

Школа імунонкології: останні дані клінічних досліджень і досвід застосування імунотерапії при меланомі III стадії

Одним із напрямів сучасної онкології є імунонкологія, що відкрила нові можливості у лікуванні пацієнтів з меланою шкіри, особливо хворих без мутації *BRAF*, у яких обмежене застосування таргетних препаратів. З метою підвищення поінформованості лікарів-онкологів про нові дані клінічних досліджень щодо ефективності та профілю безпеки імунологічних лікарських засобів було створено Школу імунонкології (проект ImunoHub). У її рамках кожні два тижні протягом пів року будуть розглядатися найактуальніші питання діагностики та лікування найбільш поширених онкологічних захворювань. Перший блок цього проекту розпочався 21 жовтня та був присвячений меланомі III стадії. Провідні спеціалісти у цій сфері поділилися результатами новітніх клінічних досліджень і власним досвідом застосування імунотерапії. Учасники заходу не лише мали змогу поставити запитання провідним експертам онкологічної галузі, а й взяли участь в обговоренні діагнозу та лікування пацієнтів із клінічних випадків.



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 діагностику та лікування меланоми III стадії.

— За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2018 р. у світі зареєстровано 287 723 нових випадки

меланоми шкіри. Найвищий рівень захворюваності спостерігався в Австралії та Новій Зеландії. Виживаність пацієнтів із цим захворюванням залежить від його стадії, оскільки 5- та 10-річна виживаність при I стадії меланоми шкіри складає 98 та 95%, при II стадії — 90 та 84%, а при III стадії — 77 та 69% відповідно. Крім того, за 8-ю версією класифікації Американського об'єднаного комітету з раку виділяють такі підстадії меланоми: IIIA, IIIB, IIIC, IIID; пацієнти зі стадією IIID — категорія хворих із найбільш несприятливим прогнозом, які потребують ретельного спостереження та додаткової терапії (J.E. Gershenwald et al., 2017).

За даними Національного канцер-реєстру за 2019-2020 рр., в Україні виявлено 3008 нових випадків меланоми шкіри (з них 13 у дітей), при цьому 877 пацієнтів померли від цього захворювання. У 79% вперше виявлених випадків меланоми шкіри захворювання було діагностовано на I-II стадії, у 5% — на III, у 5% — на IV, а в 11% хворих стадія не була визначена. П'ятирічна виживаність пацієнтів при I-II стадії складає 60-75%, при III — 40%, при IV — 12%. Однак наведені дані слід трактувати з обережністю у зв'язку з тим, що у нашій країні обмежені можливості проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла. Це призводить до того, що велика частина пацієнтів з II стадією можуть мати невиявлені мікрометастази, це свідчить про наявність у них III стадії захворювання.

Показники виживаності у світі та Україні відрізняються, що зумовлено низкою причин: недостатнім рівнем професійної підготовки лікарів, низьким рівнем поінформованості населення, виконанням хірургічних втручань без попередньої патоморфологічної верифікації, обмеженою кількістю фахівців-онкодерматопатологів, обмеженими можливостями виконання біопсії сторожового лімфатичного вузла, що призводить до некоректного стадіювання меланоми та не дозволяє призначити необхідне лікування пацієнтам з III стадією захворювання. Крім того, відсутність єдиного погляду на рестадіювання спричиняє спотворення інформації про кількість пацієнтів із III та IV стадіями захворювання, які потребують дорогого лікування. Сьогодні в Україні для лікування меланоми зареєстровано дві комбінації таргетних препаратів і один інгібітор контрольних імунних точок, проте ці лікарські засоби не включені до Національного переліку препаратів, які закуповуються за державний кошт.

Згідно з настановами Європейського товариства медичної онкології (ESMO), Європейської асоціації дерматоонкологів (EADO) та Національної онкологічної мережі США (NCCN), при наявності ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів або транзитних чи сателітних метастазів у пацієнта слід запідозрити III стадію меланоми шкіри та провести комп'ютерну томографію (КТ) і магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. При III стадії захворювання пацієнтам рекомендують проводити молекулярно-генетичне тестування на наявність мутацій *BRAF*. Однак визначати експресію PD-L1 у пацієнтів з меланою шкіри сьогодні немає потреби, оскільки цей показник не впливає на прийняття рішення щодо призначення імунотерапії.

У настановах ESMO, EADO та NCCN також зазначено, що при III стадії меланоми шкіри у пацієнтів з мутацією *BRAF* може бути призначена таргетна терапія (схвалена комбінація дабрафенібу та траметинібу), а також імунотерапія пембролізумабом (*Кітруда*[®]) чи ніволумабом (як варіант). Застосування вемурафенібу, іпіліумабу, інтерферонів пацієнтам з III стадією меланоми не рекомендовано, а променева терапія має певні обмеження щодо рутинного використання у клінічній практиці.

Отже, пацієнтам з мутацією *BRAF* може бути запропонована як таргетна, так і імунна терапія, при цьому її вибір має ґрунтуватися на уподобаннях пацієнта (зручність прийому лікарських засобів), наявності супутньої патології та профілі токсичності препаратів. Пацієнтам без мутації *BRAF* можна запропонувати тільки імунотерапію.

Вивчення ефективності ад'ювантної терапії пембролізумабом після повної резекції меланоми шкіри III стадії проводилося у клінічному дослідженні EORTC 1325/KEYNOTE-054. У ньому пацієнтів було рандомізовано у дві групи: у 1-й хворі отримували пембролізумабу у дозі 200 мг внутрішньовенно 1 раз на 3 тижні протягом 1 року, у 2-й — плацебо у тому ж режимі. Особливістю цього дослідження є те, що у разі прогресування захворювання при отриманні пацієнтом плацебо йому дозволялося перейти на прийом пембролізумабу. Крім того, якщо у пацієнта, який завершив ад'ювантну терапію, через 6 міс виник рецидив, хворий мав змогу відновити терапію пембролізумабом у тій самій дозі до початку прогресування захворювання або до 2 років.

Результати дослідження KEYNOTE-054 свідчать про переваги пембролізумабу щодо зниження ризику розвитку рецидиву у пацієнтів з III стадією захворювання (3-річна безрецидивна виживаність — БРВ — у групі пембролізумабу складала 63,7%, у групі плацебо — 44,1%; відношення ризиків — ВР — 0,56; 95% довірчий інтервал — ДІ — 0,47-0,68; $p < 0,001$). Переваги пембролізумабу відзначалися й через 3,5 року спостереження: БРВ у групі пембролізумабу становила 59,8%, у групі плацебо — 41,4% (ВР 0,59; 95% ДІ 0,49-0,70; $p < 0,001$; рис. 1).

Застосування препарату *Кітруда*[®] через 3,5 року спостереження сприяло зниженню ризику розвитку віддалених метастазів (3,5-річна виживаність до розвитку віддалених метастазів у групі пембролізумабу складала 65,3%, а у групі плацебо — 49,4%; ВР 0,6; 95% ДІ 0,49-0,73; $p < 0,001$). Крім того, ризик розвитку локорегіонарних і віддалених метастазів через 3,5 року спостереження був нижчим у групі пембролізумабу порівняно з плацебо: 3,5-річна виживаність до розвитку локорегіонарних віддалених метастазів становила 39,5 проти 24,9% (ВР 0,57; 95% ДІ 0,46-0,72; $p < 0,001$), а до розвитку дистальних метастазів — 18,9 проти 14% відповідно (ВР 0,73; 95% ДІ 0,54-1,00; $p = 0,05$).

При аналізі профілю токсичності було встановлено, що кількість побічних ефектів була вищою у групі пембролізумабу та складала 37,7%; у групі плацебо небажані явища виникали у 9% учасників. Побічні явища 3 ступеня та вище при прийомі пембролізумабу відмічалися у 7,7% пацієнтів, плацебо — у 0,6% хворих. Більшість небажаних ефектів були представлені ендокринними порушеннями (дисфункція щитоподібної залози). Крім того, встановлено кореляцію між частотою виникнення імунно-опосередкованих небажаних явищ і відповіддю на пембролізумаб. Тобто у пацієнтів, у яких спостерігався розвиток імунно-опосередкованих небажаних явищ, результати лікування були кращими, ніж у хворих, у котрих такі побічні ефекти не виникали.

Таким чином, результати дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054 свідчать про те, що ад'ювантна терапія пембролізумабом після повної резекції меланоми шкіри III стадії сприяє збільшенню БРВ і виживаності до розвитку віддалених метастазів порівняно з плацебо, в тому числі в підгрупах із наявністю та відсутністю експресії PD-L1 та мутацією *BRAF* (А.М.М. Eggermont et al., 2020).

На цьогорічному конгресі Американського товариства клінічної онкології (ASCO) були представлені результати другої частини дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054, у якій взяли участь 175 хворих (155 пацієнтів підлягали кросоверу — із групи плацебо у зв'язку з прогресуванням захворювання перейшли у групу пембролізумабу, а 20 — речеленджу — відновили лікування після повного курсу пембролізумабу через прогресування захворювання). Трирічна ВВП у групі кросоверу складала 32,2%, а медіана ВВП — 8,5 (95% ДІ 5,7-15,2) міс (рис. 2). Із 20 пацієнтів групи речеленджу контроль захворювання було досягнуто лише у 4 хворих, при цьому 1-річна ВВП складала 40%, а медіана ВВП — 4,1 (95% ДІ 2,6 — не досягнуто) міс (А.М.М. Eggermont et al., 2021).

Результати дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054, отримані після кросоверу, зіставні з такими KEYNOTE-006 (пембролізумаб) та CHECKMATE-067 (ніволумаб), оскільки 3-річна ВВП у цих дослідженнях у середньому складає 32-33%, а частота об'єктивної відповіді — 39-44% (С. Robert et al., 2019).

У 2017 р. були представлені результати метааналізу щодо ефективності застосування ад'ювантної терапії інтерфероном альфа у пацієнтів з меланою високого ризику. Ішлося про те, що використання цього препарату достовірно підвищувало виживаність без подій і загальну виживаність порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хірургічне лікування (N.J. Ives et al., 2017). Однак сьогодні як у європейських, так і в американських настановах використання інтерферонів у рутинній практиці не рекомендоване.

На конгресі ASCO-2021 також були представлені результати дослідження S 1404. У ньому порівнювали ефективність пембролізумабу та високодозового інтерферону чи іпіліумабу після повної резекції меланоми шкіри високого ризику. У дослідження включали пацієнтів з III та IV стадією захворювання, які попередньо не отримували імунотерапію. Учасників рандомізували у 2 групи: у 1-й хворі приймали пембролізумаб протягом 1 року після хірургічного лікування, у 2-й — стандартну терапію (високодозовий інтерферон протягом 1 року чи іпіліумаб у дозі 10 мг/кг маси тіла протягом 3 років). Крім того, було проведено стратифікацію пацієнтів з виділенням підгруп IIIA, IIIB, IIIC та IV, а також залежно від експресії PD-L1 (K.F. Grossmann et al., 2021).

У пацієнтів, які отримували пембролізумаб, відмічалось зниження ризику розвитку рецидивів на 26% порівняно зі стандартною терапією (ВР 0,74; 95% ДІ 0,57-0,96; $p < 0,001$). Небажані явища, пов'язані з лікуванням, виникали у 19,5% хворих, що приймали пембролізумаб, у 49,2% — іпіліумаб та у 71,2% — високодозовий інтерферон. Припинили терапію через небажані побічні явища 16,9% пацієнтів групи пембролізумабу, 64,8% хворих, які отримували іпіліумаб, та 24,7% — високодозовий інтерферон.

Показники загальної виживаності в обох групах були практично однаковими, це, на думку дослідників, пов'язано з тим, що 39% учасників, які отримували стандартну терапію, після прогресування захворювання приймали анти-PD-1 препарати, а 6% пацієнтів — анти-PD-1 + CTLA-4 терапію (K.F. Grossmann et al., 2021).

Ефективність і безпека пембролізумабу у стандартній дозі у комбінації з іпіліумабом у зниженій дозі у пацієнтів з поширеною меланою, які раніше не отримували інгібітори контрольних точок, була продемонстрована у клінічному дослідженні KEYNOTE-029. Результати тривалого спостереження (36,8 міс) показали, що частота об'єктивної відповіді складала 62,1% (в тому числі 27,5% — повної відповіді та 34,6% часткової відповіді). Медіана тривалості відповіді, ВВП і ЗВ не були досягнуті, 36-місячні ВВП та ЗВ склали 59,1 та 73,4% відповідно. Таким чином, пембролізумаб у стандартній дозі та іпіліумаб у зниженій дозі забезпечували потужну протипухлинну активність, тривалу відповідь

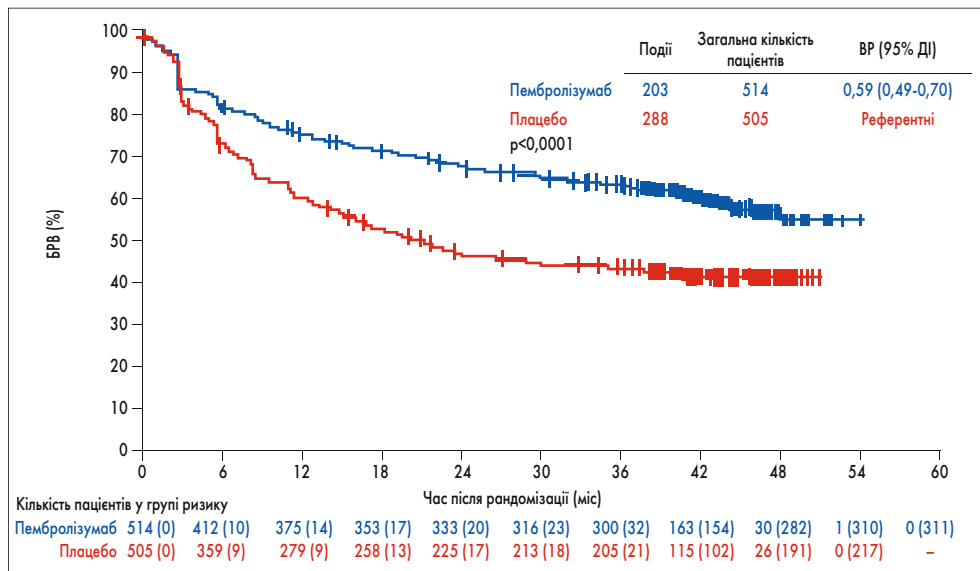


Рис. 1. Оновлені дані щодо БРВ у групі пембролізумабу та плацебо через 3,5 року за кривою виживаності Каплана – Маєра

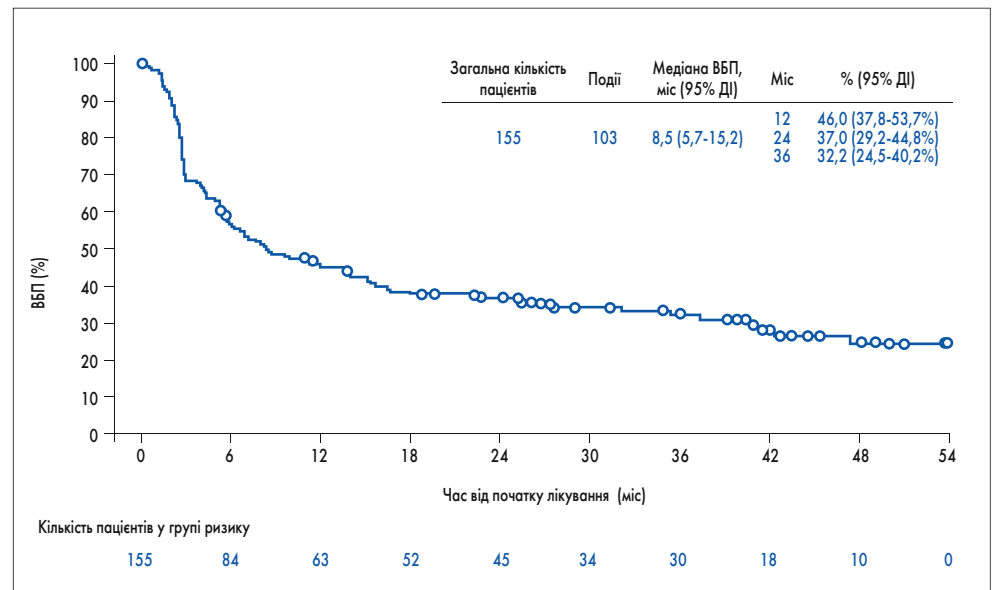


Рис. 2. Трирічна ВВП у групі кросоверу при прийомі пембролізумабу

і хороші показники довгострокової виживаності з контрольною токсичністю (M.S. Carlini et al., 2020).

У контексті розгляду можливості імунотерапії у пацієнтів з меланою шкіри III стадії з ураженням лімфатичних вузлів виділено певні ключові вимоги щодо її початку. Зокрема, хворі повинні бути старшими 18 років, мати загальний функціональний статус за ECOG 0-1 та попередньо проведено повне видалення пухлини з дисекцією регіонарних лімфатичних вузлів, незалежно від отримання променевої терапії та статусу *BRAF*.

Таким чином, у лікуванні пацієнтів з III стадією меланою шкіри імунотерапія має важливе значення, оскільки її головною метою є максимальне збільшення безрецидивного періоду та досягнення високої виживаності пацієнтів.

випадку. На МРТ (02.11.2019) встановлено, що печінка не збільшена, з чіткими рівними контурами та наявністю в паренхімі S7 та крайовій зоні S6 вогнищ розмірами 5-20 мм, гіпоінтенсивних у T1-зображенні.

Участь пацієнтки у клінічному дослідженні на той момент була неможливою, тому через 2 тижні хвора продовжила лікування пембролізумабом у дозі 200 мг через кожні 3 тижні. На КТ (26.12.2019) відмічалася наявність вузла 19 мм в дельтоподібному м'язі без істотної динаміки та повне регресування вогнищ у печінці.

Станом на 30.09.2020 хворій було проведено 17 курсів пембролізумабу. На КТ (30.09.2020) відмічалася регресування вузла у дельтоподібному м'язі та повне регресування вогнищ у печінці.

На сьогодні минуло 11 міс після проведеного лікування, прогресування захворювання у пацієнтки не відзначається.

Цей клінічний випадок свідчить про важливе значення індивідуального підходу до проведення імунотерапії та про те, що не варто робити поспішні висновки при отриманні негативної динаміки після першого курсу імунотерапії.



Лікар-дерматопатолог Медичної лабораторії CSD (м. Київ) Антоніна В'ячеславівна Калнікова детально ознайомила учасників заходу з особливостями патогістологічного дослідження сторожового лімфатичного вузла.

— Важливе значення у виборі тактики ведення пацієнтів із меланою шкіри належить біопсії та патогістологічному дослідженню сторожового лімфатичного вузла.

Зокрема, це дослідження дає змогу провести більш точне стадіювання та визначити прогноз захворювання, забезпечити контроль розвитку локорегіонарних рецидивів і підвищити виживаність пацієнтів. Відповідальними за виявлення сторожового лімфатичного вузла є лікар-радіолог і хірург-онколог або дерматоонколог, а за визначення наявності чи відсутності ураження лімфатичних вузлів — патогістолог.

При проведенні патоморфологічного стадіювання меланою важливими факторами, які впливають на визначення стадії, є глибина інвазії за Бреслоу та наявність звирозкувань на поверхні шкіри, а при встановленні категорії N — ураження локорегіонарних лімфатичних вузлів, відсутність біля первинної пухлини сателітних, мікросателітних або транзиторних метастазів. Сателітні метастази розташовані на відстані до 2 см від первинної пухлини в одному лімфатичному басейні, транзиторні — на відстані понад 2 см. Наявність мікросателітних метастазів може виявити тільки патогістолог. Визначення цих категорій має значення для прогнозування подальшого перебігу захворювання.

Показання до проведення біопсії сторожового вузла при меланомі шкіри чітко визначені в останніх настановах NCCN. У них зазначено, що ця процедура не показана, якщо ризик виявлення сторожового лімфатичного вузла складає <5%. До цієї когорти входять пацієнти з клінічною стадією IA, pT1a, глибиною інвазії за Бреслоу менше ніж 0,8 мм, без видимих звирозкувань та обтяжливих факторів. Проведення біопсії сторожового лімфатичного вузла може розглядатися у разі невпевненості стосовно

мікростадіювання пухлини (наприклад, коли клітини пухлини наявні в глибокому краї резекції). Якщо ризик ураження сторожового лімфатичного вузла складає 5-10%, проведення його біопсії також може бути розглянуто. Дослідження слід виконувати пацієнтам із клінічною стадією IB (pT1b, глибина інвазії за Бреслоу менше ніж 0,8 мм зі звирозкуванням або 0,8-1,0 см з/без звирозкування) чи T1a з глибиною інвазії за Бреслоу <0,8 мм і наявністю обтяжливих факторів (наприклад, мітотичного індексу >2 на 1 мм², особливо у молодих пацієнтів, або лімфоваскулярної інвазії).

Інтраопераційну візуалізацію сторожових лімфатичних вузлів можна проводити шляхом використання мічених радіонуклідів технецію (^{99m}Tc), індоціаніду зеленого чи комбінованих методів, однак найчастіше застосовують перший метод.

За відсутності в препаратах вираженого ураження лімфатичних вузлів при первинному огляді проводять імуногістохімічне дослідження для виявлення наявності чи відсутності мікрометастазів. Перед виконанням патогістологічного дослідження необхідно правильно підготувати матеріал для нього. Не можна використовувати заморожені зрізи при дослідженні сторожового лімфатичного вузла, оскільки це знижує можливість виявлення мікрометастазів, що впливає на подальше стадіювання.

У рекомендаціях Європейської організації з вивчення і лікування онкологічних захворювань (EORTC) зазначено, як правильно готувати парафінові блоки з метою мінімізації помилок щодо виявлення мікрометастазів. Товщина тканини лімфатичного вузла у парафіновому блоці не має перевищувати 2 мм. Наступний етап полягає у приготуванні зрізів з парафінових блоків для подальшого фарбування гематоксиліном та еозином й імуногістохімічного дослідження.

З метою проведення імуногістохімічної візуалізації пухлини використовують маркери SOX10, melan A та tyrosinase. SOX10 — транскрипційний фактор, що бере участь у диференціюванні клітин нервового гребеня в меланоциті й шваннівській клітині. Melan A — специфічний цитоплазматичний білок меланоцитів, який бере участь у формуванні меланосоми. Tyrosinase — меланоцит, специфічний фермент, який бере участь у синтезі пігменту.

У патогістологічному висновку також має бути вказана локалізація метастазів: субкапсулярна, паренхіматозна, комбінована (паренхіматозна та субкапсулярна), екстенсивна зливна чи екстенсивна мультифокальна. Несприятливою прогностичною ознакою є екстракапсулярне розташування пухлини, тобто її локалізація за межами лімфатичного вузла.

Таким чином, біопсія сторожового лімфатичного вузла з подальшим імуногістохімічним дослідженням має важливе значення у стадіюванні та визначенні прогнозу меланоми.

Наприкінці заходу учасники мали змогу поставити запитання експертам, що дозволило їм отримати відповіді на найбільш важливі питання практичного застосування імунотерапії.

Школа імунонкології є кроком назустріч підвищенню інформованості лікарів-онкологів щодо особливостей призначення імунотерапії при найпоширеніших онкозахворюваннях, зокрема при меланомі шкіри III стадії.

Підготувала Ірина Неміш



Цікавий клінічний випадок представив онкохірург науково-дослідного відділення пухлин шкіри і м'язів тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук Василь Васильович Остафійчук.

Клінічний випадок
Пацієнтка, 1985 р.н.

При проведенні дерматоскопії ураженої ділянки шкіри пацієнтки було діагностовано меланому, з приводу якої виконано широке висічення пухлини шкіри спини (08.07.2018). Під час патогістологічного дослідження встановлено вузлову форму злоякісної епітеліоїдно-клітинної меланоми шкіри, III рівня інвазії за Кларком, товщиною 2,5 мм за Бреслоу без звирозкування. Діагноз: меланома шкіри спини pT3aN0M0, стадія IIa, клінічна група 2.

Після відмови хворої від тактики спостереження у післяопераційний період їй було призначено курс низькодозової терапії інтерфероном- $\alpha 2b$ по 3 млн ОД 3 рази на тиждень протягом 10 міс.

З червня 2019 р. хвора звернулася до клініки зі скаргами на збільшення лімфатичних вузлів у правій аксиллярній ділянці. При проведенні КТ підтверджено метастазування в аксиллярні лімфатичні вузли справа. 12.07.2019 пацієнтці було проведено аксиллярну лімфодисекцію справа з отриманням патогістологічного висновку. У ньому зазначалося, що у 2 із 6 лімфатичних вузлів були виявлені метастази злоякісної епітеліоїдно-клітинної меланоми. Результат тесту на визначення мутації *BRAF* негативний. Діагноз: меланома шкіри спини з метастазуванням в аксиллярні лімфатичні вузли справа, pT3aN2bM0, стадія IIIC, клінічна група 2.

Пацієнтці було запропоновано ад'ювантне лікування пембролізумабом у дозі 200 мг через кожні 3 тижні.

Через тиждень лікування пацієнтка звернулася зі скаргами на пожовтіння склер. При проведенні біохімічного аналізу крові було встановлено підвищення рівня трансаміназ (аспартат- та аланінамінотрансферази) у 2 рази, а через 10 днів (16.09.2019) — у 4 рази. Було запідозрено аутоімунний гепатит, однак результат дослідження на антитіла до мітохондрій (19.09.2019) виявився негативним, тому діагноз не підтвердився.

При проведенні КТ з метою контролю перебігу захворювання (30.10.2019) відмічалася його прогресування, оскільки виявлено вузол 19-20 мм у дельтоподібному м'язі, а в печінці S7 та крайовій зоні S6 — 3 вогнища розмірами до 14 мм. При наявності метастазів у печінці слід рекомендувати проведення МРТ, яка є більш інформативною у цьому

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 акситинібом 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 меланою, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою 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 кнази 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 прогресу 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 примаїнімі з 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 карциномою, 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 БЦЖ з карциномою 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 аденокарциномою 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 карциномою (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля:** для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою 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 раком 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 карциномою 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, гіподензит, 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 тваринах, ні в грудному молоці, ні в продуктах годівля, 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 затверджено: жовтень 2021. Матеріал придатний до: жовтень 2023. UA-KEY-00208