

Dorota Szcześ, Piotr Rutkowski

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Nowy schemat dawkowania pembrolizumabu — podstawy teoretyczne i dowody naukowe

New dosing schedule of pembrolizumab — theoretical basis and scientific evidence

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Szcześ D, Rutkowski P. New dosing schedule of pembrolizumab — theoretical basis and scientific evidence. *Oncol Clin Pract.* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0033.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Dorota Szcześ
Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich,
Kości i Czerniaków
Narodowy Instytut Onkologii
im. Marii Skłodowskiej-Curie
— Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie
e-mail: dorota.szczes@pib-nio.pl

STRESZCZENIE

Pembrolizumab, obok innych leków stosowanych w immunoterapii, należy do leków przełomowych w onkologii. Ma szeroki indeks terapeutyczny, co pozwoliło na ewolucję schematu dawkowania od dawki 2 mg/kg mc. do dawki stałej 200 mg co 3 tygodnie. W 2019 roku Europejska Agencja Leków zarejestrowała schemat dawkowania 400 mg co 6 tygodni, mimo braku badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo takiego schematu, opierając się jedynie na danych farmakokinetycznych uzyskanych z wcześniejszych badań klinicznych. W bieżącym roku, w obliczu pandemii SARS-CoV-2, międzynarodowe towarzystwa onkologiczne zaleciły preferowanie powyższego schematu w celu zmniejszenia częstości wizyt chorych w placówkach onkologicznych, a przez to minimalizacji ryzyka zakażenia koronawirusem SARS-CoV-2. W kwietniu 2020 roku również amerykańska Agencja Żywności i Leków zaaprobowała powyższy schemat, po uwzględnieniu wstępnych wyników badania klinicznego Keynote-555.

Słowa kluczowe: pembrolizumab, immunoterapia, schemat dawkowania

ABSTRACT

Pembrolizumab among other immunotherapy agents is a breakthrough drug in oncology. Its wide therapeutic index allowed evolution from dosing schedule based on body mass 2 mg/kg to a fixed dose 200 mg every 3 weeks. In 2019 European Medicines Agency approved dosing 400 mg every 6 weeks, despite lack of evidence from clinical trials on safety and efficacy, based only on pharmacokinetic data derived from previous clinical studies. This year, facing SARS-CoV-2 pandemic, international oncology societies recommended new dosing schedule in order to minimise patient exposition to health care units. In April 2020 also US Food and Drug Agency approved new dosing schedule, based on an interim analysis of clinical trial Keynote-555.

Key words: pembrolizumab, immunotherapy, dosing schedule

Copyright © 2020 Via Medica

ISSN 2450-1646

Onkol Prakt Klin Edu 2020; 6, 6: 473-478

Wprowadzenie

Pembrolizumab jest monoklonalnym humanizowanym przeciwciałem przeciw receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1, *programmed death 1*). Receptor ten występuje na aktywowanych limfocytach T, B i NK oraz monocytach. Jego połączenie z ligandami (PD-L1 i PD-L2) ma zapobiegać nadmiernej aktywacji komórek układu immunologicznego i związanej z tym

nasilonej reakcji zapalnej. Warunkuje też tolerancję immunologiczną własnych tkanek, a w przypadku nowotworów hamuje wpływ układu immunologicznego na komórki nowotworowe.

Blokowanie połączenia receptora PD-1 z jego ligandami obecnymi na komórkach prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cells*) i komórkach niektórych nowotworów sprzyja reakcji cytotoksycznej i apoptozie komórek nowotworowych. Jednocześnie reakcja ta może

Tabela 1. Wskazania rejestracyjne pembrolizumabu

Wskazania rejestracyjne wg EMA	Wskazania rejestracyjne wg FDA
Leczenie paliatywne	Leczenie paliatywne
Czerniak	Czerniak
Niedrobnokomórkowy rak płuca	Niedrobnokomórkowy rak płuca
Klasyczny chłoniak Hodgkina	Drobnokomórkowy rak płuca
Rak urotelialny	Klasyczny chłoniak Hodgkina
Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	Pierwotny śródpiersiowy chłoniak z dużych komórek B
Rak nerwowokomórkowy	Nowotwory lite z niestabilnością mikrosatelitarną
	Rak żołądka
	Rak przełyku
	Rak szyjki macicy
	Rak wątrobowokomórkowy
	Rak z komórek Merkla
	Rak endometrium
	Rak urotelialny
	Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi
	Rak nerwowokomórkowy
	Rak kolczystokomórkowy skóry
Leczenie adiuwantowe	Leczenie adiuwantowe
Czerniak w III stopniu zaawansowania	Czerniak w III stopniu zaawansowania

EMA (*European Medicines Agency*) — Europejska Agencja Leków; FDA (*Food and Drug Administration*) — Agencja Żywności i Leków

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda obowiązującej na terenie Polski zarejestrowane wskazania do stosowania leku obejmują następujące jednostki chorobowe: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc, klasyczny chłoniak Hodgkina, rak urotelialny, płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, rak nerwowokomórkowy, a dawkowanie leku Keytruda jest następujące:

— zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut;

— zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w leczeniu skojarzonym to 200 mg co 3 tygodnie, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

dotyczyć zdrowych tkanek, co odpowiada za działania niepożądane na podłożu autoimmunologicznym [1].

Pierwsze badanie kliniczne z zastosowaniem pembrolizumabu (Keynote-001) w nowotworach litych rozpoczęto w 2011 roku. Na podstawie wyników tego badania w 2013 roku lek został uznany za przełomowy, a w 2014 roku w trybie przyspieszonym zarejestrowany w leczeniu czerniaka i w 2015 roku — w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [2]. Obecnie pembrolizumab jest zarejestrowany w licznych wskazaniach (tab. 1). Stosuje się go w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią bądź leczeniem ukierunkowanym molekularnie.

Skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu zostały potwierdzone w licznych badaniach [3]. W 2019 roku opublikowano wyniki 5-letnich obserwacji chorych na zaawansowanego czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca, którzy otrzymywali pembrolizumab w dawce 2 mg/kg mc. co 3 tygodnie (Q3W) albo 10 mg/kg mc. Q3W lub co 2 tygodnie (Q2W) w badaniu Keynote-001. Obiektywną odpowiedź osiągnięto u 41% chorych z czerniakiem i 26% z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, natomiast odsetek kontroli choroby wyniósł odpowiednio 65% i 63%. Po 5 latach odpowiedź utrzymywała się u 73% badanych z czerniakiem i 54% z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, a w odniesieniu do kontroli choroby odsetek ten wynosił odpowiednio: 61% i 23% [4, 5].

Działania niepożądane pembrolizumabu dotyczą 63–96% osób leczonych (w tym w stopniu 3. i 4. — 10–41%). Do najczęstszych działań niepożądanych należą: osłabienie, wysypka, świąd skóry, biegunka i zaburzenia funkcji tarczycy, a w stopniu 3. i 4. — immunologiczne zapalenie płuc, biegunka i zapalenie jelita grubego, niedoczynność przysadki i toksyczność wątrobowa. Śmiertelność związana z leczeniem szacowana jest na 0,45% i najczęściej stanowi następstwo immunologicznego zapalenia płuc, kardiotoxyczności i hepatotoxyczności oraz zakażeń. Do rzadko występujących działań niepożądanych należą powikłania neurologiczne, między innymi zapalenie mózgu, zespół Guilliana–Barrégo, miastenia, zapalenie błony naczyniowej oka, cukrzyca typu 1 [6–8].

Dawkowanie pembrolizumabu

Dawkowanie pembrolizumabu zmieniało się w czasie. Początkowo lek był zarejestrowany w dawce 2 mg/kg mc. Q3W. Obecnie we wszystkich wskazaniach pembrolizumab u osób dorosłych jest stosowany w stałej dawce 200 mg Q3W dożylnie w ciągu 30-minutowego wlewu (u dzieci dawkowanie wynosi 2 mg/kg mc.). W 2019 roku Europejska Agencja Leków (EMA, *European Medicine Agency*) zarejestrowała dodatkowo schemat dawkowania 400 mg co 6 tygodni (Q6W), a amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administra-*

tion), mimo że początkowo odrzuciła ten schemat dawkowania, w kwietniu 2020 roku zaakceptowała go w trybie przyspieszonym. Dawkowanie co 6 tygodni dotyczy jedynie stosowania pembrolizumabu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym dopuszczony jest wyłącznie schemat dawkowania 200 mg Q3W. W niniejszym artykule przedstawiono etapy ewolucji dawki i dowody uzasadniające aktualne dawkowanie pembrolizumabu.

Farmakokinetyka

Dane dotyczące farmakokinetyki pochodzą z 5 badań klinicznych obejmujących 2993 chorych, na podstawie których powstał model farmakokinetyki populacyjnej (Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006, Keynote-010, Keynote-024). W badaniach tych oceniano następujące schematy dawkowania: 2 mg/kg mc. Q3W, 10 mg/kg mc. Q3W i Q2W oraz 200 mg niezależnie od masy ciała Q3W [9, 10].

Potencjał aktywności pembrolizumabu oceniano na podstawie dynamiki stężenia interleukiny-2 po stymulacji *ex vivo* endotoksyną gronkowcową we krwi obwodowej pobranej przed podaniem pembrolizumabu i w różnych odstępach czasu od jego podania. Określono, że tak zmierzoną maksymalną aktywność można osiągnąć przy stężeniu minimalnym (C_{\min} , *concentration minimal*) 10 $\mu\text{g/ml}$. Jest to możliwe przy dawkowaniu co najmniej 1 mg/kg mc. Q3W bez dalszej korzyści przy dawkach 3 i 10 mg/kg mc. W toku dalszych symulacji określono, że potencjalny najwyższy efekt będzie można osiągnąć, stosując dawkę 2 mg/kg mc. Q3W [11].

Stężenie pembrolizumabu we krwi wzrasta liniowo w zakresie dawek 0,1–10 mg/kg mc. Objętość dystrybucji wynosi około 6 l, co oznacza niewielki stopień przenikania do przestrzeni pozanaczyniowej. Stężenie pembrolizumabu we krwi osiąga stan stacjonarny po 6–16 tygodniach leczenia. Ponieważ metabolizm pembrolizumabu odbywa się na drodze niespecyficznego katabolizmu białek, prędkość jego eliminacji nie zależy w istotnym stopniu od funkcji wątroby i nerek i wynosi

w stanie stacjonarnym 195 ml/d., natomiast czas półtrwania wynosi 14–22 dni [10, 12, 13]. Wpływ na klirens leku mają masa ciała, stężenia albuminy, bilirubiny, wielkość i typ nowotworu, wskaźnik filtracji kłębuszkowej i płeć — nie wykazano jednak znaczenia klinicznego wymienionych czynników. Czynniki te mogą natomiast wpływać na indywidualną zmienność ekspozycji na lek, dlatego zostały wykorzystane w modelach farmakokinetycznych ocenianych przy poszukiwaniu optymalnego schematu dawkowania [12, 14]. Mimo braku znanych czynników wpływających na klirens pembrolizumabu wykazano niekorzystne znaczenie szybkiej eliminacji leku w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przy czym wyższa dawka pembrolizumabu (10 mg/kg mc. Q3W) nie przekładała się na lepsze rokowanie [15]. Korelacja ta może być związana z nasilonym katabolizmem białek w zaawansowanym stadium choroby lub u osób z ciężkimi chorobami współistniejącymi, co tłumaczyłoby brak korzyści ze stosowania immunoterapii u osób w gorszym stanie sprawności.

Parametry służące do oceny ekspozycji na lek — stężenie maksymalne mierzone po zakończeniu wlewu (C_{\max} , *concentration maximal*), pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC, *area under the curve*) i C_{\min} przed kolejnym wlewem dla poszczególnych schematów dawkowania przedstawiono w tabeli 2.

Mimo wyraźnych różnic w stopniu ekspozycji na pembrolizumab w zależności od schematu dawkowania w badaniach Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006, Keynote-010, porównujących schematy dawkowania 2 mg/kg mc. Q3W i 10 mg/kg mc. Q2W lub Q3W [16], nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności i w toksyczności stosowanego leczenia w bezpośrednim porównaniu wyników badania Keynote-001 (tab. 3, 4) [17]. Również w metaanalizie oceniającej częstość działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi dotychczas badaniami klinicznymi [7]. Uwzględniając dane pochodzące z trzech pierwszych spośród wymienionych badań, Chatterjee i wsp. badali korelację między ekspozycją na pembrolizumab, wyrażaną poprzez AUC, a odpowiedzią na lecze-

Tabela 2. Ekspozycja na pembrolizumab w zależności od schematu dawkowania [16]

Schemat dawkowania (liczba chorych)	C_{\min} [$\mu\text{g/ml}$]	AUC [$\mu\text{g}\cdot\text{d./ml}$]	C_{\max} [$\mu\text{g/ml}$]
2 mg/kg mc. Q3W (755)	21,1 (9,18–35,7)	1316,5 (724,9–2038,5)	66,3 (48,3–88,2)
10 mg/kg mc. Q3W (1403)	120,4 (59,8–200,2)	7436,0 (4354,0–11 172,8)	357,6 (257,7–466,8)
10 mg/kg mc. Q2W (652)	217,8 (111,8–325,3)	11 993,5 (6834,7–16 895,5)	457,7 (315,9–599,9)
200 mg Q3W (830)	27,6 (14,9–46,2)	1787,0 (1120,6–2730,9)	89,1 (66,4–124,3)

Wartości przedstawione jako mediana (10.–90. percentyl). AUC (*area under curve*) — pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie; C_{\min} (*concentration minimal*) — stężenie minimalne; C_{\max} (*concentration maximal*) — stężenie maksymalne

Tabela 3. Skuteczność pembrolizumabu w niedrobnokomórkowym raku płuca — badanie Keynote-001 [17]

Parametr	2 mg/kg mc. Q3W n = 52	10 mg/kg mc. Q3W n = 155	10 mg/kg mc. Q2W n = 105
ORR, % (95% CI)	15 (7–28)	25 (8–33)	21 (14–30)
DCR, % (95%CI)	50 (36–64)	48 (40–56)	50 (40–60)

n — liczba badanych chorych; CI (*confidence interval*) — przedział ufności; DCR (*disease control ratio*) — odsetek kontroli choroby; ORR (*objective response ratio*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi

Tabela 4. Działania niepożądane związane z leczeniem chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w badaniu Keynote-001 [17]

Działania niepożądane	2 mg/kg mc. Q3W n = 61 (%)	10 mg/kg mc. Q3W n = 287 (%)	10 mg/kg mc. Q2W n = 202 (%)
Wszystkich stopni	31 (51)	201 (70)	148 (73)
Stopni 3.–4.	5 (8)	34 (12)	8 (4)
Śmiertelne	1 (2)	1 (< 1)	0
Immunologiczne	9 (15)	39 (14)	32 (16)

n — liczba badanych chorych

nie, wyrażaną stopniem zmniejszenia wymiarów zmian ocenianych w badaniach obrazowych. W dwóch publikacjach, dotyczących chorych na czerniaka i niedrobnokomórkowego raka płuca, nie wykazano istotnych różnic w dynamice wielkości zmian dla poszczególnych schematów i wysunięto wnioski, że dawkowanie 2 mg/kg mc. Q3W pozwala osiągnąć maksymalną odpowiedź na leczenie [17, 18].

Dawkowanie 200 mg co 3 tygodnie

Dążąc do uproszczenia sposobu podawania i ograniczenia błędów przy konieczności wyliczania i odmierzenia dawki w zależności od masy ciała, od 2016 roku w badaniach klinicznych stosowano stałą dawkę 200 mg niezależnie od masy ciała.

Analiza dostępnych danych pozwoliła stworzyć model matematyczny, w którym przewidywano ekspozycję na pembrolizumab w kolejnych badaniach klinicznych, w których stosowano dawkę stałą 200 mg Q3W. Wartości obserwowane w badaniach klinicznych były zbliżone do szacowanych na podstawie modelu matematycznego. Co więcej, na ich podstawie stwierdzono że stała dawka 154 mg pozwala osiągnąć niemal identyczne AUC w stanie stacjonarnym jak dawka 2 mg/kg mc., natomiast dawka 200 mg pozwala z dużym prawdopodobieństwem osiągnąć AUC zapewniające skuteczność przy akceptowalnej toksyczności zarówno u osób z niską masą ciała, jak i w podgrupie chorych o masie ciała > 90 kg [17].

Dawkowanie 400 mg co 6 tygodni

Kwestie finansowe i logistyczne zadecydowały o kolejnym kroku w kierunku zmniejszenia częstotliwości

podawania leku, a przez to wizyt pacjentów w placówkach medycznych, co okazało się szczególnie pożądane w czasie pandemii SARS-CoV-2. W trakcie konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) w 2018 roku zaprezentowano wyniki analizy matematycznej przewidującej zbliżone parametry ekspozycji na pembrolizumab przy dawkowaniu 400 mg Q6W jak przy schemacie 200 mg Q3W [19]. W modelu opracowanym na podstawie danych z badań klinicznych Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 i Keynote-010 przeprowadzono symulację C_{min} , C_{max} i AUC ocenianych w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia oraz tych samych parametrów ocenianych między 25. a 30. tygodniem leczenia (w trakcie 5. cyklu). Według przeprowadzonych symulacji AUC w stanie stacjonarnym między kolejnymi dawkami będzie zbliżone do AUC osiąganego przy dawkowaniu 2 mg/kg mc. Q3W oraz 200 mg Q2W, a stan stacjonarny będzie osiągnięty wcześniej niż przy dawkowaniu Q3W. W kontekście ryzyka działań niepożądanych przewidywane C_{max} nie przekracza wartości osiągniętych w kohorcie chorych otrzymujących 10 mg/kg mc. Q2W, w której profil bezpieczeństwa nie odbiegał od innych schematów dawkowania. Z kolei symulowane C_{min} będzie niższe od minimalnej wartości o potencjalnej skuteczności jedynie u około 0,5% chorych w czasie nie dłuższym niż 3 dni. Według autorów cytowanej pracy ten krótkotrwały spadek stężenia nie skutkuje obniżeniem skuteczności klinicznej, ponieważ zgodnie z modelem fizjologicznym farmakokinetyki przeciwciał monoklonalnych w stanie stacjonarnym frakcja leku związanego ze swoim receptorem zapewnia jego wysycenie przez około 7 dni (dłużej niż trwa spadek stężenia leku) [17, 20].

Odmienne stanowisko zostało zaprezentowane w raporcie Kanadyjskiej Agencji Leków i Technologii w Zdrowiu (CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*), dotyczącym schematów dawkowania w immunoterapii. Według przeprowadzonych symulacji schemat 400 mg Q6W przekłada się na niższe wysycenie cząsteczek docelowych, wyrażone dynamiką zmian stężenia interleukiny-2 we krwi obwodowej, i wynosi w zależności od wagi 95,88–98,16% (400 mg Q3W) w stosunku do wartości 98,47–99,95%, obliczonych dla dawkowania 2 mg/kg mc., uznanego za optymalne [15]. Zabrakło jednak danych na temat klinicznego znaczenia wymienionych różnic.

Doniesienia te wymagały potwierdzenia w badaniach i praktyce klinicznej. Mimo to EMA już w 2019 roku zarejestrowała schemat dawkowania 400 mg Q6W jedynie na podstawie przedstawionych powyżej dowodów. W kwietniu 2020 roku zaprezentowano wyniki wstępnej analizy danych z badania Keynote-555, które oceniały skuteczność i bezpieczeństwo powyższego schematu dawkowania w zaawansowanym czerniaku. Stwierdzono, że u pierwszych 44 chorych parametry ekspozycji na lek są porównywalne z obserwowanymi w dotychczas zarejestrowanych schematach. Odsetek obiektywnych odpowiedzi na tym etapie wynosi 39%, działania niepożądane w stopniach 3. i 4. odnotowano dotychczas u 25% chorych, co jest porównywalne do danych uzyskanych w warunkach klinicznych w przypadku innych schematów dawkowania. Wyniki należy jednak interpretować ostrożnie, szczególnie w odniesieniu do działań niepożądanych, gdyż jest to wstępna analiza pierwszej grupy chorych z medianą czasu obserwacji 6,7 miesiąca [21].

Potencjalne schematy dawkowania

Biorąc pod uwagę kwestie kliniczne, logistyczne i finansowe, można sądzić, że zalecany schemat dawkowania będzie w dalszym ciągu ewoluował. Obecnie w badaniu Keynote-555 (kohorta B) oceniana jest podskórna forma podawania leku, dla wielu chorych wygodniejsza i możliwa do stosowania poza placówką medyczną.

Warto też wspomnieć o aspekcie finansowym. Bach i wsp. obliczyli, że w przypadku dawkowania zależnego od masy ciała w Stanach Zjednoczonych około 16–24% leku podlega utylizacji, co wynika z dostępności fiolek zawierających 50 lub 100 mg pembrolizumabu. Nawet gdy lek z rozpoczętej fiołki był podawany kolejnemu choremu (praktyka niezalecana przez amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) z powodu ryzyka infekcji krwiopochodnej), wartość nieużytego leku oszacowano na blisko 200 mln dolarów rocznie [22]. Chcąc zminimalizować koszty leczenia, opracowano różne modele dawkowania, pozwalające

zapewnić optymalną ekspozycję na lek, i oszacowano ich koszty w stosunku do dawkowania 2 mg/kg mc. Okazało się, że stała dawka 200 mg Q3W generuje koszty o 7% wyższe niż pierwotny sposób dawkowania. Na oszczędności rzędu 25% pozwoliłaby dawka stała 150 mg. Pośrednią formą było dawkowanie obliczone na podstawie masy ciała $\pm 10\%$, tak by podawana dawka była wielokrotnością 25 mg, co ma zminimalizować ilość utylizowanego leku (*dose banding*). Ostatnia strategia opiera się na symulacjach farmakokinetyki w zależności od masy ciała i polega na dostosowaniu dawki do dostępnych fiolek (*PK-derived dose banding*). Dawkowanie w zależności od przedziału masy ciała przedstawiono w wygodnych do zastosowania tabelach, które zmniejszają ryzyko błędów. Analiza ekonomiczna wykazała, że koszty obu strategii były niższe odpowiednio o 15 i 16% w porównaniu z kosztami dawkowania 2 mg/kg mc. [14].

Strategia uwzględniająca potrzeby redukcji narażenia na kontakt z SARS-CoV2 i kwestie ekonomiczne w kontekście pandemii polega na dawkowaniu 4 mg/kg mc. Q6W do dawki maksymalnej 400 mg. W odniesieniu do danych z symulacji matematycznych takie dawkowanie pozwoli utrzymać wysokie wysycenie cząsteczek docelowych [23], odbiegające jednak od uzyskanego przy schemacie 2 mg/kg mc. Q3W. Niemniej w obliczu pandemii SARS-CoV-2 wiele międzynarodowych towarzystw onkologicznych zaleciło stosowanie dawkowania pembrolizumabu 400 mg Q6W w celu minimalizacji kontaktu chorych z placówkami służby zdrowia.

Podsumowanie

Ewolucja schematów dawkowania pembrolizumabu odzwierciedla interakcje między modelami teoretycznymi i wynikami badań klinicznych oraz codzienną praktyką kliniczną. Dążenie do akceptowalnego dla chorych i ekonomicznego trybu podawania leku jest nieodzowne, ale należy pamiętać, że dopiero odpowiednio przeprowadzone badania kliniczne pozwalają ocenić wartość nowego schematu u wszystkich chorych lub wyodrębnić profil chorych, którzy mogą z niego skorzystać. Niemniej w świetle wstępnych wyników badania klinicznego KEYNOTE-555 alternatywne dawkowanie pembrolizumabu 400 mg Q6W charakteryzuje się podobnym profilem bezpieczeństwa i skutecznością w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory lite jak inne schematy dawkowania tego leku.

Piśmiennictwo

1. McDermott DF, Atkins MB. PD-1 as a potential target in cancer therapy. *Cancer Med.* 2013; 2(5): 662–673, doi: [10.1002/cam4.106](https://doi.org/10.1002/cam4.106), indexed in Pubmed: [24403232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24403232/).

2. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, et al. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol.* 2017; 28(6): 1388–1398, doi: [10.1093/annonc/mdx076](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx076), indexed in Pubmed: [30052728](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052728/).
3. European Society for Medical Oncology. ESMO Handbook of Immunology. Vol. 1, ESMO Handbook Series. 2018: 3–14; 245–296.
4. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(28): 2518–2527, doi: [10.1200/JCO.19.00934](https://doi.org/10.1200/JCO.19.00934), indexed in Pubmed: [31154919](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31154919/).
5. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019; 30(4): 582–588, doi: [10.1093/annonc/mdz011](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011), indexed in Pubmed: [30715153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30715153/).
6. Haanen JB, Carbone F, Robert C, et al. ESMO Guidelines Committee, ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 Suppl 4(suppl_4): iv119–iv142, doi: [10.1093/annonc/mdx225](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx225), indexed in Pubmed: [32369881](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369881/).
7. Wang Y, Zhou S, Yang F, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019; 5(7): 1008–1019, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.0393](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393), indexed in Pubmed: [31021376](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31021376/).
8. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015; 26(12): 2375–2391, doi: [10.1093/annonc/mdv383](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv383), indexed in Pubmed: [26371282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371282/).
9. Gangadhar T, Mehrert J, Patnaik A, et al. Population pharmacokinetic (popPK) model of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in patients (pts) treated in KEYNOTE-001 and KEYNOTE-002. *J Clin Oncol.* 2015; 33(15 suppl): 3058–3058, doi: [10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3058](https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.3058).
10. Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, et al. Model-Based Characterization of the Pharmacokinetics of Pembrolizumab: A Humanized Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced Solid Tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(1): 49–57, doi: [10.1002/psp4.12139](https://doi.org/10.1002/psp4.12139), indexed in Pubmed: [27863186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863186/).
11. Elassaiss-Schaap J, Rossenu S, Lindauer A, et al. Using model-based “learn and confirm” to reveal the pharmacokinetics-pharmacodynamics relationship of pembrolizumab in the KEYNOTE-001 trial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(1): 21–28, doi: [10.1002/psp4.12132](https://doi.org/10.1002/psp4.12132), indexed in Pubmed: [27863143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27863143/).
12. Patnaik A, Kang SP, Rasco D, et al. Phase I study of pembrolizumab (MK-3475; anti-pd-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(19): 4286–4293, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-14-2607](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2607), indexed in Pubmed: [25977344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25977344/).
13. Keytruda. Highlights of prescribing information [Internet]. 2020 [cited 2020 May 26]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125514s059s064s076s083lbl.pdf?utm_source=Salesforce+Marketing+Cloud&utm_medium=Email&utm_campaign=&sfmc_s=00311000017UJHLQA4.
14. Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, et al. Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2018; 103(4): 582–590, doi: [10.1002/cpt.875](https://doi.org/10.1002/cpt.875), indexed in Pubmed: [28913853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28913853/).
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH technology review: optimal use 360 report: dosing and timing of immuno-oncology drugs. [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 27]. Available from: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/ho0008-dosing-timing-immuno-oncology-drugs.pdf>.
16. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017; 5: 43, doi: [10.1186/s40425-017-0242-5](https://doi.org/10.1186/s40425-017-0242-5), indexed in Pubmed: [28515943](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28515943/).
17. Chatterjee M, Turner DC, Felip E, et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(7): 1291–1298, doi: [10.1093/annonc/mdw174](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw174), indexed in Pubmed: [27117531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27117531/).
18. Chatterjee MS, Elassaiss-Schaap J, Lindauer A, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of tumor size dynamics in pembrolizumab-treated advanced melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017; 6(1): 29–39, doi: [10.1002/psp4.12140](https://doi.org/10.1002/psp4.12140), indexed in Pubmed: [27896938](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27896938/).
19. Lala M, Li M, Sinha V, et al. A six-weekly (Q6W) dosing schedule for pembrolizumab based on an exposure-response (E-R) evaluation using modeling and simulation. *J Clin Oncol.* 2018; 36(15 suppl): 3062–3062, doi: [10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3062](https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.3062).
20. Lala M, Li TR, de Alwis DP, et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020; 131: 68–75, doi: [10.1016/j.ejca.2020.02.016](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.016), indexed in Pubmed: [32305010](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305010/).
21. Mallika Lala, Omobolaji Akala, Elliot Chartash, Mizuho Kalabis, Shu-Chih Su, Dinesh De Alwis, Vikram Sinha LJ. CT042 - Pembrolizumab 400 mg Q6W dosing: First clinical outcomes data from Keynote-555 cohort B in metastatic melanoma patients. AACR website [Internet]. 2020 AACR Virtual Meeting. Abstract CT042. Presented April 28, 2020. 2020 [cited 2020 Jun 26]. Available from: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#/19045/presentation/10751>.
22. Bach PB, Conti RM, Muller RJ, et al. Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs. *BMJ.* 2016; 352: i788, doi: [10.1136/bmj.i788](https://doi.org/10.1136/bmj.i788), indexed in Pubmed: [26932932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26932932/).
23. Goldstein DA, Ratain MJ, Saltz LB. Weight-Based dosing of pembrolizumab every 6 weeks in the time of COVID-19. *JAMA Oncol.* 2020 [Epub ahead of print], doi: [10.1001/jamaoncol.2020.2493](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2493), indexed in Pubmed: [32459313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459313/).