

# Імуноterapia при неоперабельній меланомі III-IV стадії

**4 листопада стартував другий модуль Школи імуноонкології, темою якого стала імуноterapia при неоперабельній меланомі III стадії та меланомі IV стадії. Цей проєкт став першою онлайн-школою з сучасної онкології, учасники якої мають можливість інтерактивної участі, живого спілкування, розгляду клінічних випадків, ознайомлення з досвідом практичного застосування імуноterapiї та постійного доступу до останніх світових новин і рекомендацій з лікування та діагностики онкологічних захворювань.**



Про імуноterapia неоперабельної меланомі III стадії розповів онкохірург, співробітник науково-дослідного відділення онкоортопедії, пухлин шкіри та м'яких тканин Національного інституту раку (м. Київ), кандидат медичних наук **Василь Васильович Остафійчук**.

— За даними реєстру GLOBOCAN, глобальної програми зі статистики раку, у 2020 р. було зафіксовано 324 653 нових випадки меланомі шкіри та 57 043 випадків смерті від цього злоякісного новоутворення. У структурі захворюваності на рак меланома шкіри посідає 17-те місце, а у структурі смертності — 22-ге. За даними Національного канцер-реєстру, у 2019 р. на меланому хворіло 3008 людей та померло 877 осіб. Співвідношення кількості смертей із кількістю нових випадків меланомі в Україні складає 29,16%, що значно перевищує такий показник у світі.

Останнім часом спектр опцій лікування метастатичної меланомі 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. 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 імуноterapia, яка передбачає використання блокаторів білка програмованої клітинної смерті 1 (PD-1; пембролізумаб та ніволумаб) та цитотоксичного Т-лімфоцитасоційованого антигену 4 (CTLA-4; іпіліумаб), а також таргетна терапия інгібіторами BRAF-кінази (вемурафеніб, дабрафеніб) як у монорежимі, так і в комбінації з інгібіторами MEK-кінази (кобіметиніб, траметиніб).

За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (NCCN, 2021) та Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2019), імуно- та таргетна терапия є основними варіантами лікування пацієнтів із неоперабельною меланомою III та IV стадії.

Алгоритм вибору першої лінії лікування пацієнтів із неоперабельною меланомою III та IV стадії без мутації BRAFV600 передбачає призначення імуноterapiї. Для хворих із мутацією BRAFV600 за умови повільного прогресування пухлини та її невеликого об'єму як перша лінія рекомендоване застосування інгібітору PD-1 пембролізумабу (**Кітруда**<sup>®</sup>). Водночас при високому пухлинному навантаженні, високому рівні лактатдегідрогенази та швидкому агресивному перебігу захворювання у першій лінії слід надати перевагу таргетній терапії.

У вересні 2021 р. на конгресі ESMO було представлено результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження III фази MASTERKEY-265. У ньому було продемонстровано відсутність переваги використання комбінації пембролізумабу з онколітичними вірусами порівняно з монотерапією пембролізумабом (H.J. Gogas et al., 2021).

Ефективність застосування інгібітору імунних контрольних точок пембролізумабу у пацієнтів із вказаною патологією підтверджена у дослідженнях KEYNOTE-001, -002 та -006. Використання пембролізумабу у дослідженні Ів фази KEYNOTE-001 дозволило досягти об'єктивної відповіді (ОВ) у 41% пацієнтів і контролю захворювання у 65%, а при його застосуванні у першій лінії лікування — у 52 та 72% відповідно (O. Hamid et al., 2019).

У дослідженні III фази KEYNOTE-006, у якому порівнювали терапію пембролізумабом (10 мг/кг маси тіла через кожні 2 тижні або 10 мг/кг через кожні 3 тижні) й іпіліумабом (3 мг/кг через кожні 3 тижні, всього 4 введення), пембролізумаб забезпечував тривалу 5-річну загальну виживаність (ЗВ) у першій та другій лініях

терапии. Так, у групі пембролізумабу вдалося досягти 5-річної ЗВ 32,7 міс порівняно з 15,9 міс у групі іпіліумабу. Близько 40% пацієнтів групи пембролізумабу залишалися живими після 5 років лікування, тоді як у групі іпіліумабу — 31%. Аналіз результатів дослідження KEYNOTE-006 свідчить, що попередня таргетна терапия інгібіторами BRAF-кінази знижує ефективність пембролізумабу й іпіліумабу на 21%. ОВ на лікування досягла 42% у групі пембролізумабу та лише 17% у групі іпіліумабу, а її частота була вищою у раніше не лікованих пацієнтів (46%), ніж у пацієнтів, які отримували другу лінію терапії (C. Robert et al., 2019).

На цьогорічному конгресі Товариства з вивчення меланомі були представлені дані щодо 7-річної виживаності пацієнтів із поширеною меланомою у рамках клінічного дослідження III фази KEYNOTE-006. Результати показали, що пембролізумаб продовжує забезпечувати виживаність порівняно з іпіліумабом незалежно від BRAF-статусу та несприятливих прогностичних характеристик, таких як високий рівень лактатдегідрогенази, великий розмір пухлини або наявність метастазів у мозку. Ефективність пембролізумабу зберігається навіть після припинення терапії та при повторному його призначенні. 85% пацієнтів із повною відповіддю на лікування, 82% пацієнтів із частковою відповіддю та 40% зі стабілізацією стану після 2-річного прийому пембролізумабу залишалися живими зі збереженням раніше досягнутої відповіді (C. Robert et al., 2019).

У когортному дослідженні Ів фази KEYNOTE-029 призначення стандартної дози пембролізумабу у комбінації з іпіліумабом у зниженій дозі (1 мг/кг через кожні 3 тижні, 4 цикли) дозволило досягнути 3-річної виживаності без прогресування 59,1% та 3-річної ЗВ 73,4% (M.S. Carlino et al., 2020).

Таким чином, застосування пембролізумабу у дослідженні Ів фази KEYNOTE-001 дозволило отримати ОВ у 41% пацієнтів та контроль захворювання у 65%, а його використання у першій лінії лікування — у 52 та 72% відповідно (O. Hamid et al., 2019). Частота повної відповіді у разі призначення пембролізумабу в першій лінії терапії становила 17% (C. Robert et al., 2019). Імуноterapia з використанням інгібітору PD-1 пембролізумабу (**Кітруда**<sup>®</sup>) збільшує ЗВ у пацієнтів із поширеною меланомою незалежно від лінії лікування. Так, 5-річна ЗВ у загальній популяції склала 34%, а у раніше не лікованих осіб — 41% у дослідженні KEYNOTE-001 (O. Hamid et al., 2019) та 43% у дослідженні KEYNOTE-006 (C. Robert et al., 2019). У більшості пацієнтів протипухлинна активність пембролізумабу зберігається навіть після припинення терапії та при повторному її призначенні. Загальна частота побічних явищ 3-4 ступеня, зумовлених прийомом цього препарату, була відносно невеликою — 17% (O. Hamid et al., 2019).

Представимо клінічний випадок із власної практики із застосуванням пембролізумабу.

## Клінічний випадок

Пацієнтка, 1963 р.н., у червні 2003 р. звернулася зі скаргами на пухлину шкіри IV пальця лівої нижньої кінцівки.

23 червня 2003 р. проведено висічення пухлини шкіри з екзартикуляцією IV пальця лівої ноги. За даними біопсії — поверхнева меланома шкіри товщиною 1,3 мм за Бреслоу без звиразкування.

**Діагноз:** меланома шкіри IV пальця лівої ноги pT2aN0M0, стадія ІВ, клінічна група 2.

Було обрано тактику спостереження, яке тривало впродовж 5 років.

Пацієнтка звернулася по допомогу у Національний інститут раку у лютому 2021 р. після перенесеного COVID-19, коли відмітила появу вузлових новоутворень на лівому плечі, грудній клітці справа, поперековій

і сідничній ділянках, пухлину м'яких тканин лівої гомілки та рецидив пухлини в культі IV пальця лівої стопи.

22 березня 2021 р. під час проведення комп'ютерної томографії (КТ) у верхньому внутрішньому квадранті молочної залози було виявлено новоутворення неоднорідної щільності, з чіткими локально нерівними контурами, умовними розмірами 25×20×21 мм, яке прилягало до великого грудного м'язу. У підшкірній жировій клітковині внутрішніх відділів верхньої третини лівого плеча зафіксовано вузлове новоутворення діаметром 8 мм із неоднорідним накопиченням контрастної речовини. Аналогічне вузлове новоутворення діаметром до 4,5 мм було виявлено у прилеглих до жирової клітковини бічних відділах грудної клітки зліва, трохи нижче від аксиллярної ділянки.

**Діагноз:** меланома шкіри IV пальця лівої стопи (2003); стан після хірургічного лікування, рецидив, метастазування у м'які тканини лівої гомілки, грудної клітки справа, поперекової та сідничної ділянок та лівого плеча pT2aN0M0, стадія ІВ, клінічна група 2 (pT2aN0M1, стадія ІВ, клінічна група 2).

16 квітня 2021 р. проведена ексцизійна біопсія пухлини м'яких тканин лівого плеча й отримано гістологічний висновок: метастаз безпігментної меланомі; S-100 (DASO, поліклональні) — позитивна резекція в клітинах пухлини; SOX-10 (Cell Marque, клон EP268) — позитивна резекція в клітинах пухлини; Melan A (DASO, клон A103) — позитивна резекція в клітинах пухлини; тирозиназа (DASO, клон T311) — позитивна реакція в клітинах пухлини.

Молекулярно-генетичне дослідження дало змогу виявити наявність мутації BRAF V600.

Пацієнтці запропоновано терапію пембролізумабом (**Кітруда**<sup>®</sup>) у дозі 200 мг через кожні 3 тижні. Після 3 курсів прийому пембролізумабу у травні 2021 р. під час проведення контрольної КТ було виявлено повне клінічне регресування пухлини у післяопераційному рубці культі IV пальця лівої ноги, у м'яких тканинах, грудній клітці справа, поперековій і сідничній ділянках. Загалом було проведено 8 курсів імуноterapiї зі збереженням досягнутої відповіді на лікування.



Клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) **Максим Сергійович Єрмаков** також представив слухачам клінічний випадок лікування пацієнтки з меланомою.

## Клінічний випадок

Пацієнтка, 1944 р.н., у травні 2016 р. звернулася зі скаргами на наявність новоутворення шкіри спини.

18 травня 2016 р. проведено оперативне лікування та ексцизійну біопсію пухлини шкіри спини. За даними біопсії — поліпoidна форма злоякісної вузлової меланомі шкіри, IV рівень інвазії за Кларком, товщиною 12 мм за Бреслоу, зі звиразкуванням.

**Діагноз:** меланома шкіри спини pT4b, cN0M0, стадія ІІС.

У червні того ж року було виконано резекцію з розширеними краями та біопсію сторожового лімфатичного вузла. За даними біопсії — післяопераційний рубець без ознак резидуальної меланомі, 11 лімфатичних вузлів без ознак метастатичного ураження.

**Діагноз:** меланома шкіри спини pT4b, pN0(0/11), cM0, стадія ІІС.

У післяопераційний період було призначено курс низькодозової терапії інтерфероном-α2b по 3 млн ОД 3 рази на тиждень впродовж 8 міс.

У березні 2017 р. під час проведення планової КТ було підтверджено вторинне ураження легень, печінки, селезінки, лівої нирки та множинну медіастинальну, заочеревинну лімфаденопатію. Проведене молекулярно-генетичне дослідження виявило наявність мутації BRAF V600.

**Діагноз:** меланома шкіри спини pT4b, pN0(0/11), cM0, стадія ІІС. Стан після 8 місяців інтерферонотерапії. Прогресування захворювання. Вторинне ураження легень, печінки, селезінки, лівої нирки та множинна медіастинальна, заочеревинна лімфаденопатія.

Продовження на стор. 6.

Пацієнці запропоновано розпочати терапію пембролізумабом (Кітруда®) у дозі 200 мг через кожні 3 тижні.

Після 3 введень пембролізумабу у травні 2017 р. було проведено контрольну КТ, яка продемонструвала змішану структурну динаміку відомого раніше ураження, що з урахуванням застосування інгібітору контрольних точок могло свідчити про псевдопрогресування (рис. 1).

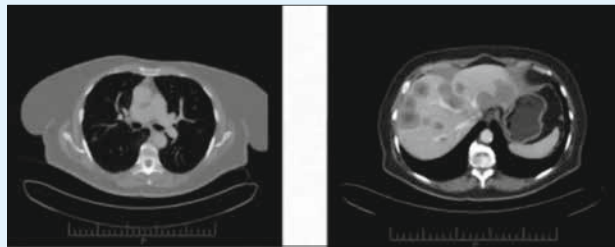


Рис. 1. Контрольна КТ від 29.05.2017 (після 3 введень пембролізумабу)

Під час наступного КТ-контролю, проведеного у серпні 2017 р. після 7 введень пембролізумабу, отримано позитивну динаміку відомого раніше ураження – зменшення ураження легень, печінки, зменшення аденопатії середостіння та заочеревинного простору (рис. 2).

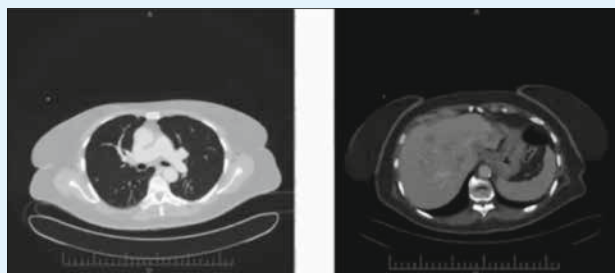


Рис. 2. Контрольна КТ від 28.08.2017 (після 7 введень пембролізумабу)

Після 19 введень пембролізумабу вдалося досягти зникнення більшості вогнищ ураження печінки, зменшення тих, що залишилися, зникнення аденопатії кореня правої легені та зникнення уражень селезінки (рис. 3).

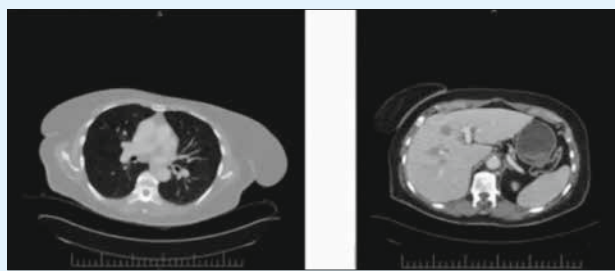


Рис. 3. Контрольна КТ від 08.06.2018 (після 19 введень пембролізумабу)

КТ-контроль, проведений після 35 введень препарату, продемонстрував відсутність рентгенологічних ознак прогресування хвороби (рис. 4).

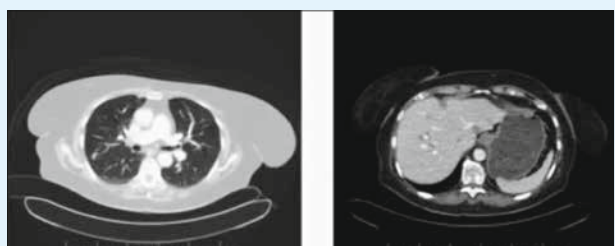


Рис. 4. Контрольна КТ від 06.09.2019 (після 35 введень пембролізумабу)

Лікування було припинене у червні 2020 р. на фоні відсутності рентгенологічних ознак прогресування захворювання після 44 введень пембролізумабу. Позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ), проведена у жовтні 2021 р. після 16-місячної перерви у лікуванні, дала змогу підтвердити відсутність прогресування уражень у грудній клітці, печінці.

Серед побічних явищ, що виникали під час лікування, відзначали нудоту та відсутність апетиту після 4-го по 7-й курс лікування, полінейропатію після 20-го курсу. Проте після перерви лікування на 2,5 міс прояви полінейропатії зникли. Функція щитоподібної залози не порушувалась протягом усього лікування.

Станом на сьогодні пацієнтка працює та веде активний спосіб життя (статус за ECOG 0). На грудень 2021 р. заплановане проведення контрольної ПЕТ-КТ з метою визначення необхідності використання стереотаксичної радіохірургії.

## Імунотерапія при неоперабельній меланомі III-IV стадії

Продовження. Початок на стор. 5.



Лікар-рентгенолог, завідувач відділення променевої діагностики Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ), кандидат медичних наук Микола Євгенович Новіков висвітлює особливості оцінювання відповіді на імунотерапію за допомогою методів візуалізації.

– Радіологічне оцінювання відповіді насамперед є спробою об'єктивно визначити реакцію пухлини на терапію. Цей метод оцінювання відповіді широко застосовується як сурогатна кінцева точка у клінічних дослідженнях цитотоксичних хімотерапевтичних та інших препаратів. Оцінювання ОВ пухлини набуло значного поширення, коли очевидною стала потреба у використанні загальноприйнятих термінів для опису результатів лікування злоякісних пухлин. Так, у 1981 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) опублікувала перші настанови щодо критеріїв оцінювання відповіді пухлини, засновані на вимірюванні пухлинного навантаження. Еволюція розуміння біології пухлини, шляхів впливу та лікування стала передумовою еволюції критеріїв оцінювання радіологічної відповіді на терапію.

Що необхідно для здійснення коректного радіологічного оцінювання? – Передусім – погодженість часу. Так, важливе значення надається інтервалу між базовою візуалізацією та стартом терапії, який найчастіше не має перевищувати 1 міс, а також кратності й інтервалом між контрольними обстеженнями, які залежно від швидкості «роботи» терапії тривають від 6-8 до 12 тижнів. Наступним важливим моментом є повнота та повторюваність даних. Зокрема, сюди належить достатній для системного оцінювання обсяг візуалізації, оптимальна для отримання достатньої кількості даних методика дослідження, та вибір такої методики візуалізації, яка дозволить повторно вимірювати візуальні біомаркери. Важливо пам'ятати, що для коректного повноцінного радіологічного оцінювання необхідна наявність даних усіх етапів оцінювання лінії терапії.

### Що необхідно для здійснення коректного радіологічного оцінювання?

– Передусім – погодженість часу. Так, важливе значення надається інтервалу між базовою візуалізацією та стартом терапії, який найчастіше не має перевищувати 1 міс, а також кратності й інтервалом між контрольними обстеженнями, які залежно від швидкості «роботи» терапії тривають від 6-8 до 12 тижнів.

Наступним важливим моментом є повнота та повторюваність даних. Зокрема, сюди належить достатній для системного оцінювання обсяг візуалізації, оптимальна для отримання достатньої кількості даних методика дослідження, та вибір такої методики візуалізації, яка дозволить повторно вимірювати візуальні біомаркери.

Важливо пам'ятати, що для коректного повноцінного радіологічного оцінювання необхідна наявність даних усіх етапів оцінювання лінії терапії.

### Які є системи оцінювання, призначені для контрольованих умов клінічних досліджень?

– У 2000 р. вперше були запропоновані критерії оцінювання відповіді солідних пухлин на лікування – RECIST 1.0 (Response evaluation criteria in solid tumours), які у 2009 р. були модифіковані та видані у новій версії – RECIST 1.1. Система оцінювання RECIST 1.1 залишається актуальною і сьогодні, що зумовлено її простотою та повторюваністю, необхідністю лише одновимірних розрахунків, чіткими інструкціями щодо визначень категорій радіологічної відповіді та кореляцією із клінічними кінцевими точками. Проте недоліками системи RECIST 1.1 є те, що вона враховує лише розмір, зокрема лише один лінійний розмір, не враховує гетерогенність пухлинного процесу та розроблена і розрахована для класичної цитотоксичної терапії.

Революція у лікуванні метастатичної меланоми, а саме перехід від цитотоксичної до таргетної та імунотерапії, поява препаратів із новими механізмами дії, нових патернів відповіді, вимагають нових критеріїв оцінювання відповіді, в тому числі й радіологічної.

Сьогодні варіантами відповіді на імунотерапію вважають не лише зменшення розміру пухлини після старту терапії, а й її збільшення із наступним зменшенням чи зникненням, збільшення розміру пухлини після початку терапії із подальшою стабільністю, збільшення кількості помітних пухлин після старту терапії із подальшим зменшенням чи зникненням, а також стабільність усіх уражень без істотної зміни розмірів протягом терапії.

Для оцінювання відповіді на лікування імунопрепаратами у 2009 р. була розроблена система irRC (immune-related Response Criteria), особливості якої зумовлені механізмом дії імунотерапевтичних агентів. Ця система потребує проведення двовимірних вимірювань і підтвердження прогресування через щонайменше 4 тижні. Нові ураження згідно з критеріями irRC не означають прогресування, а враховуються у загальне пухлинне навантаження.

F.S. Hodi та співавт. оцінили взаємозв'язок між ЗВ і найкращою загальною відповіддю на лікування за критеріями

irRC та RECIST 1.1 у пацієнтів із поширеною меланомою, які отримували пембролізумаб у дослідженні Ів фази KEYNOTE-001. Медіана ЗВ не була досягнута (95% довірчий інтервал – ДІ – 25,9 – не досягнуто) для пацієнтів із не-прогресуючим захворюванням за обома системами критеріїв, становила 22,5 міс (95% ДІ 16,5 – не досягнуто) для пацієнтів із прогресуванням захворювання за RECIST 1.1, але відсутністю прогресування за системою irRC та 8,4 міс (95% ДІ 6,6-9,9) для пацієнтів із прогресуючим захворюванням за обома системами критеріїв. Ці результати свідчать про те, що відповідно до RECIST 1.1 можна недооцінити користь пембролізумабу приблизно у 15% пацієнтів (F.S. Hodi et al., 2016). Проте недоліками системи irRC стала її громіздкість, особливо порівняно з RECIST 1.1, що зумовило спробу їх об'єднання та створення у 2013 р. критеріїв оцінювання відповіді солідних пухлин на імунотерапію – irRECIST. Система irRECIST передбачає проведення одновимірних вимірювань, підтвердження прогресування здійснюється через щонайменше 4 тижні, а нові ураження автоматично не означають прогресування, а враховуються у загальне пухлинне навантаження.

Дослідження демонструють високу конкордантність одно- та двовимірних вимірювань при визначенні категорії відповіді, без різниці часу до прогресування. Варіабельність одновимірних вимірювань є вдвічі меншою, а зменшення кількості вимірювань уражень – безпечним (M. Nishino et al., 2013).

Модифікація irRECIST відбулася у 2017 р., коли була створена система iRECIST. Система iRECIST передбачає проведення одновимірних вимірювань, підтвердження прогресування здійснюється через 4-8 тижнів, нові ураження автоматично не означають прогресування, виділені окремі категорії «непідтверджене прогресування» та «підтверджене прогресування» (L. Seymour et al., 2017).

Таким чином, радіологічне прогресування захворювання потребує підтвердження при повторному дослідженні, а поява нових уражень не означає радіологічне прогресування захворювання. Головними викликами для радіологічного оцінювання залишаються псевдопрогресування, гіперпрогресування й імунні побічні реакції.

Необхідно пам'ятати, що при особливо активній імунній відповіді пухлинні вогнища іноді можуть значно інфільтруватися імунними і запальними клітинами, внаслідок чого помітно збільшуються розміри метастазів, а також візуалізуються нові вогнища. У цьому випадку, відповідно до критеріїв ВООЗ або RECIST, йтиметься про прогресування захворювання, однак звертає увагу невідповідність клінічної картини формальним критеріям. Це явище отримало назву псевдопрогресування. При імунотерапії метастатичної меланоми псевдопрогресування зустрічається із частотою близько 10%.

Про гіперпрогресування свідчатиме значне збільшення пухлинного навантаження після початку імунотерапії. Для гіперпрогресування характерний удвічі більший приріст пухлинного навантаження порівняно з таким при прогресуванні на тлі попередньої лінії лікування. При цьому частіше спостерігається збільшення раніше наявних пухлин, ніж поява нових.

Що стосується імунно-індукованих побічних реакцій, то унікальна для імунопрепаратів токсичність, найімовірніше, має аутоімунне походження. Майже 17% таких явищ матимуть рентгенологічні прояви, частина з яких випереджатиме клінічні. Побічні прояви з боку імунної системи частіше виникають на фоні терапії CTLA-4 та із меншою частотою при застосуванні PD-1 та PD-L1.

Таким чином, радіологічне оцінювання – це спроба об'єктивізації динаміки розвитку пухлинного процесу, а системи радіологічного оцінювання – групи правил і настанов, створених насамперед для контрольованих умов клінічних досліджень. Коректне радіологічне оцінювання потребує дотримання низки умов, а нові способи терапії призводять до нових патернів динаміки пухлинного навантаження, зокрема і патернів радіологічної відповіді. Радіологічне оцінювання – частина комплексного оцінювання стану пацієнта не лише для з'ясування динаміки пухлинного ураження, а й для виявлення побічних реакцій на терапію.

\*\*\*

Після завершення доповідей відбулася дискусія, під час якої спікери відповідали на запитання учасників школи.

Підготувала **Ольга Нестеровська**



# 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 неплазматичним 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/neu.
- ▶ 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 неoad'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 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-Martín 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 (PMBC): Data from the Keynote-013 and Keynote-170 Studies. *Blood* 2018, 132: 228; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-110220>. Assessed: 29.03.21. 12. Andre T. et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383: 2207–2216. 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.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. **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 меланомою, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень:** у комбінації з хіміотерапією пемтрескседом і препаратом платини як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної ліфмоми, у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним 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 принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклітинний рак голови та шиї:** у комбінації з платиною та фторурацином як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним 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 чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна:** для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфою 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 лімфою 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, якщо 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 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 нефективності 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 фторпіримідиним, 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 гастроєзофагеальною з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідини або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu. **Езофагеальний рак:** для лікування пацієнтів з рецидивуючим місцево прогресуючим або метастатичним плоскоклітинним 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 нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування. **Плоскоклітинна карцинома шкіри:** для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною 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. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Об'єктивні 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, порушення функції шлункової залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок. Тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігoid. **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 залозі, ні на продукуючому молоку. **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/116209/01/01 (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](http://www.msd.ua)

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, зазначеного 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](mailto:pharmacovigilance.ukraine@msd.com). Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на [medinfo@merck.com](mailto: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