Przechowywanie, przygotowywanie i podawanie niwolumabu – przeciwciała monoklonalnego anty PD-1

Piotr Job

Apteka szpitalna, Pracownia Leku Cytotoksycznego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Adres do korespondencji: Piotr Job, Apteka szpitalna, Pracownia Leku Cytotoksycznego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, e-mail: pj_pj@wp.pl

Główną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej odgrywają subpopulacje limfocytów regulatorowych T oraz (znajdujące się na ich powierzchni) negatywne (hamujące) receptory (*checkpoint inhibitors*), które mają za zadanie hamować aktywację, proliferację i funkcje efektorowe limfocytu. Receptory te są oczywiście niezbędne to tego, aby limfocyt na zakończenie swojej roli (zwalczania antygeny) nie zyskał cech auto-reaktywnych i nowotworowych [1, 2, 3]. Jednym z takich receptorów jest białko PD-1 składające się z 268 aminokwasów, a funkcjonalnie z trzech domen: domeny zewnątrzkomórkowej, regionu transbłonowego oraz domeny wewnątrzkomórkowej (cytoplazmatycznej). W części cytoplazmatycznej znajduje się ogon cytoplazmatyczny, w którym są zlokalizowane 2 motywy tyrozynowe będące miejscem wiązania fosfataz odpowiedzialnych za przekazywanie sygnału immunosupresyjnego (hamującego) [1, 4]. Receptor PD-1 występuje na powierzchni limfocytów T, komórek NK (ang. *natural killers*), limfocytów B, aktywowanych monocytów, a także na komórkach dendrytycznych (ang. *dendritic cell*, DC) [5]. Aktywacja PD-1 (wywołanie sygnału hamującego aktywność limfocytu) następuje w momencie przyłączenia do niego jednego z dwóch receptorów: PDL-1 lub PDL-2 (PDL-2 ma 3-krotnie większe powinowactwo do receptora PD-1 niż PDL-1). Receptor PDL-1 ulega ekspresji na limfocytach B, makrofagach, DC, komórkach tucznych wywodzących się ze szpiku kostnego i innych, natomiast PDL-2 występuje na DC, makrofagach i komórkach tucznych wywodzących się ze szpiku kostnego czy komórkach śródbłonna naczyń [1, 5, 6].

Powyższy mechanizm działania wykorzystują komórki nowotworowe do obrony przed układem immunologicznym. Wykazują one zwiększoną

Storage, preparation and administration of nivolumab – anti-PD-1 monoclonal antibody

Nivolumab is a human antibody directed against the PD-1 receptor (programmed cell death) (anti-PD-1) which is situated on the surface of T-lymphocytes. The PD-1 receptor is the checkpoint of the immune system. Stimulation of the PD-1 receptor by the PDL-1 receptor (PDL-1 is located on the surface of the tumor cell) results in inhibition of T cell activity. Nivolumab blocks PD-1 receptors, thus preventing their stimulation by PDL-1 receptors. As a result, T lymphocytes are still active and recognize cancer cells as foreign. Nivolumab is a drug that is highly effective in the treatment of many cancers such as melanoma and non-small cell lung cancer. This article contains guidelines for pharmacists regarding the storage, preparation and administration of nivolumab.

Keywords: nivolumab, PD-1 receptor, PDL-1 receptor, antagonist, flat dose.

© Farm Pol, 2019, 75(6): 317–320

ekspresję receptorów PDL-1 na swojej powierzchni, które to pobudzają receptory PD-1 (receptory hamujące) znajdujące się na powierzchni limfocytów. Zwiększona ekspresja PDL-1 na komórkach nowotworowych wiąże się z większą agresywnością nowotworu i gorszym rokowaniem [1, 4].

Stosowany w leczeniu onkologicznym niwolumab (wzór sumaryczny chemiczny $C_{6362}H_{9862}N_{1712}O_{1995}S_{42}$) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG4, które skierowane jest przeciwko znajdującemu się na powierzchni limfocytów T receptorowi zaprogramowanej śmierci PD-1 (ang. *programmed cell death-1*). Przeciwciała anty PD-1, jako leki, to kolejna generacja immunoterapii czynnej i nieswoistej, która nie ma na celu dostarczenie pacjentowi z zewnątrz gotowych leków lub elementów systemu immunologicznego służących do zwalczania choroby, ale takiej, która

pobudza mechanizmy organizmu do obrony – walki z chorobą. Receptor PD-1 należy do grupy receptorów hamujących aktywność limfocytów – jest to punkt kontrolny układu immunologicznego. Pobudzenie tego receptora, na przykład przez receptor PDL-1 (występujący m.in. na powierzchni komórki nowotworowej), powoduje wyłączenie aktywności limfocytów T, czyli wyłączenie w organizmie odporności (odpowiedzi) typu komórkowego. W tej sytuacji układ odpornościowy nie rozpoznaje komórek nowotworowych jako obcych. Zablokowanie punktów kontrolnych systemu immunologicznego a więc receptorów PD-1, na przykład przez niwolumab, powoduje, że limfocyty T są aktywne i są w stanie rozpoznać komórkę nowotworową jako obcą – niwolumab jako antagonistę tych receptorów uniemożliwia pobudzenie receptorów PD-1 przez receptory PDL-1 oraz PDL-2.

Dotychczasowe dane potwierdzają, że niwolumab wykazuje wysoką aktywność w leczeniu nowotworów i prowadzi u części pacjentów do długotrwałej remisji choroby. Rejestracja tego leku opierała się na bardzo dobrym wyniku badania CheckMate 066, w którym wykazano istotną przewagę skuteczności niwolumabu nad chemioterapią w grupie chorych na przerzutowe czerniaki bez obecności mutacji BRAF pod względem czasu przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS), czasu przeżycia bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS) oraz ogólnego odsetka odpowiedzi (ang. *overall response rate*, ORR) [1]. Z biegiem czasu przeprowadzono kolejne badania kliniczne, które umożliwiły zarejestrowanie go aż w siedmiu następujących wskazaniach:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego **czerniaka**, tzn. nieoperacyjnego lub przerzutowego (u dorosłych),
- w monoterapii **w leczeniu uzupełniającym czerniaka** z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, po całkowitej resekcji (u dorosłych),
- w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami **niedrobnokomórkowego raka płuca** po wcześniejszej chemioterapii (u dorosłych),
- w monoterapii w leczeniu zaawansowanego **raka nerkowokomórkowego** po wcześniejszym leczeniu (u dorosłych) oraz w skojarzeniu z ipilimumabem w 1. linii leczenia **zaawansowanego raka nerkowokomórkowego** (2019 r.) (u dorosłych),
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym (lub opornym na leczenie) klasycznym **chłoniakiem Hodgkina**, po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną,
- w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami **plaskonabłonkowego raka głowy**

i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny (u dorosłych),

- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego **raka urotelialnego** miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny (u dorosłych).

W Polsce, na 1 lipca 2019 r., niwolumab jest refundowany w ramach tzw. programów lekowych tylko w czterech wskazaniach. Leczenie tym lekiem otrzymują, po spełnieniu kryteriów włączenia do programu lekowego, pacjenci z czerniakiem (w monoterapii) niedrobnokomórkowym płaskonabłonkowym rakiem płuca, rakiem nerkowokomórkowym lub chłoniakiem Hodgkina [9].

Niwolumab jest lekiem, który podlega farmakokinetyce liniowej. Nie opisano dla niego szlaków metabolicznych, dlatego oczekuje się, że lek będzie rozkładany na niewielkie peptydy i aminokwasy w szlakach katabolicznych w taki sam sposób, jak endogenne immunoglobuliny [1, 7]. Najczęściej występującymi podczas leczenia niwolumabem działaniami niepożądanymi były: uczucie zmęczenia (33%), wysypka (20%), świąd (18%), biegunka (16%) i nudności (14%). Objawy związane z autoagresją obejmują: autoimmunologiczne zapalenie płuc, endokrynopatie, zapalenie skóry, wątroby czy objawy neurotoksyczności. Postępowanie terapeutyczne polega przede wszystkim na jak najszybszym włączeniu kortykosteroidów [1, 8].

Niwolumab jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym koncentratem o stężeniu 10 mg/ml, pH ok. 6 i gęstości 1,016 g/ml. Dostępny jest w fiolkach po 4 ml (dawka 40 mg) oraz w fiolkach po 10 ml (dawka 100 mg). Jedną z wielu substancji pomocniczych zawartych w preparacie z niwolumabem jest polisorbata 80 [9]. Z tego powodu nie wolno wykonywać i podawać roztworów tego leku przy użyciu sprzętu, który zawiera w swoim składzie ftalany (estry i sole kwasu ftalowego, np. DEHP – ftalan bis-2-etyloheksylu). Nieotwartą fiolkę z niwolumabem, w celu ochrony przed światłem, należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Leku nie wolno zamrażać, ale należy przechowywać w lodówce w temp. od 2°C do 8°C. Producent dopuszcza odstępstwo od powyższych warunków – istnieje możliwość przechowania leku w nieotwartej fiołce w temperaturze pokojowej, tzn. do 25°C, do 48 godzin. Po pierwszym otwarciu fiołki, z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy jak najszybciej podać w infuzji lub rozcieńczyć i podać w infuzji. Po przygotowaniu infuzji, z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt również należy zużyć jak najszybciej. W przypadkach, gdy niwolumab nie jest podawany od razu po przygotowaniu, producent leku wykazał

chemiczną i fizyczną stabilność tego przeciwciała przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C i bez dostępu do światła oraz maksymalnie do 8 godzin w temperaturze od 20°C do 25°C z dostępem do światła. Ośmiogodzinny czas przetrzymywania leku w temperaturze pokojowej wlicza się do maksymalnego okresu 24 godzin. W zależności od dawki, jaką otrzymuje pacjent, czas wlewu niwolumabu wynosi 30 lub 60 minut, a czas ten musi być wliczony do ośmiogodzinnego okresu przechowywania leku w temperaturze pokojowej [9].

Pacjenci leczeni niwolumabem otrzymują płaskie, niezależne ani od masy ani od powierzchni ciała, dawki. Sztynne dawki niwolumabu wynoszą 240 mg lub 480 mg – to, którą z nich otrzymuje pacjent zależy od rodzaju choroby nowotworowej oraz częstotliwości, z jaką ten lek jest mu podawany. Dawkę 240 mg podaje się pacjentom co 2 tygodnie, a dawkę 480 mg co 4 tygodnie. W tabeli 1 przedstawiono dawkowanie, częstotliwość podawania oraz czas wlewu niwolumabu [9]. Gwiazdką (*) zaznaczono dawkowanie w tych nowotworach, których leczenie niwolumabem, na chwilę obecną, jest w Polsce refundowane.

Jeśli u pacjenta z czerniakiem lub rakiem nerkowokomórkowym jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 240 mg podawanych co 2 tygodnie na schemat 480 mg podawanych co 4 tygodnie, pierwszą dawkę 480 mg należy podać 2 tygodnie po podaniu ostatniej dawki 240 mg. Odwrotnie, jeśli u pacjenta jest konieczna zmiana schematu dawkowania z 480 mg podawanych co 4 tygodnie na schemat 240 mg podawanych co 2 tygodnie, pierwszą dawkę 240 mg należy podać 4 tygodnie po podaniu ostatniej dawki 480 mg [9].

Zmiana z 480 mg co 4 tyg. na 240 mg co 2 tyg.
– pierwszą dawkę 240 mg należy podać 4 tyg. po podaniu ostatniej dawki 480 mg

Zmiana z 240 mg co 2 tyg. na 480 mg co 4 tyg.
– pierwszą dawkę 480 mg należy podać 2 tyg. po podaniu ostatniej dawki 240 mg

Tabela 1. Dawkowanie, częstotliwość podawania oraz czas wlewu niwolumabu.

Table 1. Dosage, frequency of administration and infusion time of nivolumab.

Dawkowanie, częstotliwość podawania oraz czas wlewu niwolumabu	
Wskazanie	Zalecana dawka i czas infuzji
Czerniak	240 mg* co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg* co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Rak nerkowokomórkowy	240 mg* co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg* co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Niedrobnokomórkowy rak płuca	240 mg* co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Klasyczny chłoniak Hodgkina	240 mg* co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut
Rak urotelialny	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut

* dawkowanie obecnie refundowane w Polsce.

Przygotowanie wlewów z niwolumabem nie jest skomplikowane i zbytnio nie różni się od sposobów przygotowywania wlewów z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Jak każdy lek do podania parenteralnego, tak i ten należy przygotowywać w warunkach aseptycznych. Przed użyciem fiołki z lekiem, farmaceuta powinien dokonać wizualnej kontroli w celu sprawdzenia, czy lek nie zmienił zabarwienia oraz, czy nie zmętniał. Należy pamiętać, że przeciwciała to białka, dlatego też nie wolno wstrząsać ani fiołkami z koncentratem, ani też gotowymi roztworami do infuzji, gdyż grozi to zniszczeniem określonej przestrzennej struktury tych leków. Lek podawany jest nierozcieńczony lub w roztworze 0,9% chlorku sodu lub 5% glukozy. Wymagana objętość niwolumabu (w przypadku dawki 240 mg to 24 ml, a w przypadku dawki 480 mg to 48 ml), dodawana jest do jednego z tych płynów tak, aby **końcowe stężenie leku w roztworze do infuzji wynosiło od 1 do 10 mg/ml, a całkowita objętość roztworu nie przekraczała 160 ml**. Wyjątek stanowią pacjenci o wadze poniżej 40 kg – dla nich całkowita objętość tego roztworu nie może być większa niż **4 ml na kilogram masy ciała** [9]. Dla ułatwienia można przyjąć, że dla każdego pacjenta o masie ciała równej i większej 40 kg, każdy wlew z niwolumabem należy przygotować poprzez dostrzyknięcie 24 ml lub 48 ml tego leku do 100 ml soli fizjologicznej lub 5% glukozy. Wówczas mamy pewność, że nie zostanie przekroczona maksymalna końcowa objętość roztworu oraz, że stężenie niwolumabu będzie się mieściło w dopuszczalnym zakresie. W opisanym powyżej przypadku, odpowiednio dla dawki 240 mg objętość końcowa roztworu wyniesie 124 ml, a stężenie leku będzie wynosić ok. 1,9 mg/ml, a dla dawki 480 mg objętość końcowa roztworu wyniesie 148 ml, a stężenie leku będzie wynosić ok. 3,2 mg/ml. (w podanych

obliczeniach nie uwzględniono nadmiaru technologicznego w workach (butelkach) z płynami infuzyjnymi). Dla pacjentów ważących poniżej wspomnianych 40 kg przed przygotowaniem wlewu należy wykonać odpowiednie obliczenia. Przykładowo, dla pacjenta ważącego 35 kg i leczonego dawką 480 mg niwolumabu, końcowa objętość podanego roztworu nie może być większa niż 140 ml ($4 \times 35 = 140$ ml). Przed dodaniem 48 ml niwolumabu (480 mg) do 100 ml soli fizjologicznej (lub 5% glukozy) należy najpierw odciągnąć 8 ml tego płynu, a dopiero potem dodać lek. W ten sposób przygotowany roztwór będzie miał końcową objętość dokładnie 140 ml ($100 \text{ ml} - 8 \text{ ml} + 48 \text{ ml} = 140 \text{ ml}$), a stężenie niwolumabu wyniesie ok. 3,4 mg/ml.

W zależności od dawki czas infuzji powinien wynieść 30 minut (dla 240 mg) albo 60 minut (dla 480 mg) [9].

Do podawania należy używać zestawu do infuzji z wbudowanym jałowym i apirogennym filtrem o niskim stopniu wiązania białka. Średnica porów w filtrze powinna być od 0,2 µm do 1,2 µm. W celu jak największego zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów

leczonych tym lekiem, nie wolno niwolumabu podawać w tym samym czasie z innymi produktami leczniczymi ani też przy użyciu tego samego zestawu do infuzji. Po zakończonym wlewie przewód infuzyjny należy zawsze przepłukać roztworem 0,9% chlorku sodu lub 5% glukozy [9].

Otrzymano: 2019.06.07 · Zaakceptowano: 2019.06.26

Piśmiennictwo

1. Rutkowski P. (red).: Nowe terapie w czerniakach. Wyd. 1. Gdańsk. Via Medica 2016.
2. Salem M.L., El-Badawy A.S. Li Z.: Immunobiology and signaling pathways of cancer stem cell: implication for cancer therapy. *Cyto-technology* 2015, 67: 749–759.
3. Lafferty K.J., Andrus L., Prowse S.J.: Role of lymphokine and antigen in the control of specific T cell responses. *Immunol. Rev.* 1980, 51: 279–314.
4. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H.: PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Ann. Rev. Immunol.* 2008, 26: 677–704.
5. Rozali E.N., Hato S.V., Robinson B.W., Lake R.A., Lesterhuis W.J.: Programmed death ligand 2 in cancer-induced immune suppression. *Clin. Dev. Immunol.* 2012, 656340.
6. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T.: PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat. Immunol.* 2001, 2: 261–268.
7. Rutkowski P. (red).: Złośliwe nowotwory skóry. Wyd. 2. Gdańsk. Via Medica 2014.
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.03; June 14, 2010.
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego (1.02.2019 r.).