

Роль імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри

12-14 березня на міжнародній медичній науково-освітній платформі Medical Knowledge Hub відбулася друга Школа дерматоонкології. Онлайн-захід був орієнтований на лікарів, які займаються діагностикою та лікуванням пухлин шкіри, а саме дерматологів, онкологів, онкохірургів, патоморфологів, суміжних спеціалістів. Особливою подією школи став сателітний симпозиум компанії MSD, у рамках якого провідні фахівці висвітлили сучасні погляди на діагностику та лікування меланоми.



Дерматоонколог, асистент кафедри дерматовенерології, клінічної, лабораторної імунології та алергології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, директор клініки персоналізованої медицини

EuroDerm (м. Київ) Богдан Вікторович Литвиненко виступив із доповіддю «Імунотерапія метастатичної меланоми: від теорії до практичних кроків».

Відповідно до наявних фахових рекомендацій, імунотерапія посідає провідне місце в лікуванні хворих із неоперабельною формою меланоми шкіри III-IV стадії. Ефективність застосування інгібітора імунних контрольних точок (білка програмованої клітинної смерті 1, PD-1) пембролізумабу (Кітруда® компанії MSD) у пацієнтів із вказаною патологією підтверджена у дослідженнях KEYNOTE-001, -002 та -006. Зокрема, 5-річна загальна виживаність (ЗВ) у дослідженні ІВ фази KEYNOTE-001 склала 34% у всіх хворих і 41% – у раніше не лікованих пацієнтів (рис. 1). Застосування пембролізумабу дозволило досягти об'єктивної відповіді (ОВ; кількість випадків повної відповіді, тобто зникнення всіх вогнищ ураження, підтвержене за допомогою комп'ютерної томографії, проведеної з інтервалом понад 4 тижні + кількість випадків часткової відповіді, тобто зменшення вогнищ не менше ніж на 30%) у 41% пацієнтів і контролю захворювання (кількість випадків повної відповіді + кількість випадків часткової відповіді + кількість випадків

стабілізації захворювання, яка полягає у відсутності прогресування) – у 65%, а при його використанні як першої лінії лікування – у 52 та 72% відповідно. Частота повної відповіді у разі призначення пембролізумабу в першій лінії терапії становила 17%.

П'ятирічна виживаність без прогресування (ВБП) сягала 21% у загальній популяції та 29% у раніше не лікованих осіб. При застосуванні пембролізумабу доволі швидко вдалося досягти відповіді на лікування. Так, медіана часу до отримання відповіді на терапію пембролізумабом становила 2,8 міс, а медіана тривалості відповіді досягнута не була. Відповідь на лікування зберігалась у 73% раніше лікованих пацієнтів та у 82% осіб, у яких пембролізумаб застосовували у першій лінії. У пацієнтів, які досягли повної відповіді на лікування, вона зберігалась у 89% осіб. При цьому 19% осіб продовжують використання пембролізумабу, 17% – припинили лікування через появу побічних реакцій, прогресування або з іншої причини, а 64% припинили лікування та перебувають під спостереженням. Незважаючи на те що частота небажаних явищ, пов'язаних із лікуванням, склала 86%, 3-4 ступінь токсичності відзначено лише у 17% хворих і тільки 7,8% з них потребували відміни лікування (O. Hamid et al., 2019).

Рандомізоване дослідження ІІ фази KEYNOTE-002 включало пацієнтів із поширеною меланою та позитивним статусом за BRAF V600, у яких зафіксовано прогресування захворювання на тлі застосування іпілімумабу та комбінованої анти-BRAF терапії. У цьому дослідженні порівнювали ефективність терапії пембролізумабу у дозі 2 мг/кг маси тіла, пембролізумабом 10 мг/кг і хіміотерапії. Дизайн допускав перехід

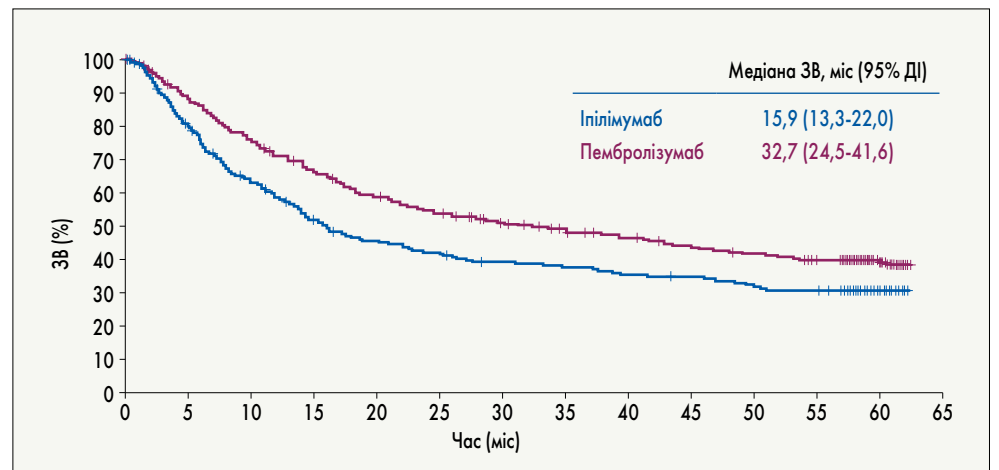


Рис. 2. П'ятирічна ЗВ у дослідженні KEYNOTE-006

пацієнтів із прогресуванням захворювання на тлі хіміотерапії на прийом пембролізумабу. На момент оцінювання результатів (30 травня 2018 р.) загальна відповідь була досягнута у 22,7% пацієнтів групи пембролізумабу. ВБП склала 16,9% через 36 міс та 15% через 48 міс, а ЗВ сягала 30,3 та 27,2% через 36 та 48 міс відповідно (A. Ribas et al., 2018).

У дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-006, у якому порівнювали терапію пембролізумабом (10 мг/кг через кожні 2 тижні або 10 мг/кг через кожні 3 тижні) й іпілімумабом (3 мг/кг через кожні 3 тижні, всього 4 введення), у групі пембролізумабу вдалося досягти 5-річної ЗВ 32,7 міс порівняно з 15,9 міс у групі іпілімумабу (рис. 2). При цьому у пацієнтів, які отримували першу лінію лікування, медіана ЗВ становила 38,7 міс у групі пембролізумабу та 17,1 міс – іпілімумабу, а у раніше лікованих осіб – 23,5 та 13,6 міс відповідно.

ОВ на лікування досягла 42% у групі пембролізумабу та лише 17% у групі іпілімумабу, а її частота була вищою у раніше не лікованих пацієнтів (46%) ніж у пацієнтів, які отримували другу лінію терапії. Всі пацієнти, у яких досягнута повна відповідь на лікування після 2-річного прийому пембролізумабу, залишались живими на момент 5-річного спостереження. Також варто зауважити, що повторне призначення пембролізумабу після прогресування захворювання дозволяє досягнути його контролю у 80% пацієнтів (G.V. Long, 2018).

Клінічний випадок

Пацієнт 90 років. В анамнезі – множинні епізоди базальноклітинного раку шкіри. У лютому 2020 р. було проведено ексцизійну біопсію та видалення пігментного утворення шкіри правої щокви і встановлено діагноз поверхнево-поширена меланома шкіри у фазі вертикального росту (pT4b). У вересні 2020 р. пацієнт помітив появу пігментації та вузлів у зоні хірургічного втручання та збільшення регіонарних лімфатичних вузлів. У жовтні 2020 р. пацієнт звернувся у клініку EuroDerm, де його було дообстежено та розпочато терапію пембролізумабом у дозі 200 мг. Станом на 10 березня 2021 р. отримав 6 інфузій препарату. Під час та після лікування побічних ефектів і змін лабораторних показників не відзначено. Клінічно спостерігали регресування двох верхніх вузлів, нижній вузол значно зменшився, а вузлик над ним зник. Окрім цього, відбувається регресування пігментних елементів (рис. 3).

Значне зменшення уражених лімфатичних вузлів і стабілізація процесу були також



Рис. 3. Клінічна картина до (А) та після (Б) терапії пембролізумабом

підтверджені при проведенні комп'ютерної томографії після 4 інфузій пембролізумабу.

Таким чином, імунотерапія з використанням інгібітора імунних контрольних точок PD-1 пембролізумабу продемонструвала високу протипухлинну активність, яка зберігалась навіть після її припинення та при повторному призначенні препарату.



Принципи ад'ювантної імунотерапії (АІТ) при меланомі шкіри висвітлив онкохірург, співробітник науково-дослідного відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'язих тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Васильович Остафійчук.

Незважаючи на наявні можливості лікування, меланома залишається причиною понад 60 тис. випадків смерті щорічно. Однією із причин високої смертності є пізні звернення пацієнтів у лікувальні заклади. Так, згідно з даними за 2016 р., із 140850 уперше виявлених хворих із меланою у США, Японії, Франції, Німеччині, Італії, Іспанії та Великобританії у 8,2% випадків діагноз було встановлено на ІІІ стадії, коли тільки хірургічного лікування вже не достатньо.

Згідно з 8-ю версією класифікації Американського об'єднаного комітету з раку (AJCC), сьогодні виділяють ІІА, ІІВ, ІІС та ІІІД стадії меланоми, ЗВ при кожній із яких значно різниться. Так, якщо 5-річна ЗВ при ІІА стадії сягає 93%, а 10-річна – 88%, то при ІІІД стадії вона знижується до 32 та 24% відповідно. Рецидиви меланоми ІІА, ІІВ та ІІС стадій через 5 років

Продовження на стор. 50.

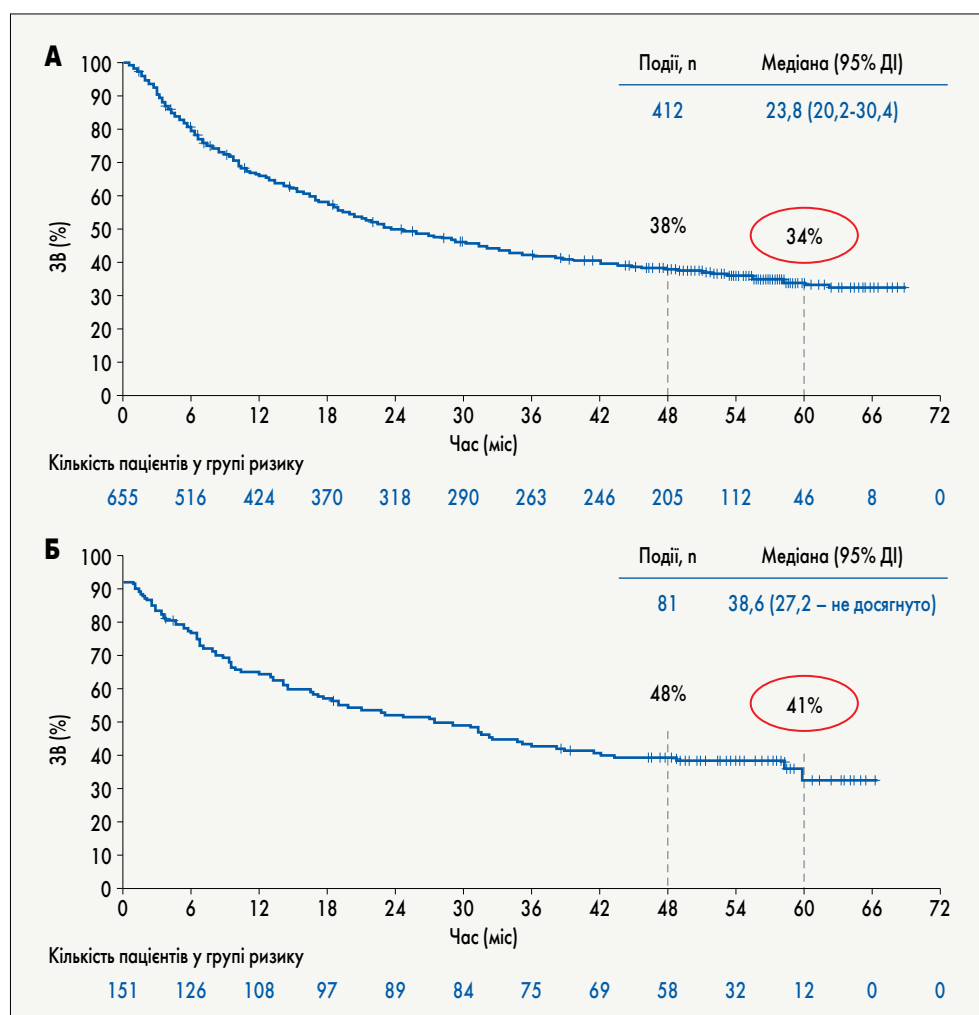


Рис. 1. П'ятирічна ЗВ у дослідженні KEYNOTE-001: А – у загальній популяції учасників (n=655); Б – у раніше не лікованих пацієнтів (n=151)

Роль імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри

Продовження. Початок на стор. 49.

виявляють у 35; 75 та 90% випадків відповідно. Саме тому у пацієнтів із меланою III стадії вагоме значення надається АІТ.

Історія розвитку АІТ бере початок у 1995 р., коли Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США зареєструвало використання інтерферону альфа (ІНФ-α) в ад'ювантному режимі. Проте покращення ЗВ та ВБП при застосуванні ІНФ-α у низьких дозах доведено не було, тоді як високі дози ІНФ-α покращували лише ВБП та тільки у разі виразкових форм ІВ-ІС стадій. Сьогодні ІФН-α не включений у стандарти надання допомоги хворим із меланою шкіри.

Останнім часом спектр опцій лікування метастатичної меланоми значно розширився. Так, до основного хірургічного методу поступово додано променеви, хіміотерапію, а згодом і стереотаксичну радіохірургію, яка свого часу стала проривом у лікуванні хворих на меланому, зокрема із метастазами у головному мозку. Також з'явилися клінічні дослідження, присвячені такому методу лікування меланоми, як використання онколітичних вірусів. Сьогодні включення пацієнтів у клінічні дослідження залишається пріоритетом, особливо у країнах із низьким рівнем економічного розвитку, та дозволяє отримувати лікування із використанням новітніх методів. Такими методами є імунотерапія, яка включає використання блокаторів PD-1 (пембролізумаб та ніволумаб) та цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA-4; іпіліумаб), а також таргетна терапія інгібіторами BRAF-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) як у монорежимі, так і в комбінації з інгібіторами MEK-кінази (кобіметиніб, траметиніб).

Дія інгібіторів BRAF- та MEK-кінази специфічно спрямована на блокування сигнального шляху мітогенактивованої протеїнкінази (MAPK), що виникає внаслідок мутації BRAF V600 та зумовлює неконтрольовану проліферацію клітин і блокування апоптозу. На відміну від таргетної, імунотерапія діє не на саму пухлину, а на клітини імунної системи. Зокрема, використання CTLA-4 та PD-1-інгібіторів контрольних точок, так зване блокування контрольних точок, шляхом збільшення кількості Т-клітин сприяє стимуляції протипухлинної імунної відповіді.

У 2015 р. анти-CTLA-4 препарати визнано проривом у АІТ меланоми. Їх застосування порівняно з плацебо знизило ризик смерті на 28%, прогресування захворювання – на 24%, сприяло збільшенню безрецидивної виживаності (БРВ) приблизно на 10% та ЗВ – на 11%. Проте застосування анти-CTLA-4 препаратів супроводжувалось вираженою токсичністю. Так, побічні прояви 3-4 ступеня виникали у 54,1% пацієнтів, при цьому у 46,1% вони були представлені реакціями

з боку імунної системи. Загалом смертність, пов'язана з імуноопосередкованими побічними проявами анти-CTLA-4 лікування, склала 1,1% (А.М.М. Eggermont et al., 2016), що зумовило необхідність продовжити пошук менш токсичних препаратів для АІТ.

Принципово новим підходом в АІТ меланоми стало використання анти-PD-1 препарату пембролізумабу. У вересні 2020 р. на онлайн-конгресі Європейського товариства медичної онкології (ESMO) було представлено результати дослідження III фази EORTC1325-MG/KEYNOTE-054, які засвідчили ефективність використання пембролізумабу як АІТ. Критеріями включення у це дослідження слугували гістологічно підтверджена меланома шкіри ІІА, ІІВ, ІІС стадії та метастази у лімфатичних вузлах (транзиторні метастази відсутні) після повної регіонарної лімфодисекції. Загалом було залучено 1019 пацієнтів, яких рандомізували на 2 групи. Хворі однієї групи отримували 200 мг пембролізумабу через кожні 3 тижні впродовж 1 року, а другої – плацебо у такому ж режимі. При медіані спостереження 3,5 року застосування пембролізумабу значно подовжувало БРВ у хворих із III стадією меланоми високого ризику. Так, у групі пембролізумабу БРВ склала 59,8 проти 41,4% у групі плацебо (відношення ризиків – ВР – 0,59; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,49-0,70; P<0,001; рис. 4). Результати виявились зіставними в усіх підгрупах хворих із ІІА, ІІВ, ІІС стадіями за 7-ю та 8-ю версіями класифікації AJCC та не залежали від статусу PD-L1 і наявності чи відсутності мутації BRAF (А. Eggermont et al., 2020).

Примітно, що БРВ прямо пропорційно залежала від імуноопосередкованих побічних реакцій. Так, у групі пембролізумабу ризик рецидиву або смерті знижувався (p=0,03) після розвитку побічних проявів з боку імунної системи, наприклад ендокринних порушень, вітиліго (ВР 0,37; 95% ДІ 0,24-0,57), порівняно із таким до або без розвитку імунних побічних проявів (ВР 0,62; 95% ДІ 0,49-0,78).

За рекомендаціями NCCN (2021) та ESMO (2019), імуно- та таргетна терапія є основними методами лікування пацієнтів із неоперабельною формою меланоми. Необхідно пам'ятати, що за відсутності АІТ при меланомі III стадії ризик рецидиву становить понад 70%, а 5-річна ЗВ не перевищує 55%.

Отже, ІФН-α не довів своєї ефективності в АІТ меланоми шкіри, а анти-CTLA-4 препарати хоча і стали проривом, підвищивши 5-річну ЗВ хворих до 65,4%, проте їх висока токсичність обмежила ефективне використання. На відміну від анти-CTLA-4 препаратів, пембролізумаб продемонстрував менш виражену токсичність та активно використовується при меланомі III та IV стадії.

Таким чином, терапія інгібіторами PD-1 характеризується хорошою переносимістю та сприяє покращенню БРВ у хворих із III стадією меланоми високого ризику.



Старший науковий співробітник науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук **Марія Миколаївна Кукушкіна** розповіла про особливості ведення

небажаних явищ, зумовлених імунотерапією з приводу меланоми.

– Імунотерапія міцно закріпила свої позиції у сучасних рекомендаціях щодо лікування різноманітних злоякісних новоутворень. Зокрема, сьогодні вкрай складно уявити лікування меланоми шкіри без використання CTLA-4 та PD-1-інгібіторів контрольних точок. Проте зворотним боком цього методу лікування є токсичність препаратів, яка проявляється імуноопосередкованим ураженням будь-яких органів і систем, а її корекція потребує мультидисциплінарного підходу. Варто зауважити, що профіль безпеки різних інгібіторів контрольних точок різниться. Зокрема, частота побічних проявів 3-4 ступеня залежно від препарату коливається від 11 до майже 60% (F.S. Hodi et al., 2010). При застосуванні іпіліумабу найчастіше спостерігали такі побічні реакції, як діарея (54%) та коліт (8-27%), а також прояви з боку шкіри (37-70%; J.R. Brahmer, 2018). Такі реакції розвиваються досить швидко, приблизно з 4-го тижня від початку лікування, а їх тривалість різна, зокрема, ендокринні ураження часто є незворотними (J.S. Weber, 2012). Що стосується пембролізумабу, то імунозалежні побічні ефекти при терапії цим препаратом виникають із частотою 86%, а побічні прояви 3-4 ступеня – 14,7% (O. Namid et al., 2018). Серед побічних проявів найчастішими є діарея (≤19%), дисфункція щитоподібної залози (близько 10%) та ін. Гепатотоксичність, пневмоніт і нефрит при застосуванні пембролізумабу зустрічаються вкрай рідко.

Для оцінювання ступеня тяжкості побічних проявів прийнято використовувати шкалу CTCAE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events, версія 5) Національного інституту раку США. За цією класифікацією виділяють 5 ступенів токсичності:

- 1 ступінь (легкий) – відсутність симптомів або невиражені симптоми; потребує клінічного та діагностичного спостереження; лікування не проводиться (за винятком ураження центральної нервової системи, деяких видів гематологічної та кардіотоксичності);
- 2 ступінь (помірний) – потребує проведення мінімального локального або неінвазивного втручання й обмеження фізичного навантаження. При цьому ступені лікування припиняють доти, доки побічні прояви стануть такими, що відповідають 1 ступеню тяжкості. При неможливості знизити інтенсивність токсичних проявів за допомогою симптоматичного лікування призначають кортикостероїди (КС) у дозі 0,5-1,0 мг/кг на добу;
- 3 ступінь (тяжкий або клінічно значущий, але не несе безпосередньої загрози життю пацієнта) – потребує госпіталізації або її пролонгації; характеризується обмеженням самообслуговування. При цьому ступені токсичності імунотерапію припиняють, окрім пацієнтів із шкірними й ендокринними проявами токсичності. Рекомендоване призначення КС у високих дозах (1-2 мг/кг на добу). Якщо на фоні терапії КС не спостерігається розрешення симптомів, призначають іншу імуносупресивну терапію, наприклад, із використанням химерних моноклональних антитіл;
- 4 ступінь (небезпечний для життя) – потребує негайного втручання. Імунотерапію повністю припиняють, окрім випадків ендокринної токсичності;
- 5 ступінь – зумовлює смерть пацієнта.

При виникненні у пацієнта того чи іншого прояву токсичності для швидкого визначення його ступеня та вибору подальшої тактики ведення можна використовувати спеціальні додатки для телефону. Зокрема,

їх можна завантажити за посиланнями: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 та <https://apps.apple.com/ru/app/ctcae-plus-v5-0-v4-03-v3-0/id1097838147?l>.

Рекомендації ESMO щодо ведення небажаних явищ імунотерапії в українському перекладі сьогодні можна знайти у вільному доступі в інтернеті.

З метою запобігання виникненню небажаних явищ до лікування проводять збір анамнезу, звертаючи особливу увагу на наявність аутоімунних захворювань, імуносупресії, вірусу імунодефіциту, ендокринопатії, нейропатії й інфекційних захворювань, а також належне фізичальне обстеження та лабораторні дослідження. Крім загального аналізу крові (ЗАК) та сечі, проводять біохімічний аналіз крові із визначенням так званих печінкових і ниркових проб, рівня електролітів та глюкози. Необхідно оцінити функцію щитоподібної залози, вивчаючи рівні тиреотропного гормону (ТТГ) та тироксину (Т₄), провести електрокардіографію та виключити наявність вірусів імунодефіциту і гепатитів В та С. Збір анамнезу, фізичальне обстеження, ЗАК, біохімічний аналіз крові та оцінювання функції щитоподібної залози проводять перед кожним введенням препарату.

Особливостями симптоматичної терапії при шкірних проявах токсичності є призначення емоментів, антигістамінних препаратів і топічних КС. Розвиток гіпотиреозу передбачає призначення замісної гормональної терапії левотироксином у дозі 0,5-1,5 мг/кг, а при клінічних проявах гіпертиреозу, таких як тахікардія, тремор, застосується бета-блокатори (пропранолол, атенолол), карбімазол – у разі наявності антитіл до ТТГ і КС у дозі 0,5 мг/кг на добу при больовому синдромі на фоні тиреоїдиту. Необхідно пам'ятати, що у клінічній практиці гіпертиреоз часто змінюється гіпотиреозом, а нормальний або знижений рівень ТТГ разом із зниженням Т₄ може бути проявом порушення функції гіпофіза та потребує консультації ендокринолога.

Гепатотоксичність розвивається нечасто, на початковому етапі виявляється лише при лабораторному дослідженні, проте може мати вкрай негативні наслідки. Корекція гепатотоксичності здійснюється шляхом введення КС у дозі 1-2 мг/кг залежно від ступеня її вираженості. При неефективності лікування та токсичності 4 ступеня рекомендовано розглянути призначення мікофенолату мофетилу у дозі 500-1000 мг 2 рази на добу, а при подальшому погіршенні стану – такролімусу. Пневмоніт також виникає рідко, а його лікування передбачає призначення антибактеріальних препаратів і преднізолону при їх неефективності, за необхідності – штучної вентиляції легень.

Потрібно пам'ятати про необхідність поступової відміни КС, знижуючи дозу впродовж 2-4 тижнів після їх перорального застосування та впродовж 6-8 тижнів після внутрішньовенного введення. На фоні призначення КС рекомендується прийом препаратів кальцію, вітаміну D та профілактика пневмоцистної інфекції. Якщо дозу КС неможливо знизити до 10 мг/кг на добу – імунотерапію відмінюють. Токсичність, пов'язана із лікуванням, яка не знижується до 0-1 ступеня впродовж 12 тижнів після останнього введення імунного препарату, також потребує відміни лікування.

Загалом імуноопосередковані побічні реакції, що виникають при застосуванні інгібіторів контрольних точок, є керованими і рідко потребують повного припинення терапії. Проте іноді навіть незначні на перший погляд прояви токсичності можуть мати несприятливі наслідки, а тому потребують своєчасної діагностики та мультидисциплінарного підходу до лікування.

Після виступів відбулася жвава дискусія з обговоренням низки питань клінічної практики та застосування імунотерапії у лікуванні меланоми шкіри.

Підготувала **Ольга Нестеровська**

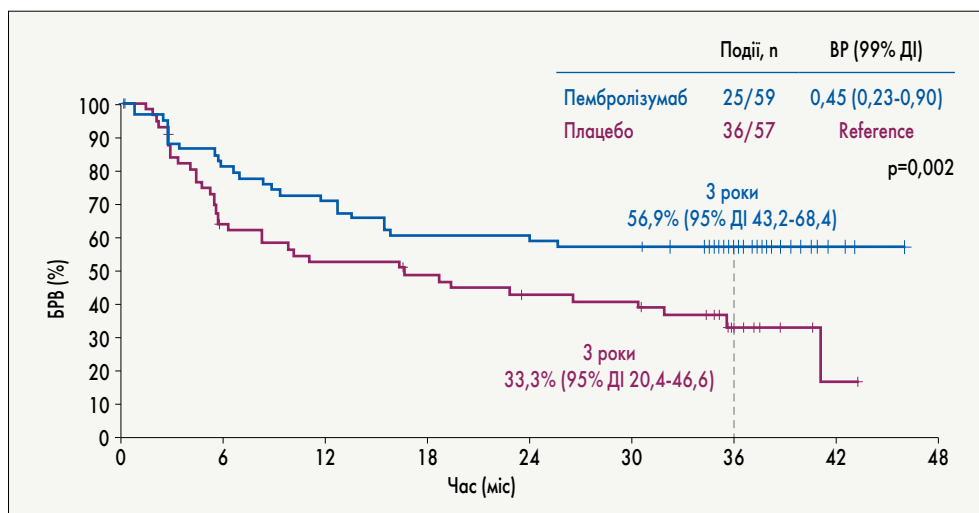
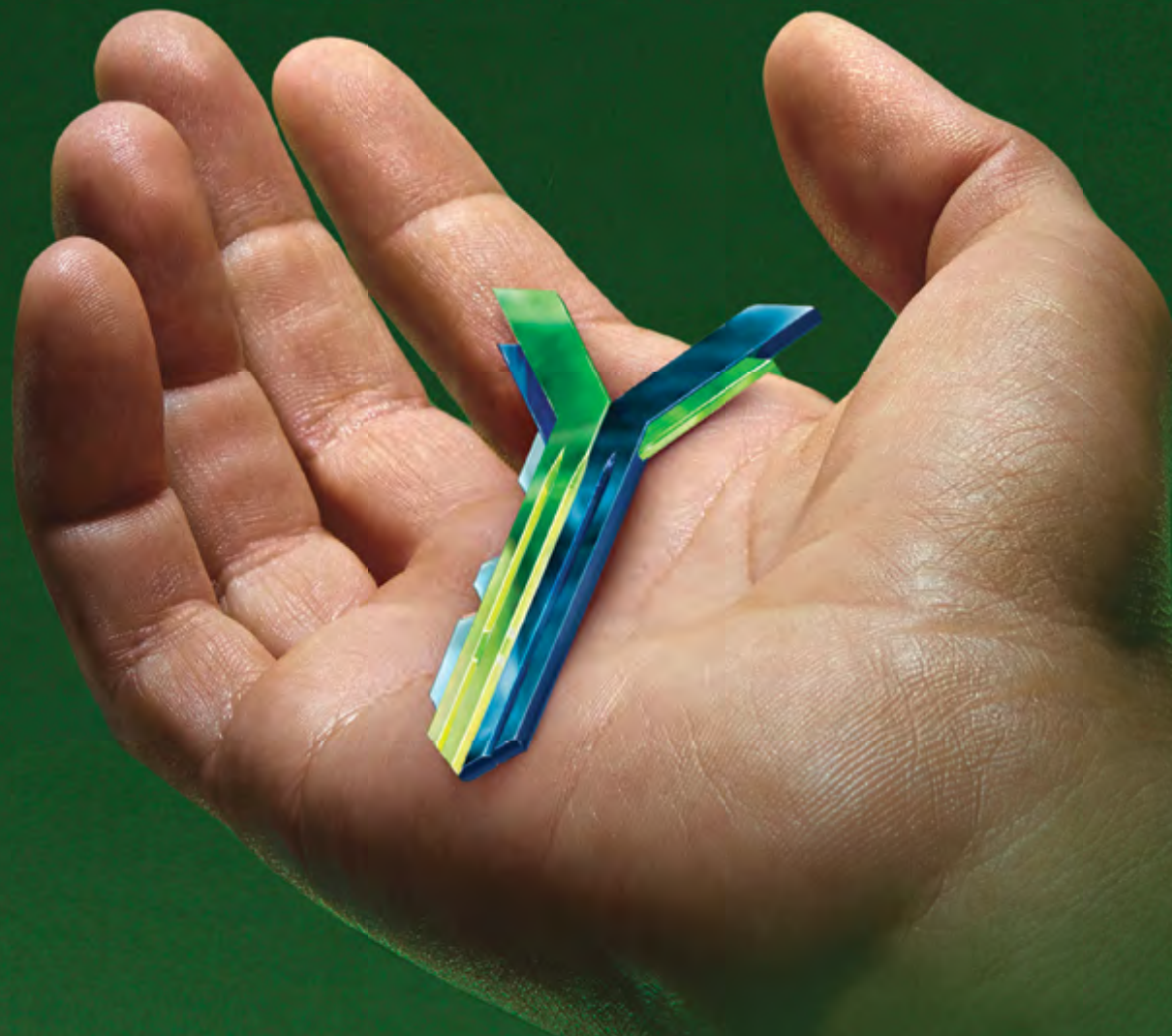


Рис. 4. БРВ у дослідженні KEYNOTE-054

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* На основі даних досліджень, наведених у зносках 1–10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: 1. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10027): 1540–1550. 2. Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (19): 1789–1801. 3. Roy S, Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim 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 (10027): 1540–1550. 4. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833. 5. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgeel, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. 6. Chung H.C., Pihl-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol*. 2020; 15(4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. 7. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. 8. Vuky J, et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. 9. Seiwert T.Y., Burtness B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul; 17 (7): 956–965. 10. Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35, no. 19, 2017 2125–2132. 11. Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018. 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-110220>. Accessed: 29.03.21. 12. Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2218. 13. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018 May 10; 4 (5): e180013. 14. Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. 15. Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15, suppl (May 20 2018) 5522–5522. 16. Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–92. 17. Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. 18. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. 19. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості.** Від прозорого до легка опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, рН 5,2–5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання.** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пемтрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутації в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінрази анапластичної лімфоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлина експресує PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1%), що підтверджено валідаційним тестом при відсутності мутації в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, для пацієнтів не показана хірургічна резекція або остаточно хімпороменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлина експресує PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 1%), що підтверджено валідаційним тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платинової хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK генними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (FU) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлина експресує PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідаційним тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. **Класична лімома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рефракторною первинною медіастальною В-крупноклітинною ліомою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при II рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмежена застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінальної циторедуктивної терапії. **Уротеляльний карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеляльною карциномою, яким не показана цистиплатиновісна хіміотерапія та коли пухлина експресує PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідаційним тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яке платиновісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеляльною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців невадівованій чи ад'ювантній платиновісній хіміотерапії. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з ракоси стовця високого ризику без простатання у язвистій стінці при нерезектабельній терапії (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіцит мезенхімальної репарації (Mismatch repair deficient (dMMR)) солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування вторинними/третинними. **Обмежена застосування:** білково та оксидативно застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. **Рак шлунка.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального зв'язання, коли пухлина експресує PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідаційним тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторурацилін або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. **Езофагеальний рак.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлина експресує PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідаційним тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. **Рак шийки матки.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлина експресує PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідаційним тестом. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорafenібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нирково-клітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). **Протипухлинна.** Також гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Опіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Пацієнти літнього віку.** З 3991 пацієнта з метастатичною NSCLC, HNSCC, cHL або уротеляльною карциномою, які отримували препарат Кітруда® у клінічних дослідженнях, 46% були віком 65 років і старше, і 16% були віком 75 років і старше. Загалом не спостерігалося відмінностей в безпеці або ефективності між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імуносередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®, включаючи гіпотиреоз ступеня тяжкості 2 (6,2%) і 3 (0,1%). Гіпотиреоз призвів до відміни препарату Кітруда® у 1 (< 0,1%) пацієнта. Гіпотиреоз викликувало у 48 (20%) із 237 пацієнтів. **Цукровий діабет 1 типу.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку цукрового діабету 1 типу, включаючи діабетичний кетозидоз, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Імуносередкований нефрит і порушення функції нирок.** Нефрит спостерігався у 9 (0,3%), які отримували препарат Кітруда®, включаючи нефрит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,1%) і 4 (< 0,1%). Нефрит призвів до відміни препарату Кітруда® у 3 (0,1%) пацієнтів. Нефрит викликувало у 5 (56%) із 9 пацієнтів. **Тяжкі шкірні реакції.** Можуть виникати імуносередковані висипи, включаючи випадки синдрому Стивенса–Джонсона (SJS), токсичного епідермального некролізу (TEN) (у тому числі з летальним наслідком), експлозивний дерматит і бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії.** Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозованих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Слід використовувати застосування препарату Кітруда® за наявності ознак та симптомів побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи ригор, озноб, свистяче дихання, свербіж, гіперемію, висип, гіпотензію, гіпоксемію і лихоманку. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузії – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використовувати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморозувати. Якщо розчин не використаний негайно, інфіузії при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакон/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Не використовувати препарат після дати, вказаної на упакуванні. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шеринг-Плау Лябо Н.В., Бельгій/ Schering-Plough Labo NV, Belgium. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Індустрипарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгій/ Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Реєстраційне посвідчення.** № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року, термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року. **Дата останнього перегляду.** 30.11.2020 р.



ТОВ «МСД Україна»
м. Київ, Україна, 03038, вул. Амосова, 12
Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, пов. 3
Тел./факс: +38 044 393 74 80
www.msd.ua

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій інструкції для медичного застосування. Згадані препарати є торговими марками відомих власників. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@msd.com. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів, для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях, для розповсюдження електронною поштою. Матеріал затверджений: березень 2021. Матеріал придатний до: березень 2023. UA-KEY-00171