

## ОБЗОР REVIEW

### ПРЕГЛЕД НА ИМУНОТЕРАПИЯТА ПРИ РАК: ИМУННИ ЧЕКПОЙНТ ИНХИБИТОРИ

*Мая Радева-Илиева*

*Катедра по фармакология, токсикология и фармакотерапия, Факултет по фармация,  
Медицински университет – Варна*

### A REVIEW OF CANCER IMMUNOTHERAPY: IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS

*Maya Radeva-Ilieva*

*Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,  
Medical University of Varna*

#### РЕЗЮМЕ

Имуноterapiaта представлява метод за лечение на малигнени заболявания, който има за цел да стимулира имунната система на организма и по този начин да унищожи туморните клетки. За целта се прилагат основно имунни чекпойнт инхибитори. Това са лекарства, които нарушават коинхибиторните сигнални пътища в Т-лимфоцитите и стимулират антитуморните имунни отговори. Най-честите таргети за имунните чекпойнт инхибитори са рецептор за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), лиганд за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-L1) и цитотоксична Т-лимфоцит-асоциирана молекула-4 (CTLA-4). PD-1/PD-L1 инхибиторите и CTLA-4 инхибиторите намират широко приложение при различни видове рак, например меланом, недребноклетъчен белодробен карцином, колоректален карцином, езофагеален карцином, уротелен карцином и други. В сравнение с другите подходи при лечението на рак - като химиотерапия и лъчетерапия, имуноterapiaта показва подобряване на качеството на живот и преживяемостта на пациентите и обикновено се понася по-добре. В заключение - въпреки бурното развитие на имуноterapiaта с имунни чекпойнт инхибитори през последните години, са необходими допълнителни клинични проучвания за подобряване на безопасността и ефикасността на PD-1/PD-L1 и/или CTLA-4 инхибиторите при самостоятелно и комбинирано приложение.

**Ключови думи:** рак, имунни чекпойнт инхибитори, имуноterapia, PD-1/PD-L1, CTLA-4

#### ABSTRACT

Immunotherapy is a method of treating malignant diseases that aims to stimulate the immune system to destroy tumor cells. For this purpose, immune checkpoint inhibitors are mainly used. These drugs block co-inhibitory signaling pathways in T-cells and thus induce antitumor immune responses. The most common targets for immune checkpoint inhibitors are programmed cell death receptor-1 (PD-1), programmed death ligand-1 (PD-L1), and cytotoxic T-lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4). PD-1/PD-L1 inhibitors and CTLA-4 inhibitors are widely used in the treatment of various types of cancer, for instance, melanoma, non-small cell lung cancer, colorectal carcinoma, esophageal carcinoma, urothelial carcinoma, and others. In comparison to other approaches to cancer treatment such as chemotherapy and radiotherapy, immunotherapy has been shown to improve patients' quality of life and survival and is generally better tolerated. In conclusion, while immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has seen rapid development in recent years, further clinical studies are necessary to enhance the safety and efficacy of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 inhibitors, whether administered alone or in combination.

**Keywords:** cancer, immune checkpoint inhibitors, immunotherapy, PD-1/PD-L1, CTLA-4

## ВЪВЕДЕНИЕ

Имуноterapiaта представлява сравнително нов подход при лечението на малигнени заболявания, който има за цел да повиши или възстанови естествените защитни сили на организма и по този начин да унищожи туморните клетки. За разлика от химиотерапията, при която се прилагат цитотоксични субстанции за елиминиране на раковите клетки, имуноterapiaта използва имунната система на гостоприемника (1,2). Още в края на XIX в. са направени първите опити за използване на имунната система в борбата срещу раковите заболявания. В продължение на много години обаче не е бил ясен механизмът, чрез който имунната система потиска туморното развитие. Бурното развитие на имуноterapiaта започва едва когато се натрупват повече знания за процеса на имуноен надзор, който обуславя разграничаването на чуждите клетки от собствените и по този начин имунната система може да разпознава и унищожава раковите клетки или да нарушава техните функции (3). Установено е, че клетките на вродената и придобитата имунна система допринасят за модулиране на туморната прогресия. Вродените имунни клетки като клетки естествени убийци (NK клетки), неутрофили, еозинофили, базофили, фагоцити, макрофаги, моноцити и др. могат директно да убият туморните клетки или да предизвикат адаптивен (придобит) имуноен отговор. Към клетките на придобитата имунна система се отнасят В- и Т-лимфоцитите, като В-лимфоцитите имат основна роля за развитие на хуморален имунитет, а Т-лимфоцитите участват в клетъчно-медираните имунни реакции (1). Като цяло придобитата имунна система играе по-важна роля за реализиране на имунния отговор към раковите клетки поради способността да атакува специфични чужди клетки (2). В допълнение откритието на Т-клетъчни имунни контролни точки (чекпойнт) като цитотоксична Т-лимфоцит-асоциирана молекула-4 (CTLA-4) и рецептор за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1) и последващият напредък в имуноонкологията са причина за връчване на Нобелова награда за физиология или медицина на д-р Джеймс Алисън и д-р Тасуку Хондзо през 2018 г. (3).

Съществуват няколко основни типа имуноterapia, които се прилагат при лечението на ракови заболявания. Това са: терапия с онколитичен вирус, ваксина срещу рак, терапия с цитокини, адаптивен клетъчен трансфер и терапия с имунни чекпойнт инхибитори. В днешно време имунните чекпойнт инхибитори са една от най-важните групи лекарства, използвани за имуноterapia при рак. Те пред-

ставяват нов клас моноклонални антитела и са показани за лечение на различни тумори. В сравнение с другите подходи при лечението на рак - като химиотерапия, лъчетерапия и хирургична операция, имуноterapiaта показва подобряване на качеството на живот и преживяемостта на пациентите (1,3). Освен това имуноterapiaта обикновено се понася по-добре в сравнение с химиотерапията (4). Поради това продължават да се провеждат многобройни предклинични и клинични изпитвания, които имат за цел да оценят потенциала на различни чекпойнт модулатори да променят хода на раковите заболявания (1,3).

## ЦЕЛ

Целта на настоящия обзор е да се анализира и обобщи наличната научна информация за имунните чекпойнт инхибитори, използвани в терапията на ракови заболявания.

## Методология

За постигане на целта е извършен задълбочен преглед на научната литература в световноизвестни бази данни като Scopus, Web of Science, PubMed и Google Scholar, както и на достъпната документация в сайтовете на Световната здравна организация (СЗО), Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) и Агенцията по храни и лекарства (FDA). Подбраните литературни източници са публикувани през последните няколко години.

## РЕЗУЛТАТИ

### *Класификация и представители*

Съгласно анатоמו-терапевтичната химична (АТХ) класификация имунните чекпойнт инхибитори се отнасят към антинеопластичните агенти (АТХ код: L01) и по-специално към моноклоналните антитела и конюгатите антитяло-лекарство (АТХ код: L01F). Представителите са посочени в табл. 1 с техните международни непатентни наименования (INNs) (5).

Препаратите tislelizumab, toripalimab, sintilimab, camrelizumab, zimberelimab и envafolimab са създадени и разрешени за употреба в Китай, а prolgolimab е първият PD-1 инхибитор, разрешен за употреба в Русия. Към настоящия момент тези медикаменти не са получили разрешение за употреба от ЕМА и FDA (7). Някои от тях (tislelizumab, toripalimab, sintilimab, camrelizumab и envafolimab) са получили обозначение като лекарство сирак от FDA за лечение на ре-

Таблица 1. Представители на имунните чекпойнт инхибитори (5-7)

АТС код	Наименование (INN)
L01FF01	nivolumab
L01FF02	pembrolizumab
L01FF03	durvalumab
L01FF04	avelumab
L01FF05	atezolizumab
L01FF06	cemiplimab
L01FF07	dostarlimab
L01FF08	prolgolimab
L01FF09	tislelizumab
L01FF10	retifanlimab
L01FX04	ipilimumab
L01FX20	tremelimumab
L01XY03	nivolumab/relatlimab
L01FF13 (от 2024 г.)	toripalimab
	sintilimab
	camrelizumab
	zimberelimab
	envafolimab

дица тумори (8). ЕМА е дала обозначение като лекарство сирак на tislelizumab, toripalimab, sintilimab и retifanlimab (9). В допълнение на 20 юли 2023 г. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба към ЕМА е приел положително становище, препоръчвайки издаване на разрешение за употреба на лекарствения продукт Tevimbra® (INN: tislelizumab), предназначен за лечение на плоскоклетъчен карцином на хранопровода (10). Към днешна дата се провеждат множество клинични изпитвания, които имат за цел да оценят ефективността и безопасността на имунните чекпойнт инхибитори при различни малигнени заболявания, приложени самостоятелно или в комбинация с други противотуморни средства.

#### Фармакодинамика

Имунната система защитава организма от различни патогени, включително от развитие на първични тумори, като този процес е известен като имунен надзор и е строго регулиран от имунни контролни точки. Те представляват рецептори по повърхността на имунните клетки, които са част от коинхибиторни сигнални пътища и могат да регулират имунните отговори, с цел поддържане на имунната толерантност. По този начин се предотвратява свръхактивирането на имунната система и атакуването на собствените клетки на организма. Имунни-

те контролни точки обаче понякога се използват от туморите за потискане на имунните отговори и осигуряване на туморния растеж и развитие. Имунните чекпойнт инхибитори са лекарства, които нарушават коинхибиторните сигнални пътища и стимулират антитуморните имунни отговори, с цел да бъдат елиминирани раковите клетки (1,3,11).

Най-честите таргети за имунните чекпойнт инхибитори са рецептор за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), лиганд за програмирана клетъчна смърт-1 (PD-L1) и цитотоксична Т-лимфоцит-асоциирана молекула-4 (CTLA-4) (1). PD-1 рецепторите са локализирани основно по повърхността на активираните Т-лимфоцити, но се откриват и по мембраната на В-лимфоцити, НК клетки и др. Ендогенните лиганди за тези рецептори са PD-L1 и PD-L2, които след активиране на рецептора водят до потискане на активирането и пролиферацията на Т-клетките, както и производството на цитокини (12). Активираните Т-клетки експресират високи нива на PD-1 и освен това стимулират освобождаването на цитокини като интерферон гама (IFN- $\gamma$ ), интерлевкини (ILs) и тумор некротизиращ фактор- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), които индуцират експресията на PD-L1 в локалните тъкани. Свързването на лиганда PD-L1 с рецептора PD-1 предизвиква фосфорилиране на структурните мотиви ITIMs и ITSMs във вътреклетъчния домейн на PD-1, което води до стимулиране на фосфатаза SHP-2, която инхибира PI3K/AKT и Ras/MAPK/ERK сигнални пътища, както и антиапоптозния протеин Bcl-xL. Това води до стимулиране на апоптозата на Т-лимфоцита. По този начин повишената експресия на PD-L1 предотвратява прекомерното активиране и пролиферация на Т-клетките и поддържа имунната толерантност към собствените антигени (13). Установено е, че някои тумори (стомашно-чревни, хематологични, меланом, рак на белия дроб, рак на гърдата и др.) също експресират PD-L1 и по този начин избягват имунната система на гостоприемника чрез потискане на Т-клетъчната активност. Следователно прекъсването на взаимодействието между лиганда PD-L1 и рецептора PD-1 повишава имунния отговор на Т-лимфоцитите и реализира антитуморна активност (14,15).

Във връзка с това са създадени PD-1 инхибиторите и PD-L1 инхибиторите. PD-1 инхибиторите представляват моноклонални антитела, насочени срещу PD-1 рецептора, които го блокират и предотвратяват свързването на рецептора с лиганда PD-L1. Аналогично PD-L1 инхибиторите също представляват моноклонални антитела, които обаче се свързват с PD-L1 протеина и по този начин предо-

твратяват взаимодействието между PD-1 и PD-L1 (16).

CTLA-4 представлява рецептор, имунна контролна точка, която подобно на PD-1 модулира имунните отговори. CTLA-4 също се експресира основно по повърхността на активираните Т-лимфоцити. Този протеин е хомоложен на протеина CD28 (cluster of differentiation 28), ко-стимулиращ протеин на Т-клетките. CTLA-4 и CD28 се свързват с едни и същи лиганди - протеините CD80 (известен още като B7-1) и CD86 (или B7-2), експресирани по антиген-представящите клетки. CD80 и CD86 имат по-голям афинитет за свързване с CTLA-4. Рецепторите CTLA-4 и CD28 имат противоположни ефекти - CTLA-4 инхибира активирането и пролиферацията на Т-клетките, докато CD28 има стимулиращ ефект. CTLA-4 инхибиторите блокират свързването на CTLA-4 с CD80 и CD86, което води до възстановяване на функцията на Т-лимфоцитите чрез потискане на PI3K/АКТ сигналния път, подобно на PD-1/PD-L1 инхибиторите (7,16,17). Механизмът на действие на разрешените за употреба имунни чекпойнт инхибитори е показан в табл. 2. В допълнение към днешна дата се проучват множество агонистични и антагонистични модулатори на редица имунни контролни точки (напр. LAG-3, TIM-3, CD-70, CD-27, B7-H3 и други) (3).

рането на LAG-3 възстановява Т-клетъчния имунен отговор. Комбинираното приложение на nivolumab и relatlimab показва предимства пред самостоятелното приложение на nivolumab при пациенти с метастатичен или неоперабилен меланом (25).

#### **Показания за приложение**

Имунните чекпойнт инхибитори се прилагат в терапията на редица напреднали, рецидивиращи или метастатични солидни и хематологични тумори, като показват значителен противотуморен ефект при някои пациенти. Повечето препарати могат да се прилагат самостоятелно или в комбинация с други противотуморни лекарства. При монотерапия с имунни чекпойнт инхибитори обаче в голям процент от случаите се наблюдава слаб отговор поради първична или придобита резистентност. Това е основен проблем на фармакотерапията и непрекъснато се търсят варианти за неговото разрешаване. Установено е, че комбинираната терапия с PD-1/PD-L1 инхибитор и химиотерапия, таргетна терапия, лъчетерапия, други имунни чекпойнт инхибитори или други средства показва по-добър отговор към лечението (7,18). В допълнение CTLA-4 инхибиторите рядко се използват самостоятелно в практиката. Например ipilimumab обикновено се използва в комбинация с nivolumab, при което се наблюдава значително по-добър противотуморен ефект откол-

Таблица 2. Механизъм на действие и структура на имунните чекпойнт инхибитори (7, 17-24)

<b>PD-1 инхибитори</b>	<b>PD-L1 инхибитори</b>	<b>CTLA-4 инхибитори</b>
nivolumab (IgG4 mAb) pembrolizumab (IgG4 mAb) cemiplimab (IgG4 mAb) dostarlimab (IgG4 mAb) prolgolimab (IgG1 mAb) tislezumab (IgG4 mAb) retifanlimab (IgG4 mAb) toripalimab (IgG4 mAb) sintilimab (IgG4 mAb) camrelizumab (IgG4 mAb) zimberelimab (IgG4 mAb)	durvalumab (IgG1 mAb) avelumab (IgG1 mAb) atezolizumab (IgG4 mAb) envafolimab (IgG1 mAb)	ipilimumab (IgG1 mAb) tremelimumab (IgG2 mAb)

mAb – моноклонално антитяло

През 2022 г. е одобрена комбинацията nivolumab/relatlimab за лечение на напреднал меланом. Лекарственото вещество relatlimab е първото човешко моноклонално антитяло, което блокира имунната контролна точка лимфоцит-активиращ ген-3 (lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3)). Представлява рецептор, разположен по повърхността на имунни клетки, включително Т-лимфоцити и регулира пролиферацията и функциите на Т-клетките. Блоки-

кото при монотерапия, с който и да е от препаратите. Освен това редица проучвания изследват ефекта на комбинацията от tremelimumab и durvalumab при различни тумори (7). Множеството изследвания при монотерапия или комбинирано приложение на имунни чекпойнт инхибитори показват, че подходящият подбор на пациенти е от изключително важно значение. Одобрените индикации за приложение на лекарствата от тази група са представени в табл. 3.

Таблица 3. Одобрени индикации за приложение на имунните чекпойнт инхибитори

Наименование (INN)	Индикации
nivolumab	<b>Самостоятелно</b> - меланом; недребноклетъчен белодробен карцином (НДКБК); бъбречноклетъчен карцином; класически Ходжкинов лимфом (ХЛ); сквамозноклетъчен карцином на главата и шията; уротелен карцином; езофагеален плоскоклетъчен карцином; адвантно лечение на карцином на хранопровода или гастроезофагеалния преход; <b>В комбинация с ipilimumab</b> - меланом; НДКБК; бъбречноклетъчен карцином; колоректален карцином (КРК); езофагеален плоскоклетъчен карцином; малигнен плеврален мезотелиом; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - езофагеален плоскоклетъчен карцином; НДКБК; бъбречноклетъчен карцином; аденокарцином на стомаха, гастроезофагеалния преход или хранопровода (25)
pembrolizumab	<b>Самостоятелно</b> - меланом; НДКБК; класически ХЛ; уротелен карцином; сквамозноклетъчен карцином на главата и шията; бъбречноклетъчен карцином; КРК; ендометриален карцином; рак на стомаха, тънките черва или жлъчката; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - НДКБК; бъбречноклетъчен карцином; езофагеален карцином; тройно негативен рак на гърдата; ендометриален карцином; рак на маточната шийка (26)
durvalumab	<b>Самостоятелно</b> - НДКБК; <b>В комбинация с tremelimumab</b> - НДКБК; хепатоцелуларен карцином; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - НДКБК; дребноклетъчен белодробен карцином (ДКБК); рак на жлъчните пътища (27)
avelumab	<b>Самостоятелно</b> - Меркел-клетъчен карцином; уротелен карцином; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - бъбречноклетъчен карцином (28)
atezolizumab	<b>Самостоятелно</b> - уротелен карцином; НДКБК; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - НДКБК; ДКБК; тройно негативен рак на гърдата; хепатоцелуларен карцином (29)
cemiplimab	<b>Самостоятелно</b> - плоскоклетъчен карцином на кожата; базалноклетъчен карцином; НДКБК; рак на маточната шийка; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - НДКБК (30)
dostarlimab	<b>Самостоятелно</b> - ендометриален карцином (18)
prolgolimab	Меланом (7)
tislelizumab	НДКБК; ХЛ; уротелен карцином (7)
retifanlimab	Меркел-клетъчен карцином (19)
ipilimumab	<b>Самостоятелно</b> - меланом; <b>В комбинация с nivolumab</b> - меланом; бъбречноклетъчен карцином; НДКБК; малигнен плеврален мезотелиом; КРК; езофагеален плоскоклетъчен карцином; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - НДКБК (31)
tremelimumab	<b>В комбинация с durvalumab</b> - НДКБК; хепатоцелуларен карцином; <b>В комбинация с химиотерапия и/или таргетна терапия</b> - НДКБК (32,33)
nivolumab/relatlimab	Меланом (34)
toripalimab	Напреднал назофарингеален карцином; метастатичен меланом; метастатичен уротелиален карцином (17)
sintilimab	НДКБК; класически ХЛ; хепатоцелуларен карцином (7,11)
camrelizumab	НДКБК; класически ХЛ; рак на главата и шията; хепатоцелуларен карцином; езофагеален карцином (7)
zimberelimab	Класически ХЛ (7)
envafolimab	Солидни тумори с дефицит на възстановяване на несъответствие на ДНК (dMMR) или с висока микросателитна нестабилност (MSI-H) (35)

**Фармакокинетика**

Одобрените за употреба имунни чекпойнт инхибитори представляват хуманизирани или изцяло

човешки моноклонални антители и показват сходна фармакокинетика (ФК) с други моноклонални антители (37,38). Те имат голямо молекулно тегло, което

е причина за трудно преминаване през клетъчната мембрана. Поради това моноклоналните антитела не се прилагат перорално, а парентерално, при което се разпределят предимно в съдовия компартмент и обикновено имат малък обем на разпределение. Всички представители от групата се прилагат чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 2, 3 или 4 седмици, с изключение на envafohimab, който е разработен за подкожно приложение веднъж седмично (24,36). Освен това имунните чекпойнт инхибитори имат дълъг плазмен полуживот и клирънс, медиран от таргетния рецептор. Моноклоналните антитела се разграждат до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболитни пътища, характерни за ендогенните имуноглобулини. Съпътстващите леки до умерени бъбречни и/или чернодробни заболявания не оказват съществено влияние върху ФК на имунните чекпойнт инхибитори (37,39). Тъй като моноклоналните антитела не се метаболизират от CYP450 изоензимите, не се очакват лекарствени взаимодействия при едновременно приложение на чекпойнт инхибитори и лекарства, метаболизирани от цитохромите. Възможно е да настъпи фармакодинамично взаимодействие с кортикостероиди за системно приложение или други имunosупресори, ако се приемат преди започване на терапията с имунни чекпойнт инхибитори. Въпреки това системни кортикостероиди или други имunosупресори могат да се използват след започване на имунотерапията за лечение на съпътстващи нежелани реакции (19, 20, 26-35).

### Нежелани лекарствени реакции (НЛР)

Активирането на имунната система е от съществено значение за потискане на туморния растеж и развитие, но същевременно се свързва с по-висок риск за развитие на автоимунни заболявания. Основните НЛР при имунотерапия са свързани с механизма на действие и последващ възпалителен отговор срещу здрави тъкани на организма, т. нар. имуномедирирани нежелани реакции. Прогнозирането, диагностиката и лечението на тези автоимунни реакции представлява предизвикателство за медицинските специалисти (3). Целта на имунотерапията е да се поддържа баланс, при който имунната система елиминира раковите клетки, но без да предизвиква неконтролирани автоимунни възпалителни реакции, които са основен лимитиращ фактор за терапията (2). Проучванията показват, че PD-1/PD-L1 инхибиторите са по-селективни, имат по-малко странични ефекти и са по-безопасни за приложение в сравнение с CTLA-4 инхибиторите (18). В допълнение честотата на имуномедирирани НЛР е по-висока при комбинирано приложение на PD-1 и CTLA-4 инхибитори. Най-честите НЛР, които могат да доведат до фатален край след лечение с имунни чекпойнт инхибитори, са колит, миокардит, пневмонит, хепатит (40). Най-честите докладвани НЛР, съпътстващи имунотерапията, са посочени в табл. 4.

### Разрешени за употреба имунни чекпойнт инхибитори в България

Съгласно регистрите на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) няколко медикамента от групата на имунните чекпойнт инхибитори са разрешени за употреба в България по централизирана

Табл. 4. Основни НЛР на имунните чекпойнт инхибитори (38,39,40)

Орган/Система	Токсичност
Кожа	Обрив, реакции на свръхчувствителност, вителиго, дерматомиозит, включително тежки кожни реакции като синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) и др.
Ендокринна система	Хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, микседем, тиреотоксична криза, хипофизит, надбъбречна недостатъчност, захарен диабет и др.
СЧТ	Колит, хепатит, диария, панкреатит и др.
Дихателна система	Пневмонит
ССС	Миокардит, перикардит, васкулит
Нервна система	Главоболие, световъртеж, сетивни нарушения, менингит, енцефалит, синдром на Гилен-Баре, миастения гравис и др.
Отделителна система	Остър интерстициален нефрит и др.
Други	Синдром на освобождаване на цитокини; Ревматологични усложнения (артралгия, артрит, склеродермия, възпалителна миопатия, системен лупус еритематозус, саркоидоза и др.); Хематологични нарушения (хемолитична анемия, аплазия на червените кръвни клетки, неутропения, тромбоцитопения, миелодисплазия, апластична анемия и др.); Очни нарушения (увеит, кератит, конюнктивит и др.)

процедура. Резултатите са представени в табл. 5 (43).

необходими допълнителни клинични изследвания за повишаване на безопасността и ефикасността на

Таблица 5. Имунни чекпойнт инхибитори, разрешени за употреба в България (43)

INN	Търговско име	Производител
nivolumab	Opdivo 10 mg/mL - концентрат за инфузионен разтвор, 4 mL; 10 mL; 12 mL; 24 mL	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
pembrolizumab	Keytruda 25 mg/mL - концентрат за инфузионен разтвор, 4 mL	Merck Sharp & Dohme B.V.
durvalumab	Imfinzi 50 mg/mL - концентрат за инфузионен разтвор, 2.4 mL	AstraZeneca AB
avelumab	Bavencio 20 mg/mL - концентрат за инфузионен разтвор, 10 mL	Merck Europe B.V.
atezolizumab	Tecentriq 1200 mg - концентрат за инфузионен разтвор, 14 mL; 20 mL	Roche Registration GmbH
cemiplimab	Libtayo 350 mg - концентрат за инфузионен разтвор, 7 mL	Regeneron Ireland Designated Activity Company
dostarlimab	Jemperli 500 mg - концентрат за инфузионен разтвор, 10 mL	GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
ipilimumab	Yervoy 5 mg/mL - концентрат за инфузионен разтвор, 10 mL; 40 mL	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
tremelimumab	Tremelimumab AstraZeneca 20 mg/ml - концентрат за инфузионен разтвор, 1.25 mL; 15 mL IMJUDO 20 mg/ml - концентрат за инфузионен разтвор, 1.25 mL; 15 mL	AstraZeneca AB
nivolumab/relatlimab	Opdualag 240 mg/80 mg - концентрат за инфузионен разтвор, 20 mL	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

Представените данни са актуални към 07.2023 г.

Препаратите avelumab, cemiplimab, dostarlimab и комбинацията nivolumab/relatlimab подлежат на допълнително мониториране от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) към днешна дата (44).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години имунотерапията има все по-важна роля в лечението на ракови заболявания. Приложението на имунни чекпойнт инхибитори показва окуражаващи резултати при терапията на редица малигнени заболявания. Въпреки това при някои пациенти се наблюдава слаб отговор към имунотерапията или сериозни НЛР, някои от които могат да бъдат животозастрашаващи. Това налага непрекъснатото търсене на нови таргети за лекарствено действие, както и проучване на подходящи комбинации от лекарства, с цел постигане на по-добър отговор към терапията и повишаване на безопасността на пациентите. В заключение в днешно време имунотерапията с имунни чекпойнт инхибитори е в процес на бурно развитие. Въпреки това са

PD-1/PD-L1 и CTLA-4 инхибиторите при самостоятелно или комбинирано приложение.

### ЛИТЕРАТУРА

- Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol.* 2020 Aug;17(8):807-821. doi: 10.1038/s41423-020-0488-6.
- Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs.* 2019 Oct;35(5):150923. doi: 10.1016/j.soncn.2019.08.002.
- Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. *Curr Oncol.* 2020 Apr;27(Suppl 2):S87-S97. doi: 10.3747/co.27.5223.
- Konala VM, Adapa S, Aronow WS. Immune Checkpoint Inhibitors-Related Cardiotoxicity. *Am J Ther.* 2020 Nov/Dec;27(6):e591-e598. doi: 10.1097/MJT.0000000000000988.
- World Health Organization. Antineoplastic agents, Monoclonal antibodies and antibody-drug conjugates. [last updated: 23 Jan 2023; cited 29 Jul 2023]. Available from: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01FF&showdescription=no](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=L01FF&showdescription=no)

6. World Health Organization. New ATC 5th levels. [last updated: 11 May 2023; cited 03 Aug 2023]. Available from: [https://www.whooc.no/lists\\_of\\_temporary\\_atc\\_ddds\\_and\\_alterations/new\\_atc\\_5th\\_levels/](https://www.whooc.no/lists_of_temporary_atc_ddds_and_alterations/new_atc_5th_levels/)
7. Yi M, Zheng X, Niu M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer*. 2022 Jan 21;21(1):28. doi: 10.1186/s12943-021-01489-2.
8. Food and Drug Administration. Orphan Drug Designations and Approvals. [cited 06 Aug 2023]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>
9. European Medicines Agency. Community Register of orphan medicinal products. [cited 06 Aug 2023]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg\\_od\\_act.htm?sort=a](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a)
10. European Medicines Agency. CHMP Summary of opinion. [last updated: 20 Jul 2023; cited 06 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-tevimbra\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-tevimbra_en.pdf)
11. Georgiev KD, Georgieva M. New pharmacological approaches in the treatment of oncological diseases. *J of IMAB*. 2015 Jul-Sep;21(3):818-822. doi: 10.5272/jimab.2015213.818
12. Tan S, Li D, Zhu X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. *Biomed Pharmacother*. 2020 Apr;124:109821. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109821.
13. Wu Q, Jiang L, Li SC, et al. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2021 Jan;42(1):1-9. doi: 10.1038/s41401-020-0366-x.
14. Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, et al. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol*. 2016 Jun;21(3):462-73. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z.
15. Annibaldi O, Crescenzi A, Tomarchio V, et al. PD-1 /PD-L1 checkpoint in hematological malignancies. *Leuk Res*. 2018 Apr;67:45-55. doi: 10.1016/j.leukres.2018.01.014.
16. Zhang H, Dai Z, Wu W, et al. Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jun 4;40(1):184. doi: 10.1186/s13046-021-01987-7.
17. Naimi A, Mohammed RN, Raji A, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Commun Signal*. 2022 Apr 7;20(1):44. doi: 10.1186/s12964-022-00854-y.
18. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell*. 2022 Mar 14;40(3):277-288.e3. doi: 10.1016/j.ccell.2022.02.007.
19. European Medicines Agency. Jemperli – Summary of product characteristics. [last updated: 19 Apr 2023; cited 03 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jemperli-epar-product-information_en.pdf)
20. Food and Drug Administration. Zynyz. [last updated: 19 Apr 2023; cited 03 Aug 2023]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/761334Orig1s000correctedlbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761334Orig1s000correctedlbl.pdf)
21. Lu Z, Wang J, Shu Y, et al. ORIENT-15 study group. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ*. 2022 Apr 19;377:e068714. doi: 10.1136/bmj-2021-068714.
22. Lei J, Zhao J, Gong L, et al. Neoadjuvant Camrelizumab Plus Platinum-Based Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Chinese Patients With Resectable Stage IIIA or IIIB (T3N2) Non-Small Cell Lung Cancer: The TD-FOREKNOW Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2023 Aug 3:e232751. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.2751.
23. Kaplon H, Chenoweth A, Crescioli S, et al. Antibodies to watch in 2022. *MAbs*. 2022 Jan-Dec;14(1):2014296. doi: 10.1080/19420862.2021.2014296.
24. Liu MH, Li YX, Liu Z. Envafolelimab combined with chemotherapy in the treatment of combined small cell lung cancer: A case report. *World J Clin Cases*. 2023 Feb 16;11(5):1115-1121. doi: 10.12998/wjcc.v11.i5.1115.
25. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6;386(1):24-34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
26. European Medicines Agency. Opdivo. [last updated: 14 Jul 2023; cited 01 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf)
27. European Medicines Agency. Keytruda. [last updated: 28 Apr 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf)
28. European Medicines Agency. Imfinzi. [last updated: 14 Jul 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_en.pdf)
29. European Medicines Agency. Bavencio. [last updated: 24 March 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_en.pdf)
30. European Medicines Agency. Tecentriq. [last updated: 25 Jul 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_en.pdf)
31. European Medicines Agency. Libtayo. [last updated: 18 Jul 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf)
32. European Medicines Agency. Yervoy. [last updated: 15 Jun 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf)
33. European Medicines Agency. Tremelimumab AstraZeneca. [last updated: 04 Apr 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremelimumab-astrazeneca-epar-product-information_en.pdf)
34. European Medicines Agency. Imjudo. [last updated: 02 March 2023; cited 04 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imjudo-epar-product-information_en.pdf)
35. European Medicines Agency. Opdualag. [last updated: 20 Sep 2022; cited 01 Aug 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdualag-epar-product-information_en.pdf)
36. Li J, Deng Y, Zhang W, et al. Subcutaneous envafolelimab monotherapy in patients with advanced defective mismatch

- repair/microsatellite instability high solid tumors. *J Hematol Oncol.* 2021 Jun 21;14(1):95. doi: 10.1186/s13045-021-01095-1.
37. Centanni M, Moes DJAR, Trocóniz IF, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Jul;58(7):835-857. doi: 10.1007/s40262-019-00748-2.
38. Georgiev KD, Georgieva, MP. Pharmacological Properties of Monoclonal Antibodies Directed Against Interleukins. *Immunopathology and Immunomodulation.* IntechOpen 2015; p. 261–86. doi: 10.5772/61774.
39. Zhao D, Long X, Fan H, et al. Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of immune checkpoint inhibitors. *Am J Cancer Res.* 2022 Nov 15;12(11):4892-4903.
40. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020 Mar;70(2):86-104. doi: 10.3322/caac.21596.
41. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, et al. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022 Apr;19(4):254-267. doi: 10.1038/s41571-022-00600-w.
42. Chhabra N, Kennedy J. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity: Immune Checkpoint Inhibitors. *J Med Toxicol.* 2021 Oct;17(4):411-424. doi: 10.1007/s13181-021-00833-8.
43. Изпълнителна Агенция по Лекарствата. Регистри на лекарствени продукти. Регистър на лекарствените продукти, разрешени за употреба в Република България - Регистър ЕС. [Последна редакция: Юли 2023; Цитиран 31 Юли 2023]. Достъпен от: <https://www.bda.bg/bg/>
44. European Medicines Agency. List of medicines under additional monitoring. [last updated: Jul 2023; cited 31 Jul 2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en.pdf)

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Гл. ас. маг. фарм. Мая Радева-Илиева, дф  
Факултет по фармация, МУ-Варна  
бул. „Цар Освободител“ 84  
Варна 9000  
е-mail: [maya.radeva@mu-varna.bg](mailto:maya.radeva@mu-varna.bg),  
[maya89@gmail.com](mailto:maya89@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5778-4043