

# Anti PD-1 protitelesa: uporaba, delovanje, neželeni učinki

## Anti-PD-1 antibodies: use, action, side effects

### Ocvirk Janja

Korespondenca: prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.,  
Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana  
Email: jocvirk@onko-i.si  
Poslano/Received: 16.10.2017  
Sprejeto/Accepted: 30.10.2017

### IZVLEČEK

Protein programirane celične smrti 1:PD-1 (Programmed cell death protein 1) je transmembranski protein, ki je izražen na celicah T, B, NK ter monocitih in dendritičnih celicah. Vezava med PD-1 in njegovimi ligandi zavira tumorsko celično apoptozo, spodbuja izčrpanost T-celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv, kar posledično omogoča nemoteno rast in razvoj tumorskih celic.

Zaviralca receptorja PD-1, pembrolizumab in nivolumab, že uporabljamo v zdravljenju različnih vrst napredovalega raka, kot so: melanom, nedrobnocelični karcinom pljuč, Hodgkinov limfom in karcinom ledvic. Na zdravljenje odgovori zelo različno število bolnikov, kar je odvisno od indikacije in linije zdravljenja, to je od pri 18 do 80 odstotkih bolnikov. Posebnosti zdravljenja z imunoterapijo so zelo dolgotrajne remisije, pri posameznih bolnikih pa bomo morebiti upali govoriti celo o ozdravitvi.

Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, srbečica, izpuščaji, driska in slabost. Najresnejši neželeni učinki so imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Imunsko pogojeni neželeni učinki so kolitis, tiroiditis, pneumonitis, hepatitis in nefritis.

**Ključne besede: imunoterapija, anti-PD-1 protitelesa, nivolumab, pembrolizumab.**

### ABSTRACT

*Programmed cell death protein 1 (PD-1) is a transmembrane protein expressed in T, B, NK cells, monocytes, and dendritic cells. The binding of PD-1 to its ligands inhibits tumor cell apoptosis, stimulates T-cell depletion, and prevents active antitumor response, which consequently enables an uninhibited growth and development of tumor cells.*

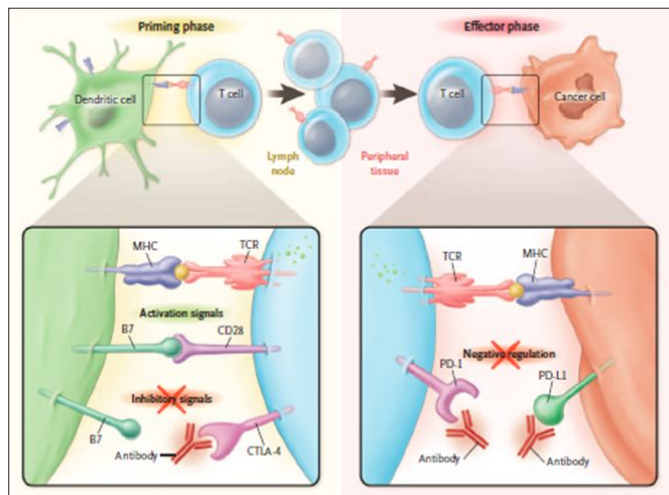
*PD-1 receptor inhibitors pembrolizumab and nivolumab are already used in the treatment of various types of advanced cancer, such as melanoma, non-small cell lung cancer, Hodgkin's lymphoma, and renal carcinoma. Depending on the indication and line of treatment, a different number of patients responds to the treatment successfully, ranging from 18 % to 80 % of patients. The particularities of treatment with immunotherapy include very long-lasting remissions and, in individual patients, we might even dare talk about cure.*

*The most common side effects are fatigue, pruritus, rash, diarrhea, and nausea. Among the most serious side effects are immune-related adverse reactions – including colitis, thyroiditis, pneumonitis, hepatitis, and nephritis – and severe infusion-related reactions.*

**Keywords: immunotherapy, anti-PD-1 antibodies, nivolumab, pembrolizumab.**

Protein programirane celične smrti 1:PD-1 (Programmed cell death protein 1) je transmembranski protein, ki je izražen na celicah T, B, NK ter monocitih in dendritičnih celicah. PD-1 deluje kot inhibitorna molekula, ki se veže na dva identificirana liganda: PD-L1 in PD-L2. PD-L1 je prisoten v različnih tkivih in celicah, vključno s tumorskimi celicami. Ekspresija PD-L2 je bolj izražena v hematopoetskih celicah. Izražanje teh dveh ligandov fiziološko regulirata interferon  $\gamma$  (PD-L1 in 2) in interferon  $\beta$  (PD-L2) (1).

Vezava med PD-1 in njegovimi ligandi zavira tumorsko celično apoptozo, spodbuja izčrpanost T-celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv, kar posledično omogoča nemoteno rast in razvoj tumorskih celic (1,2).



Slika 1: Vežava med PD-1 in njegovimi ligandi zavira tumorsko celično apoptozo, spodbuja izčrpanost T-celic in preprečuje aktiven antitumorski odziv. (2)

Preprečevanje vežave PD-1 / PD-L1 / 2 so prepoznali kot potencialni imunoterapevtski cilj, ki bi lahko omogočil povrnitev fiziološke vloge limfocitov oziroma bi telesu pomagal prepoznati tumorske celice kot tujke (2).

V Evropi sta dva zaviralca receptorja PD-1 (pembrolizumab in nivolumab) že dobila dovoljenje za promet, za zaviralec liganda PD-L1 atezolizumab pa se pričakuje kmalu (3). V ZDA je, poleg atezolizumaba, v uporabi še zaviralec liganda PD-L1 – darvalumab (4). V Sloveniji sta na listi zdravil ZZZS že pembrolizumab in nivolumab, onkologi pa jih lahko, tudi kot prvo zdravljenje, predpišemo za zdravljenje neoperabilnega lokalno napredovalga ali metastatskega melanoma. Obe zdravili lahko predpišemo za zdravljenje napredovalga nedrobnoceličnega karcinoma pljuč po progresu, po predhodnem zdravljenju. Pembrolizumab lahko uporabimo kot prvo sistemsko zdravljenje bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, če imajo tumor z izraženo liganda PD-L1 50 odstotkov ali več. Obe zdravili je možno uporabiti tudi za zdravljenje bolnikov s Hodgkinovim limfomom po neuspešni presaditvi krvotvornih matičnih celic oziroma, če ta ni možna ter pri bolnikih s karcinomom ledvic, ko pride do progresu po standardnem zdravljenju (5).

Klinične raziskave, ki so do zdaj zaključene, so podprle uporabo zaviralcev poti PD-1 / PD-L1 pri zdravljenju metastatskega melanoma, nedrobnoceličnega raka pljuč, Hodgkinovega limfoma, karcinoma glave in vratu, karcinoma ledvic ter uroteljalnega karcinoma. Glede na raven dokazov strokovne smernice pri nekaterih bolnikih priporočajo uporabo teh zdravil že v prvi liniji zdravljenja, pri nekaterih pa šele ob progresu na standardno zdravljenje (6,7).

Na zdravljenje odgovori zelo različno število bolnikov, kar je odvisno od indikacije in linije zdravljenja in je od 18- do 19-odstotno pri predhodno zdravljenih bolnikih z nedrobnoceličnim rakom pljuč in do 80 odstotno pri bolnikih s Hodgkinovim limfomom (8, 9, 10, 11, 12).

Posebnosti zdravljenja z imunoterapijo so zelo dolgotrajne remisije, pri posameznih bolnikih pa bomo morebiti upali govoriti celo o ozdravitvi. Na letošnjem kongresu Ameriškega združenja za raziskave raka (AACR) so objavili podatke o petletnem spremljanju 107 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so v študiji faze I prejeli nivolumab. Po petih letih jih je še

34 odstotkov živih (13). Po štirih letih spremljanja 655 bolnikov z metastatskim melanomom, ki so prejeli pembrolizumab v raziskavi faze I, so letos na kongresu Evropskega združenja za dermatoonkologijo (EADO) poročali, da je 37 odstotkov bolnikov še živih, v skupini, ki je to zdravilo prejela kot prvo sistemsko zdravljenje metastatske bolezni, pa je živih 42 odstotkov bolnikov (14). Pri metastatskem melanomu zdaj lahko pričakujemo, da bodo bolniki v povprečju živeli dve leti, če zaviralce poti PD-1/ PD-L1 prejmejo kot prvo zdravljenje, pa tudi veliko dlje (15).

Pri bolnikih, ki odgovorijo na zdravljenje, mediana trajanja odgovora na zdravljenje še ni bila dosežena (13, 14, 15).

Pri metastatskem oziroma neoperabilnem lokalno napredovalnem nedrobnoceličnem karcinomom pljuč je spremljanje bolnikov v študijah nekoliko krajše. Sodeč po doslej objavljenih rezultatih kliničnih raziskav je možno pričakovati, da bo od 50 do 70 odstotkov bolnikov z razsejano obliko nedrobnoceličnega karcinoma pljuč živih po enem letu, polovica zdravljenih pa bo tudi brez progressa bolezni (8, 9, 10, 16).

Zaenkrat bolnike, ne glede na indikacijo, zdravimo do progressa bolezni oziroma pojava nesprejemljive toksičnosti, čeprav je zmeraj več vprašanj, ali je to res potrebno, glede na mehanizem delovanja zdravil. Objavljeni so bili rezultati spremljanja manjšega števila bolnikov z metastatskim melanomom, pri katerih ni bilo več znakov bolezni in je bilo zdravljenje s pembrolizumabom prekinjeno. Po enem letu je bilo več kot 90 odstotkov bolnikov brez progressa bolezni (14). Podobno so ugotovili tudi pri skupini 104 bolnikov, ki so v študiji Keynote 006 zaključili po protokolu predvideno zdravljenje s pembrolizumabom. Več kot 98 odstotkov jih je bilo še naprej brez znakov bolezni, tudi eno leto po prekinitvi zdravljenja (15). Pred kratkim so na kongresu Evropskega združenja internistov onkologov (ESMO) objavili rezultate raziskave CheckMate 153, v kateri so bolnike z metastatskim nedrobnoceličnim karcinomom pljuč, po enoletnem zdravljenju s nivolumabom, randomizirali v skupino, ki je to zdravljenje nadaljevala in skupino, ki je z aktivnim zdravljenjem zaključila. Ugotovili so, da je bilo tveganje za smrt v skupini, ki je nadaljevala z zdravljenjem, za 37 odstotkov manjše, kot če je bilo zdravljenje prekinjeno (17).

Za imunoterapijo je značilen dolgotrajen odgovor na zdravljenje, ne glede na indikacijo. Zdravljenje se nadaljuje do progressa bolezni ali nesprejemljive toksičnosti na dva ali tri tedne, odvisno od predpisane zdravila.

Poteka več kot 1000 kliničnih raziskav na več kot trideset različnih vrstah tumorjev, z zdravili, ki že imajo dovoljenje za promet ali pa tega še nimajo (18). Ob dejstvu, da je odgovor na zdravljenje zelo dolgotrajen, je možno pričakovati, da bo, v klinični praksi, zmeraj več onkoloških bolnikov prihajalo na posvete in preglede k zdravnikom specialistom različnih strok zaradi težav, ki ne bodo v povezavi z onkološko boleznijo, zato menimo, da je poznavanje imunoterapije in njenih neželenih učinkov pomembno.

Zaviralci poti PD-1/PD-L1 so v študijah povzročali neželene učinke pri velikem številu bolnikov (40 do 90 %), vendar so bili ti po stopnji izražnosti stopnje 1 ali 2 in niso zahtevali nobenih ukrepov. Slaba petina bolnikov pa ima lahko neželene učinke stopnje 3 ali 4, kar najbolj pogosto zahteva le začasno prekinitve zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost, srbečica, izpuščaji, driska in slabost. Najresnejši neželeni učinki so imunsko pogojeni neželeni učinki in hude, z infuzijo povezane reakcije. Imunsko pogojeni neželeni učinki pri onkoloških bolnikih nismo navajeni, zato je zelo pomembno, da smo z njimi seznanjeni, ker jih je največkrat, ne glede na stopnjo, možno urediti in nadaljevati z zdravljenjem maligne bolezni (6,7).

Ob pojavu simptomov, kot so bolečine v trebuhu, krči, driska ali zaprtost oziroma simptomov, podobnih kolitisu ali ileusu, je treba pomisliti na imunsko pogojene neželene učinke zdravljenja maligne bolezni z imunoterapijo. Enako velja pomisliti na to tudi ob pojavu izpuščajev, srbečice, hipopigmentacije na koži, slabosti ali bruhanja, zlatenice ali samo spremenjenih laboratorijskih izvidov, kot tudi takrat, ko ima bolnik težave z dihanjem ali kašlja.

Spremembe vedenja, glavoboli, slabost, vrtoglavice in pospešeno bitje srca so tudi lahko znaki imunsko pogojenih neželenih učinkov. Najbolj pogosto opisan neželeni učinek zdravljenja z zaviralci PD-1/PD-L1 je hipotireoza, katere predhodnica je običajno simptomatska ali asimptomatska hipertireoza (6,7).

V SPC so navedena natančna navodila, kako ravnati v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov (6).

Tabela 1: Ukrepi ob imunsko pogojenih neželenih učinkih (6)

Neželeni učinek	Izrazitost	Prilagoditev zdravljenja
Pnevmonitis	2. stopnja	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.*
	3. ali 4. stopnja ali ponovni pnevmonitis 2. stopnje.	Trajno ukinite.
Kolitis	2. ali 3. stopnja.	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.*
	4. stopnja ali ponovni kolitis 3. stopnje.	Trajno ukinite.
Nefritis	2. stopnja s kreatininom > 1,5- do ≤ 3-krat nad zgornjo normalno mejo (ZNM).	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.
	≥ 3. stopnja s kreatininom > 3-krat nad ZNM.	Trajno ukinite.
Endokrinopatije	Simptomatski hipofizitis, sladkorna bolezen tipa 1, povezana z > 3. stopnjo hiperglikemije (glukoza > 250 mg/dl ali > 13,9 mmol/l) ali s ketoacidozo hipertiroidizem 3. stopnje.	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.* Pri bolnikih z endokrinopatijo 3. ali 4. stopnje, ki se izboljša na 2. ali nižjo stopnjo in se uredi z nadomeščanjem hormonov, se po predhodnem postopnem zmanjševanju odmerka kortikosteroida (če je potrebno) lahko razmisli o nadaljevanju uporabe pembrolizumaba, če je to indicirano. V nasprotnem primeru je treba zdravljenje ukiniti. Hipotiroidizem je mogoče urejati z nadomestnim zdravljenjem brez prekinitve osnovnega zdravljenja.
Hepatitis	2. stopnja z aspartat-aminotransferazo (AST) ali alanin-aminotransferazo (ALT) > 3- do 5-krat nad ZNM, ali s celokupnim bilirubinom > 1,5- do 3-krat nad ZNM .	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.
	≥ 3. stopnja z AST ali ALT > 5-krat nad ZNM ali celokupni bilirubin > 3-krat nad ZNM.	Trajno ukinite.
	V primeru metastaz v jetrih z zvišanjem AST ali ALT 2. Stopnje glede na izhodišče, hepatitisa z zvišano AST ali ALT ≥ 50 %, kar traja ≥ 1 teden.	Trajno ukinite.
Kožne reakcije	3. stopnja ali v primeru suma na Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) ali toksično epidermalno nekrolizo (TEN).	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.*
	4. stopnja ali potrjen SJS ali TEN.	Trajno ukinite.
Drugi imunsko pogojeni NUZ	Glede na izrazitost in tip neželenega učinka (2. stopnja ali 3. stopnja), miokarditis 3. ali 4. stopnje 4. stopnje ali ponovljen 3. stopnje.	Zadržite, dokler se neželeni učinki ne zmanjšajo na stopnjo 0 do 1.* Trajno ukinite. Trajno ukinite.
Z infuzijo povezane reakcije	3. ali 4. stopnja	Trajno ukinite.

Če se z zdravljenjem povezani toksični učinek v 12 tednih po zadnjem odmerku zdravila ne zmanjša na stopnjo 0 do 1, ali če odmerjanja kortikosteroidov v 12 tednih ni mogoče zmanjšati na  $\leq 10$  mg prednizona ali ekvivalenta na dan, je treba zdravljenje z imunoterapijo trajno ukiniti.

Vsi bolniki, zdravljeni z imunoterapijo, morajo prejeti knjižico z osnovnimi informacijami za osebnega zdravnika, kot tudi osnovne informacije o zdravlilu (6,7).

#### LITERATURA:

1. Henick BS, Herbst Rs and Goldberg SB. The PD-1 pathway as a therapeutic target to overcome immune escape mechanisms in cancer, *Expert Opin.Targets* (2014) 18(12): 1407–1420.
2. Ribas A, Tumor immunotherapy directed at PD-1. *NEJM* (2012); 366: 2517–9.
3. [Http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home\\_Page.jsp&mid](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid) (10. 9. 2017).
4. [Https://www.fda.gov/default.htm](https://www.fda.gov/default.htm) (10. 9. 2017).
5. CBZ. [Http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\\$searchForm?SearchView](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/$searchForm?SearchView) (10. 9. 2017).
6. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) (10. 9. 2017).
7. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Opdivo, [http://www.ema.europa.eu/docs/sl\\_SI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf) (10. 9. 2017).
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Kohlhäufel M, Arrieta O, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1627–39.
9. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373: 123–35.
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010) a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1540–50.
11. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with Nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 311–319.
12. Chen R et al. Phase II Study of the Efficacy and Saety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic hodgkin Lymphoma (Keynote 087) *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1; 35(19): 2125–2132.
13. Hodi S. Durable, long-term survival in previously treated patients with advanced melanoma (MEL) who received nivolumab (NIVO) monotherapy in a phase I trial, predstavitev na kongresu AACR, april 2016.
14. Robert C. Long -Term Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Treated with Pembrolizumab: 4-year Overall Survival Results From Keynote, predstavitev na kongresu EADO, junij 2017.
15. Robert C et al. Long-Term Outcomes in Patients with Ipilimumab-naive Advanced Melanoma in the Phase 3 Keynote 006 Study Who completed Pembrolizumab Treatment, predstavitev na kongresu ASCO, junij 2017.
16. Reck M et al. Pembrolizumab Versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10; 375(19): 1823–1833.
17. Spigel DR. Randomized results of fixed duration (1-YR) vs continuous nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer, predstavitev na kongresu ESMO, september, 2017.
18. [Https://clinicaltrials.gov/ct2/home](https://clinicaltrials.gov/ct2/home) (10. 9. 2017).