

Нове в системному лікуванні поширеного та метастатичного нирковоклітинного раку

Сучасні терапевтичні опції у пацієнтів із поширеним нирковоклітинним раком (НКР) істотно відрізняються від застосовуваних 2 роки тому, що відображено в оновлених клінічних настановах міжнародних організацій. Нещодавно опубліковані результати досліджень KEYNOTE-564 та KEYNOTE-426 демонструють ефективність імунотерапії при поширених формах НКР.

У рамках вебінару «Комплексне лікування місцевих, поширених та метастатичних форм пухлин нирки» доповідь на тему «Нове в системному лікуванні поширеного та метастатичного нирковоклітинного раку» представив старший науковий співробітник відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Олександр Едуардович Стаховський.



О.Е. Стаховський

— Одним із ключових факторів, котрі впливають на вибір терапії при метастатичному НКР, є визначення групи ризику. Згідно з оновленими клінічними настановами Національної онкологічної мережі США (NCCN), використовують дві основні моделі ризику: прогностичну модель Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна — Кеттерінга (MSKCC) та прогностичну модель Міжнародного консорціуму з метастатичного нирковоклітинного раку (IMDC). У клінічній практиці для визначення групи ризику частіше використовують прогностичну модель IMDC (табл. 1).

За останні 2 роки відбулися значні зміни у лікуванні метастатичного НКР. Згідно з клінічними настановами Європейської асоціації урологів (EAU, 2018), для терапії пацієнтів групи сприятливого прогнозу (за IMDC) були рекомендовані сунітиніб або пазопаніб у першій лінії терапії, кабозантиніб або ніволумаб — у другій та третій лінії терапії, для пацієнтів групи проміжного та несприятливого

прогнозу — іпілімуаб/ніволумаб або кабозантиніб, сунітиніб чи пазопаніб у першій лінії терапії, кабозантиніб або VEGG-таргетна терапія чи ніволумаб у другій лінії терапії, кабозантиніб або альтернативний таргетний препарат чи ніволумаб — у третій лінії терапії. В оновлених рекомендаціях NCCN з'являються нові терапевтичні опції як для пацієнтів зі сприятливим прогнозом, так і для хворих групи проміжного та несприятливого прогнозу у вигляді комбінації таргетних та імунотерапевтичних засобів (табл. 2).

На конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO), що пройшов на початку червня цього року, були представлені оновлені результати рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого багатоцентрового дослідження KEYNOTE-564 (NCT03142334). Його метою є вивчення безпеки й ефективності застосування пембролізумабу як ад'ювантної терапії у пацієнтів з НКР після нефректомії. У дослідження було включено 994 пацієнти з НКР групи високого ризику, яким виконали нефректомію щонайменше за 12 тижнів до рандомізації та які попередньо не отримували системної терапії. Критеріями помірного високого ризику були рТ2 4 ступеня або саркоматоїд N0M0, або рТ3 будь-якого ступеня N0M0, критерії високого ризику — рТ4 будь-якого ступеня N0M0 чи рТ будь-якої стадії та ступеня при N+M0. У дослідження також були включені пацієнти з метастазами (M1 NED — немає ознак захворювання після видалення первинної пухлини + метастази в м'яких тканинах, які були повністю видалені ≤1 року після нефректомії). Учасники були рандомізовані у співвідношенні 1:1 на групи пембролізумабу та плацебо. Первинною кінцевою точкою дослідження була виживаність без хвороби (ВБХ), вторинною кінцевою точкою — загальна виживаність (ЗВ). Згідно з отриманими даними, ад'ювантна терапія пембролізумабом мала перевагу над плацебо як через 12,

Несприятливі фактори ризику	Група ризику
1. Час від встановлення діагнозу до початку системної терапії <1 року	<ul style="list-style-type: none"> Сприятливий прогноз (відсутні несприятливі прогностичні фактори) Проміжний прогноз (1-2 фактори ризику) Несприятливий прогноз (3 і більше факторів ризику)
2. Загальний стан за індексом Карновського <80%	
3. Рівень гемоглобіну нижчий за нижню межу норми (норма — 120 г/л)	
4. Концентрація кальцію перевищує верхню межу норми (норма — 8,5-10,2 мг/дл)	
5. Кількість тромбоцитів вища за верхню межу нормального діапазону (норма — 150 000-400 000)	
6. Абсолютна кількість нейтрофілів перевищує верхню межу нормального діапазону (норма — 2,0-7,0x10 ⁹ /л)	

Прогноз	Опції, яким слід віддати перевагу	Інші рекомендовані опції
Сприятливий	Акситиніб + пембролізумаб Кабозантиніб + ніволумаб (категорія 1) Ленватиніб + пембролізумаб (категорія 1) Пазопаніб Сунітиніб	Акситиніб + авелумаб Кабозантиніб (категорія 2В) Іпілімуаб + ніволумаб
Проміжний та несприятливий	Акситиніб + пембролізумаб (категорія 1) Кабозантиніб + ніволумаб (категорія 1) Іпілімуаб + ніволумаб (категорія 1) Ленватиніб + пембролізумаб (категорія 1) Кабозантиніб	Акситиніб + авелумаб Пазопаніб Сунітиніб

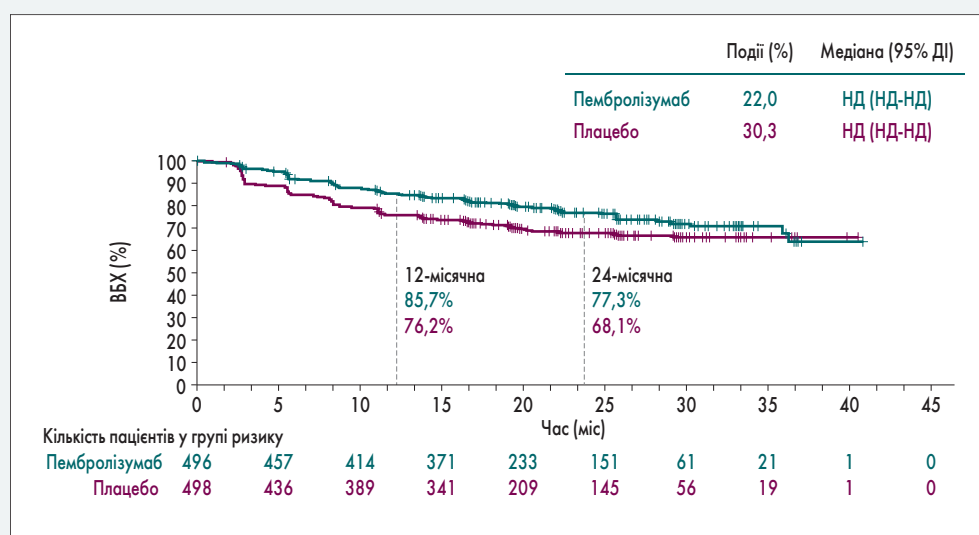


Рис. 1. ВБХ у дослідженні KEYNOTE-564

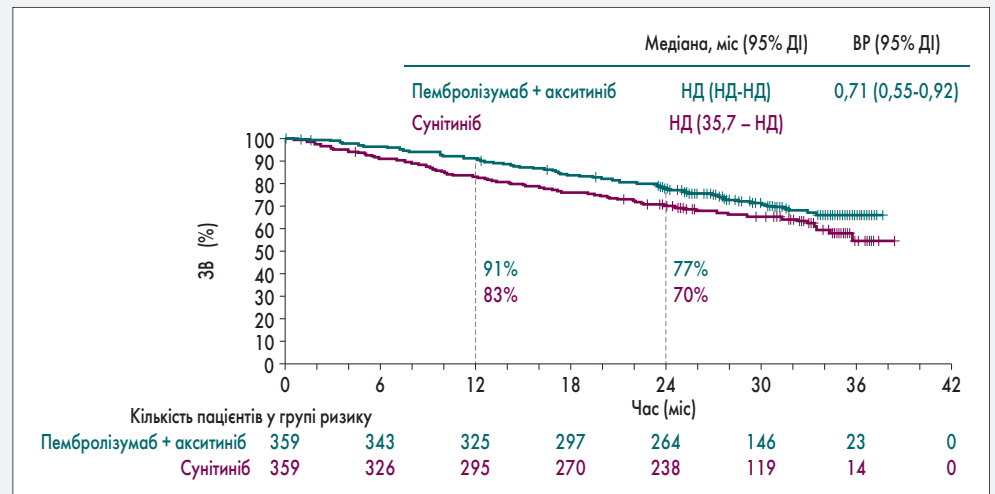


Рис. 2. Криві Каплана – Меєра щодо ЗВ у пацієнтів після нефректомії

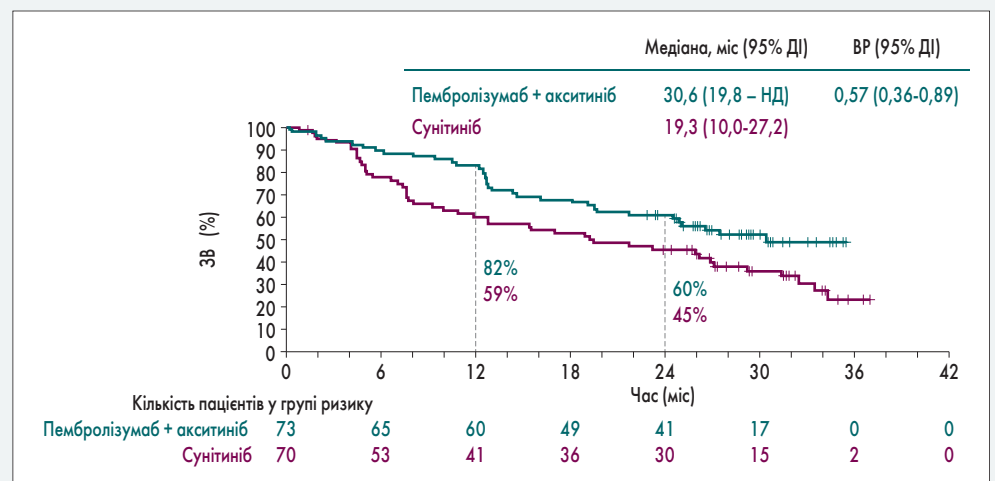


Рис. 3. Криві Каплана – Меєра щодо ЗВ у пацієнтів, яким не проводили нефректомію

так і через 24 місяці спостереження (відношення ризиків — ВР — 0,68; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,53-0,87; P=0,0010; рис. 1). Медіана ВБХ не досягнута у жодній з груп.

Що стосується безпеки, то побічні явища (з усіх причин) були зареєстровані у 96,3% учасників групи пембролізумабу проти 91,1% у групі плацебо, зокрема побічні ефекти 3-5 ступеня — у 32,4 та 17,7% пацієнтів відповідно. У групі пембролізумабу були зафіксовані два випадки смерті, у групі плацебо — один випадок. У 20,7% пацієнтів з групи пембролізумабу імунотерапія була припинена через виражену токсичність. Найчастішими побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були втома, свербіж, гіпо- та гіпертиреозидизм, діарея, висип, артралгія, нудота, міалгія, астенія (Т.К. Choueiri et al., 2021).

Таким чином, результати дослідження KEYNOTE-564 демонструють істотну перевагу пембролізумабу над плацебо за показником ВБХ у пацієнтів з НКР помірного високого та високого ризику.

В іншому дослідженні KEYNOTE-426 (NCT02853331) порівнювали ефективність і безпеку комбінації пембролізумабу з акситинібом та монотерапії сунітинібом у пацієнтів з поширеним світлоклітинним раком нирки, які раніше не отримували системного лікування. 861 пацієнт був рандомізований у групи пембролізумабу + акситинібу (n=432) та сунітинібу (n=429). Терапію проводили до прогресування захворювання, появи непереносимої токсичності або відмови лікаря/пацієнта від лікування. Первинними кінцевими точками дослідження були виживаність без прогресування (ВБП) та ЗВ.

За результатами дослідження, 12-місячна ЗВ у пацієнтів, яким раніше була виконана

нефректомія, становила 91% у групі пембролізумабу + акситинібу та 83% — у групі сунітинібу, 24-місячна ЗВ — 77 та 70% відповідно (рис. 2). У хворих, яким не проводили нефректомію, 12-місячна ЗВ дорівнювала 82% у групі пембролізумабу + акситинібу та 59% — у групі сунітинібу, 24-місячна ЗВ — 60 та 45% відповідно (рис. 3). Така ж тенденція прослідковується за показниками ВБП. У пацієнтів після нефректомії 12-місячна ВБП становила 61% у групі пембролізумабу + акситинібу та 50% — у групі сунітинібу, 24-місячна ВБП — 40 та 28% відповідно. У хворих, яким не проводили нефректомію, 12-місячна ВБП дорівнювала 54% у групі пембролізумабу + акситинібу та 35% — у групі сунітинібу, 24-місячна ВБП — 26 та 17% відповідно. У пацієнтів після нефректомії частіше спостерігали повну відповідь на лікування за комбінованою схемою, ніж у пацієнтів, яким не проводили операцію. Побічні явища зафіксовано у 98,4% (≥3 ступеня — 75,8%) пацієнтів групи пембролізумабу + акситинібу та 99,5% (≥3 ступеня — 70,6%) групи сунітинібу (В.І. Rini et al., 2019; D. Soulieres et al., 2020).

Таким чином, комбінація пембролізумабу та акситинібу показала істотну перевагу над монотерапією сунітинібом за ЗВ і ВБП. Слід зауважити, що у пацієнтів після нефректомії ЗВ була більшою, ніж у хворих, яким операцію не проводили. Тому у пацієнтів, у яких з певних причин не може бути застосована комбінація пембролізумабу + акситинібу, доцільно розглянути можливість виконання нефректомії.

Підготувала Ілона Цюпа

КІТРУДА®

(пембролізумаб, МСД) 100 мг

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

Меланома

- ▶ 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.
- ▶ Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

Недрібноклітинний рак легень

- ▶ У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним непластичним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).
- ▶ У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.
- ▶ Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS \geq 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.
- ▶ Як монотерапія першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (\geq 1%), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:
 - III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або
 - метастатичного захворювання.
- ▶ Лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

Плоскоклітинна карцинома шкіри

- ▶ Показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC), яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню.

Класична лімфома Ходжкіна

- ▶ Показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфоною Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії.

Рак шлунку

- ▶ Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу.
- ▶ Для пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії.

Гепатоцелюлярна карцинома

- ▶ Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.

Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації

- ▶ Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high cancer, MSI-H) або дефіцитом механізмів 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 фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.
- ▶ Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено.

Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком

- ▶ Препарат Кітруда® показаний для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR).

Плоскоклітинний рак голови та шиї

- ▶ Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.
- ▶ Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.
- ▶ Показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.

Нирково-клітинний рак

- ▶ У комбінації з аксيتينібом як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком.

Уротеліальна карцинома

- ▶ Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.
- ▶ Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.
- ▶ Для пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ (бацілою Кальметта-Герена), з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

Рак шийки матки

- ▶ Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом.

Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high (TMB-H)) [\geq 10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом, у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.

Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфоною (PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії.

Показання для дорослих: додаткова схема дозування 400 мг кожні 6 тижнів

- ▶ Показаний до застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих.
- ▶ Це показання визначено на підставі фармакокінетичних даних взаємозв'язку впливу на ефективність та безпеку. Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі у підтвердних дослідженнях.

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 in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 0: 1–7, 2019. 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 Gadgil, 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., Piha-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., Burtress 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-2018-99-110220>. 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: 940–52. 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.J., 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. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузії. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. **Показання.** Меланома: лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланоною, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланоною з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень:** у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклетинним недрібноклітинним раком легень при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми, у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклетинним NSCLC, як монотерапія як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [(TPS) ≥ 1%], що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання, як монотерапія; для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 [(TPS) ≥ 1%], у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберраціями – після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберрацій. **Дрібноклітинний рак легень:** для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і примаїніні су однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклетинний рак голови та шиї:** у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклетинним раком голови та шиї, як монотерапія, як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 [(CPS) ≥ 1], як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна:** для лікування дорослих і дітей з стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. **Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома:** для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Уротеліальна карцинома:** для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1, для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії, для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЛЖ з карциною in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії. **Рак з високою мікростателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації:** для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікростателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідном, оксаліплатином та іринотеканом. **Висока мікростателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком:** для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком з високою мікростателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації. **Рак шлунку:** для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину і терапії, спрямованої на білок HER2/нез. **Езофагеальний рак:** для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклетинним езофагеальним раком, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), з прогресуванням захворювання після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії. **Рак шийки матки:** для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1). **Гепатоцелюлярна карцинома:** для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциною (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля:** для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля. **Нирково-клітинний рак:** у комбінації з асцитинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком. **Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини:** для лікування дорослих та дітей з нерезектабельним або метастатичним солідним пухлинами з високим мутаційним навантаженням у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування. **Плоскоклетинна карцинома шкіри:** для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклетинною карциною шкіри, яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню. **Показання для дорослих.** 200 мг кожні 3 тижні або 400 мг кожні 6 тижнів при всіх схвалених показаннях для дорослих. **Протипухлинні засоби.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні 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. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування. Імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіподізит, пошушення функцій щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і пошушення функцій нирок. Тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігоїд. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** застосування у період вагітності або годування груддю. препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо наявності пембролізумабу ні в тваринному, ні в грудному молоці, ні в грудному молоці, що отримує годувальця, ні на продукцію молока. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузії – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності:** Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **РП:** UA/16209/01/01 (Наказ МОЗ № 1819 від 27.08.2021). **Термін дії РП:** з 01.08.2017 по 01.08.2022. **Дата останнього перегляду** 08.07.2021 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 відповідних 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@merck.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: жовтень 2021. Матеріал придатний до: жовтень 2023. UA-KEY-00208