjentów i mniejszej ekspozycji u cięższych. Pomimo wyższych przewidywań ekspozycja u pacjentów z niższą masą ciała otrzymujących niwolumab w dawce stałej mediana i przewidywane 90% interwały ekspozycji, w całym zakresie masy ciała zostały utrzymane znacznie poniżej odpowiedniej mediany i 95. percentyla ekspozycji obserwowanej dla niwolumabu podawanego w dawce 10 mg/kg mc. Q2W (ryc. 4, 5) [17].

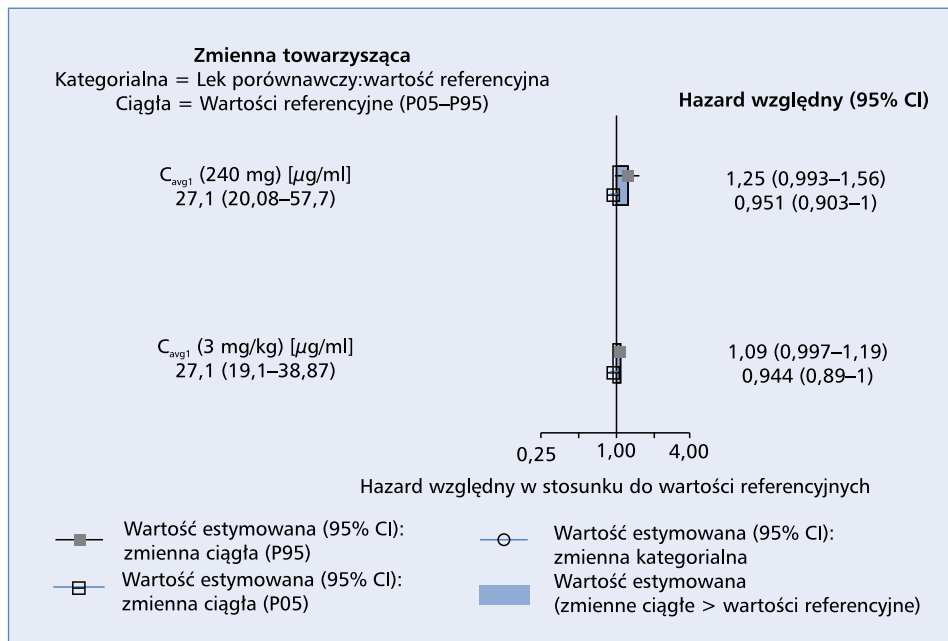
Potencjalny wpływ tej zmiany dawkowania na skuteczność oceniano wyjściowo przez porównanie przewidywanego OS chorych z rozpoznaniem czerniaka leczonych dawką 240 mg/kg mc. co 2 tygodnie i 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie (ryc. 6).

W aspekcie bezpieczeństwa terapii należy zauważyć, iż przewidywana ekspozycja na lek przy dawkowaniu niwolumabu 240 mg Q2W jest znacznie niższa niż obserwowana w badaniach, w których podawano lek w dawce 10 mg/kg mc. Ponieważ, jak opisano wyżej, dawka 10 mg/kg mc. była podawana z dobrą tolerancją, pozwala to wnioskować o możliwości bezpiecznego podania 240 mg niwolumabu, gdyż jest to dawka niższa niż 10 mg/kg mc. u dorosłych. Przewidywane ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, przerwania leczenia lub śmierci u chorych na czerniaka, NSCLC i RCC jest podobne dla zakresu ekspozycji na niwolumab osiąganey przy dawce 3 mg/kg mc. Q2W lub stałej dawce 240 mg Q2W [17].

Choć główne wnioski dotyczące dawkowania niwolumabu opierają się na analizach danych z dwóch badań klinicznych (fazy I i fazy III), których uczestnikami byli pacjenci z zaawansowanym czerniakiem, i analiza ta jest *de facto* specyficzna dla czerniaka, należy oczekiwać podobnej skuteczności i bezpieczeństwa stałego dawkowania u chorych na różne nowotwory, z uwagi na mechanizm działania niwolumabu. W opisywanej analizie surowe dane pacjentów z innymi typami nowotworów nie zostały uwzględnione przy ocenie skuteczności z powodu różnic w ocenie OR zależnej od rodzaju nowotworu. Wcześniejsze analizy sugerowały jednak różnicę w zakresie typu i liczby zdarzeń



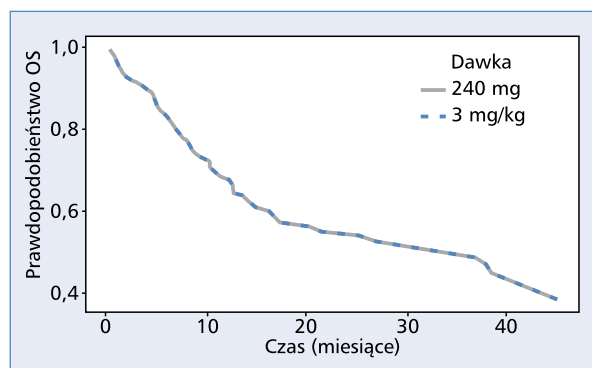
Rycina 4. Ekspozycja na niwolumab u chorych leczonych dawką 3 mg/kg mc. Q2W i estymowana ekspozycja na niwolumab u tych samych chorych w przypadku leczenia stałą dawką 240 mg Q2W. C_{avg1} — ekspozycja na niwolumab wyrażona jako średnie stężenie leku po pierwszej dawce (za: [17])



Rycina 5. Średnia ekspozycja na niwolumab po pierwszej dawce leku (C_{avg1}) przy zastosowaniu dawki 240 mg lub dawki 3 mg/kg mc. P05 — 5. percentyl; P95 — 95. percentyl; HR (*hazard ratio*) — hazard względny; CI (*confidence interval*) — przedział ufności (za: [17])

niepożądanych będących przedmiotem specjalnego monitorowania (ES, *adverse events of special interest*) związanych z odpowiedzią immunologiczną, ale bezpieczeństwo leczenia było niezależne od ekspozycji na niwolumab (dawki) u pacjentów zarówno z czerniakiem, jak i NSCLC [9, 14].

Przeprowadzone analizy farmakokinetyczne wskazują, że wpływ na skuteczność leczenia niwolumabem w dawce 240 mg co 2 tygodnie jest marginalny w porównaniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. co 2 tygodnie. Na podstawie ich wyników niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie został zatwierdzony do leczenia



Rycina 6. Przewidywany czas całkowitego przeżycia (OS, overall survival) w zależności od podawanej dawki niwolumabu (za: [13])

chorych na zaawansowanego czerniaka, NSCLC i RCC, bez przeprowadzenia niezależnego badania klinicznego ze stałą dawką [13].

Dawkowanie 480 mg Q4W

Możliwość przedłużenia odstępu między dawkami niwolumabu z Q2W do Q4W oceniano z wykorzystaniem analiz ilościowych z zakresu farmakologii klinicznej i oceny bezpieczeństwa. Przewidywany profil korzyści i ryzyka dla niwolumabu 480 mg Q4W względem 3 mg/kg mc. Q2W oceniano w następujących analizach:

- porównanie ekspozycji na niwolumab podczas leczenia dawką 3 mg/kg mc. Q2W i 480 mg Q4W w zależności od typu nowotworu;
- ocena wpływu ekspozycji na niwolumab na bezpieczeństwo w odniesieniu do dobrze tolerowanej dawki 10 mg/kg mc. Q2W;
- porównanie przewidywanego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (w stopniu ≥ 3 . lub dotyczących układu odpornościowego) przy leczeniu 480 mg Q4W względem 3 mg/kg mc. Q2W chorych na czerniaka, NSCLC, RCC, raka pęcherza moczowego, nowotworów głowy i szyi oraz HL;
- porównanie przewidywanych odsetków ORR i OS podczas terapii niwolumabem 480 mg Q4W względem 3 mg/kg mc. Q2W u pacjentów z czerniakiem, NSCLC i RCC.

Wykazano, że przy dawkowaniu 480 mg Q4W maksymalne wartości stężenia leku po uzyskaniu stężenia stacjonarnego, stężenie uśrednione w czasie i najniższe stężenia niwolumabu były odpowiednio o około 44%, 4% i o 18% niższe w porównaniu z leczeniem dawką 3 mg/kg Q2W. Łączna ilość danych dotyczących bezpieczeństwa zgromadzonych dla niwolumabu podawanego do dawki 10 mg/kg mc. Q2W w wielu typach nowotworów pozwala stwierdzić, iż leczenie niwolumabem zapew-

nia szeroki margines bezpieczeństwa dla maksymalnych wartości stężenia leku w osoczu, takich jak oczekiwanych przy leczeniu 480 mg Q4W. Ekspozycja na niwolumab w stanie stacjonarnym, jaką odnotowuje się przy dawkowaniu 480 mg Q4W, jest niższa niż ekspozycja na lek u chorych, którym podawano 10 mg/kg mc. Q2W, a więc dawkę, która to powinna zapewnić akceptowalne bezpieczeństwo i tolerancję. Przewidywane prawdopodobieństwa osiągnięcia OR przy leczeniu niwolumabem 480 mg Q4W są podobne podczas terapii 3 mg/kg mc. Q2W (< 1% różnicy) niezależnie od typu nowotworu. Przewidywane prawdopodobieństwa przeżycia rocznego i 2-letniego są również podobne do tych, które opisano dla dawkowania niwolumabu 3 mg/kg mc. Q2W (różnice między 0–4,6% w roku 1. i 1,9–6,9% w roku 2.) w zależności od rodzaju nowotworu [19].

Opierając się na opisanym powyżej modelu, przeprowadzono także symulację ekspozycji na niwolumab podawany w schemacie 480 mg Q4W dla 3817 pacjentów z różnymi typami nowotworów [20]. Porównano ekspozycję na niwolumab podawany w dawce 3 mg/kg mc. Q2W i 240 mg Q2W z dawkowaniem 480 mg Q4W dla chorych leczonych w ramach badań CheckMate 066, CheckMate 025, CheckMate057 i CheckMate 017. Dodatkowo profil bezpieczeństwa schematu leczenia Q4W został oceniony na podstawie analizy danych klinicznych pochodzących od 61 pacjentów, którzy otrzymali niwolumab 480 mg Q4W po zmianie ze schematu 3 mg/kg mc. Q2W podczas 4 badań klinicznych III fazy. Niwolumab podawany w dawce 480 mg Q4W pozwala na uzyskanie podobnej w czasie ekspozycji na lek ocenionej jako $C_{avg,ss}$, około 16% niższe stężenie minimalne $C_{min,ss}$ i 45% wyższe maksymalne stężenie $C_{max,ss}$ w stanie stacjonarnym. Stężenie maksymalne dla 480 mg Q4W było znacznie niższe niż uzyskiwane przy dawkowaniu 10 mg/kg mc. Q2W, czyli dawką, którą wcześniej oceniono jako bezpieczną. Niepożądane zdarzenia związane z leczeniem (TRAE, *treatment-related adverse events*), które wystąpiły po przejściu z leczenia w dawce 3 mg/kg mc. Q2W na 480 mg Q4W zgłoszono TRAE w stopniu 3. lub 4. według CTCAE [20].

Obecnie wskazuje się, że leczenie 480 mg Q4W może zwiększyć koszty-efektywność terapii niwolumabem [21]. Proponowany schemat 480 mg Q4W został włączony do badań klinicznych CheckMate 384 (NCT02713867) w raku płuca, CheckMate 901 (NCT03036098) w raku urotelialnych w pierwszej linii i po leczeniu chemioterapią, a także w raku potrójnie ujemnym piersi w połączeniu z kabozantynibem (NCT03316586) [22]. Skuteczność większej dawki niwolumabu jest także oceniana w połączeniu z ipilimumabem (NCT02714218) u chorych na czerniaka. Od marca 2018 roku FDA [23] i EMA (II/0036/G) zatwierdziły leczenie niwolumabem w dawkach i wskazaniach, które przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Dawkowanie niwolumabu w różnych wskazaniach zatwierdzone przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w marcu 2018 roku

Wskazanie kliniczne	Dawkowanie w badaniu klinicznym	Dawkowanie zarejestrowane przez FDA		Dawkowanie zarejestrowane przez EMA	
Czerniak skóry (st. rozsiewu, w leczeniu adjuwantowym — monoterapia lub kombinacja z ipilimumabem*)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min
Niedrobnokomórkowy rak płuca (st. rozsiewu — w monoterapii)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	
Drobnokomórkowy rak płuca (st. rozsiewu — w monoterapii lub w kombinacji*)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min			
Rak urotelialny (w st. rozsiewu — monoterapia)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	
Rak nerki (w st. rozsiewu — w monoterapii lub w kombinacji**)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min
Rak głowy i szyi (plaskonabłonkowy, nawrotowy lub stadium rozsiarne — w monoterapii)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	
Chłoniak Hodgkina (w monoterapii)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	
Rak wątrobowokomórkowy (w st. rozsiewu — w monoterapii)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min	480 mg co 4 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 60 min		
Rak jelita grubego z MSI-high (st. rozsiewu — monoterapia lub kombinacja z ipilimumabem**)	3 mg/kg mc.	240 mg co 2 tyg.; wlew <i>i.v.</i> 30 min			

*W kombinacji z ipilimumabem — niwolumab w dawce 1 mg/kg mc.; **w kombinacji z ipilimumabem — niwolumab w dawce 3 mg/kg mc.

Podsumowanie

Maksymalna tolerowana dawka niwolumabu nie została ustalona, a profil bezpieczeństwa był podobny u chorych ze wszystkimi typami nowotworów i we wszystkich poziomach dawek (0,1–10 mg/kg mc.). Obiektywne wskaźniki odpowiedzi były podobne przy stosowaniu wszystkich dawek w czerniaku i RCC, podczas gdy wyższe ORR obserwowano w NSCLC przy dawkowaniu 3 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc. w porównaniu z 1 mg/kg mc. Maksymalne wiązanie receptora obwodowego PD-1 osiągnęto w dawkach $\geq 0,3$ mg/kg mc. W analizach skuteczności leczenia dodatni trend zależności od dawki obserwowano dla każdego typu nowotworu, ale *plateau* następowało przy dawce niwolumabu ≥ 1 mg/kg mc. dla czerniaka i RCC oraz ≥ 3 mg/kg mc. dla NSCLC. Chociaż nie wykazano jednoznacznej korelacji pomiędzy czasem uzyskiwania odpowiedzi a stosowaną dawką niwolumabu, czas do progresji wykazuje pozytywny trend ze wzrostem stosowanej dawki przy 3 mg/kg mc. Q2W dla NSCLC [24]. Pierwotny schemat dawkowania niwolumabu w czernia-

ku wynosił 3 mg/kg mc., a lek podawany był we wlewie dożylnym trwającym 60 minut co 2 tygodnie (Q2W). Obecnie wiadomo, że nie ma istotnych klinicznie różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa między niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. Q2W lub w dawce 240 mg podawanym Q2W. Dawka 240 mg została ustalona jako dawka równoważna dawce 3 mg/kg mc. w oparciu o medianę masy ciała pacjentów z zebranych danych z badań klinicznych faz I–III niwolumabu (liczba chorych $n = 3458$), która wyniosła 80 kg. Dodatkowo analizy matematyczne i farmakologiczne wskazują, iż nie ma istotnych klinicznie różnic między niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanym Q2W i w dawce 480 mg Q4W. Dzięki ugruntowanej wiedzy na temat farmakologii klinicznej niwolumabu, wiarygodnym danym klinicznym dotyczącym badań nad wieloma typami nowotworów i dobrze scharakteryzowanych zależności E-R pod kątem skuteczności i bezpieczeństwa, różnice w ekspozycji w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności terapii niwolumabem w schemacie 480 mg Q4W w stosunku do dawkowania 3 mg/kg mc. Q2W nie są znaczące [13, 14, 19].

Piśmiennictwo

- Ott PA, Hodi FS, Robert C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(19): 5300–5309, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-13-0143](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0143), indexed in Pubmed: [24089443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24089443/).
- Ibrahim R, Stewart R, Shalabi A. PD-L1 blockade for cancer treatment: MEDI4736. *Semin Oncol.* 2015; 42(3): 474–483, doi: [10.1053/j.seminoncol.2015.02.007](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2015.02.007), indexed in Pubmed: [25965366](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25965366/).
- Carbognin L, Pilotto S, Milella M, et al. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPDL3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0130142, doi: [10.1371/journal.pone.0130142](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130142), indexed in Pubmed: [26086854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26086854/).
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345–1356, doi: [10.1056/NEJMoa1709684](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684), indexed in Pubmed: [28889792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28889792/).
- Bajaj G, Wang X, Agrawal S, et al. Model-Based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(1): 58–66, doi: [10.1002/psp4.12143](https://doi.org/10.1002/psp4.12143), indexed in Pubmed: [28019091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28019091/).
- Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010; 28(19): 3167–3175, doi: [10.1200/JCO.2009.26.7609](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609), indexed in Pubmed: [20516446](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516446/).
- Agrawal S, Feng Y, Kollia G, et al. clinical pharmacokinetics (PK) of BMS-936558, a fully human anti-PD-1 monoclonal antibody. *J Clin Oncol.* 2012; 30(Suppl 15): TPS2622–TPS2622, doi: [10.1200/jco.2012.30.15_suppl.tps2622](https://doi.org/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.tps2622).
- Choueiri TK, Fishman MN, Escudier B, et al. Immunomodulatory activity of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(22): 5461–5471, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-15-2839](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2839), indexed in Pubmed: [27169994](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27169994/).
- Feng Y, Wang X, Bajaj G, et al. Nivolumab exposure-response analyses of efficacy and safety in previously treated squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(18): 5394–5405, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-16-2842](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2842), indexed in Pubmed: [28916617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28916617/).
- Weber J, D'Angelo S, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(4): 375–384, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8).
- Lee KW, Lee DHo, Kang JH, et al. Phase I pharmacokinetic study of nivolumab in Korean patients with advanced solid tumors. *Oncologist.* 2018; 23(2): 155–e17, doi: [10.1634/theoncologist.2017-0528](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0528), indexed in Pubmed: [29158363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158363/).
- Kiyohara Y. Long-term survival of patients with advanced melanoma in phase 2 study of nivolumab (anti-pd-1; ono-4538/bms-936558). *Ann Oncol.* 2014; 25(Suppl 4): iv374–iv393, doi: [10.1093/annonc/mdl344](https://doi.org/10.1093/annonc/mdl344).
- Bajaj G, Gupta M, Feng Y, et al. Exposure-Response analysis of nivolumab in patients with previously treated or untreated advanced melanoma. *J Clin Pharmacol.* 2017; 57(12): 1527–1533, doi: [10.1002/jcph.962](https://doi.org/10.1002/jcph.962), indexed in Pubmed: [28800166](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28800166/).
- Wang X, Feng Y, Bajaj G, et al. Quantitative characterization of the exposure-response relationship for cancer immunotherapy: a case study of nivolumab in patients with advanced melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(1): 40–48, doi: [10.1002/psp4.12133](https://doi.org/10.1002/psp4.12133), indexed in Pubmed: [28019090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28019090/).
- Liu C, Yu J, Li H, et al. Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2017; 101(5): 657–666, doi: [10.1002/cpt.656](https://doi.org/10.1002/cpt.656), indexed in Pubmed: [28182273](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28182273/).
- Modification of the dosage regimen for nivolumab. U.F.a.D.A.d.o.t. Internet]. Editor. 2016: US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD, USA.
- Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol.* 2017; 28(8): 2002–2008, doi: [10.1093/annonc/mdx235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx235), indexed in Pubmed: [28520840](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520840/).
- Kaess BM, Józwiak J, Nelson CP, et al. The relation of rapid changes in obesity measures to lipid profile — insights from a nationwide metabolic health survey in 444 Polish cities. *PLoS One.* 2014; 9(1): e86837, doi: [10.1371/journal.pone.0086837](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086837), indexed in Pubmed: [24497983](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24497983/).
- Zhao X, Ivaturi V, Gopalakrishnan M, et al. Abstract CT101: A model-based exposure-response (E-R) assessment of a nivolumab (NIVO) 4-weekly (Q4W) dosing schedule across multiple tumor types. *Cancer Research.* 2017; 77(Suppl 13): CT101, doi: [10.1158/1538-7445.am2017-ct101](https://doi.org/10.1158/1538-7445.am2017-ct101).
- Long GV, Tsykodi SS, Schneider JG, et al. Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/annonc/mdy408](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy408), indexed in Pubmed: [30215677](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215677/).
- McCrea C, Johal S, Yang S, et al. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States. *Exp Hematol Oncol.* 2018; 7: 4, doi: [10.1186/s40164-018-0095-8](https://doi.org/10.1186/s40164-018-0095-8), indexed in Pubmed: [29456880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29456880/).
- Barroso-Sousa R et al. A phase II study of nivolumab in combination with cabozantinib for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 2018; 36(15_suppl): TPS1119–TPS1119.
- Oncology Times. Nivolumab Dosing Schedule Approved for Every 4 Weeks. *OT.* 2018; 40(7): 28, doi: [10.1097/01.cot.0000532231.52108.7f](https://doi.org/10.1097/01.cot.0000532231.52108.7f).
- Agrawal S, Feng Y, Roy A, et al. Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 72, doi: [10.1186/s40425-016-0177-2](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0177-2), indexed in Pubmed: [27879974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27879974/).