

# Нові досягнення у діагностиці та лікуванні недрібноклітинного раку легені

**Рак легені є однією з провідних причин смертності від онкозахворювань у світі та другою за поширеністю онкологічною патологією у чоловіків і жінок (після раку передміхурової та молочної залози відповідно). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, смертність від раку легені у світі продовжує зростати, що пов'язано зі збільшенням споживання тютюну, особливо в країнах Азії. Захворюваність на рак легені у пацієнтів молодших за 40 років залишається низькою порівняно з особами віком 65-84 роки, в яких кількість випадків захворювання продовжує зростати (K.C. Thandra et al., 2021). У зв'язку з цим науковці світу активно вивчають тему діагностики та лікування раку легені й діляться власними науковими доробками з колегами та лікарями у рамках науково-практичних заходів. Так, у рамках науково-практичної конференції «Менеджмент пацієнтів з раком легень. Куди ми рухаємось?» провідні українські фахівці в галузі онкології у форматі розбору складних клінічних випадків, інтерактивних майстер-класів і лекцій особливий акцент зробили на сучасних рекомендаціях і новітніх результатах клінічних досліджень щодо підвищення ефективності лікування недрібноклітинного раку легені (НДРЛ).**



Про еволюцію лікування пацієнтів з НДРЛ за даними, оприлюдненими на форумі Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology, ASCO), розповів завідувач відділення хіміотерапії КНП ЛОР «Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр», кандидат медичних наук, доцент **Ярослав Васильович Шпарик**.

— Одна з важливих тем, яка широко обговорювалася у рамках форуму ASCO, — підвищення ефективності лікування пацієнтів з НДРЛ. Наукові доробки, представлені у метааналізі P.J. Souquet та співавт. починаючи з 1995 року, свідчать про доцільність застосування хіміотерапії порівняно з підтримуючою терапією при поширеному та дисемінованому НДРЛ. Так, було встановлено достовірне зниження смертності через 3 та 6 місяців ( $p=0,01$ ) у групі хіміотерапії порівняно з застосуванням підтримуючої терапії. Це, на думку авторів, свідчило про те, що хіміотерапію варто рекомендувати пацієнтам з неоперабельним НДРЛ.

Аналіз ефективності застосування схеми цисплатину і паклітакселу порівняно з комбінаціями цисплатину та гемцитабіну, цисплатину та доцетакселу або карбоплатину та паклітакселу у пацієнтів із поширеним НДРЛ проводилося у рандомізованому дослідженні J.H. Schiller та співавт. у 2002 р. Медіана загальної виживаності (ЗВ) усіх пацієнтів складала 7,9 місяця (95% довірчий інтервал — ДІ — 7,3-8,5), 1- та 2-річна виживаність — 33 та 11% відповідно. При міжгруповому порівнянні результатів дослідження різниці між зазначеними показниками не було встановлено. Проте значно довший період до прогресування хвороби відзначався у групі цисплатину і гемцитабіну, ніж інших режимів лікування, хоча при застосуванні цієї схеми частіше спостерігався токсичний вплив на нирки. Тобто жодна з чотирьох схем хіміотерапії у пацієнтів із поширеним НДРЛ не мала переваг над іншими.

Згодом було проведено рандомізоване дослідження за участю пацієнтів із рецидивуючим або прогресуючим НДРЛ, які отримували хіміотерапію паклітакселом і карбоплатином або паклітакселом і карбоплатином у поєднанні з бевацизумабом. Медіана ЗВ становила 12,3 місяця в групі, яка отримувала хіміотерапію + бевацизумаб, та 10,3 місяця у групі тільки хіміотерапії (відносний ризик — ВР — смерті 0,79;  $p=0,003$ ). Медіана виживаності без прогресування (ВБП) у двох групах становила 6,2 і 4,5 місяця відповідно (ВР прогресування захворювання 0,66;  $p<0,001$ ). Частота клінічно значущих кровотеч дорівнювала 4,4 і 0,7% в обох групах відповідно ( $p<0,001$ ). При цьому у хворих, які отримували хіміотерапію у поєднанні з бевацизумабом, було зареєстровано 15 летальних випадків, пов'язаних із лікуванням. Автори дійшли висновку про те, що додавання бевацизумабу до паклітакселу та карбоплатину при лікуванні окремих

пацієнтів з НДРЛ мало значну перевагу щодо показників виживаності при одночасному зростанні смертності, пов'язаної з лікуванням (A. Sandler et al., 2006). Тому необхідність підвищення ефективності лікування пацієнтів з поширеним НДРЛ шляхом пошуку нових методів залишалася актуальною.

Е.В. Garon та співавт. (2019) представили 5-річні результати дослідження Ів фази KEYNOTE-001 з вивчення ефективності та безпеки застосування монотерапії пембролізумабом у пацієнтів із занедбаними злоякісними пухлинами, більшість яких складала НДРЛ. При використанні пембролізумабу медіана ЗВ становила 22,3 місяця (95% ДІ 17,1-32,3) у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, і 10,5 місяця (95% ДІ 8,6-13,2) у хворих, яким попередньо призначали терапію, при цьому 5-річна ЗВ становила 23,2 та 15,5% відповідно. Отже, застосування пембролізумабу як монотерапії забезпечувало тривалу протиракову дію та високі показники 5-річної ЗВ у пацієнтів з раніше не лікованим або попередньо лікованим НДРЛ.

У наступному клінічному дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-024 порівнювали ефективність пембролізумабу з хіміотерапією на основі препарату платини у хворих із нелікованим поширеним НДРЛ та високим рівнем експресії ліганду білка програмованої клітинної смерті (PD-L1) за шкалою пропорції пухлини (TPS) — 50% та більше — без аберацій генів *EGFR/ALK*. Пацієнтів було рандомізовано у групи пембролізумабу або хіміотерапії. Станом на середній період спостереження 25,2 місяця медіана ЗВ дорівнювала 30,0 місяців (95% ДІ 18,3 — не досягнуто) у групі пембролізумабу та 14,2 місяця (95% ДІ 9,8-19,0) у групі хіміотерапії (ВР 0,63; 95% ДІ 0,47-0,86). Вісімдесят два пацієнти, які отримували хіміотерапію, перейшли на прийом пембролізумабу. При цьому, незважаючи на значний перехід пацієнтів з групи хіміотерапії у групу пембролізумабу, відмічалася покращення медіани ЗВ. Побічні ефекти (ПЕ) 3-5 ступеня, пов'язані з лікуванням, спостерігалися рідше при застосуванні пембролізумабу порівняно з хіміотерапією (у 31,2 проти 53,3% випадків відповідно; M. Reck et al., 2019).

Станом на середній період спостереження 59,9 (55,1-68,4) місяця були опубліковані оновлені дані дослідження KEYNOTE-024. Медіана ЗВ пацієнтів із метастатичним НДРЛ й експресією PD-L1 TPS 50% та більше, які отримували пембролізумаб, складала 26,3 місяця, у групі хіміотерапії цей показник становив 13,4 місяця (ВР 0,62; 95% ДІ 0,48-0,81; J.R. Brahmer et al., 2020). При оцінюванні результатів застосування пембролізумабу у пацієнтів, які пройшли 35 циклів терапії, 4-річна ЗВ становила 61,8%, а медіани ЗВ не було досягнуто (G. de Castro Jr. et al., 2023).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-189, проведеному за участю пацієнтів з метастатичним неплюскоклітинним НДРЛ без мутацій *EGFR* або *ALK*, які раніше не отримували лікування з приводу метастатичного захворювання, порівнювали ефективність застосування хіміотерапії

у поєднанні з пембролізумабом та плацебо у поєднанні з хіміотерапією кожні 3 тижні протягом 4 циклів з подальшим призначенням пембролізумабу або плацебо з пеметрекседом у відповідних групах до завершення 35 циклів лікування. При медіані спостереження 10,5 місяця ВБП складала 8,8 місяця у групі пембролізумабу та 4,9 місяця у групі плацебо (ВР 0,52; 95% ДІ 0,43-0,64,  $p<0,001$ ). Частота об'єктивної відповіді становила 47,6 та 18,9% в обох групах відповідно. Однорічна ЗВ у групі пембролізумабу становила 69,2%, а у групі плацебо — 49,4% (ВР 0,49; 95% ДІ 0,38-0,64;  $p<0,01$ ). Однорічна ЗВ у групі пембролізумабу у пацієнтів з експресією PD-L1 TPS  $<1\%$  складала 61,7%, від 1 до 49% — 71,5%, з експресією PD-L1 TPS 50% та більше — 73,0% (L. Gandhi et al., 2018). При медіані спостереження 23,1 місяця у пацієнтів з експресією PD-L1 TPS 1% та більше медіана ВБП у групі пембролізумабу становила 10,4 проти 4,9 місяця у групі плацебо (ВР 0,41; 95% ДІ 0,33-0,53), а медіана ЗВ — 23,3 та 11,3 місяця відповідно (ВР 0,61; 95% ДІ 0,46-0,8; L. Gandhi et al., 2020). При завершальному аналізі медіани ВБП (медіана спостереження 31,0 місяця) було виявлено, що у групі пембролізумабу цей показник становив 9,0 місяця, у групі плацебо — 4,9 місяця (ВР 0,49; 95% ДІ 0,41-0,59), а медіана ЗВ дорівнювала 22,0 та 10,6 місяця відповідно (ВР 0,59; 95% ДІ 0,46-0,69). Остаточний аналіз ЗВ залежно від експресії PD-L1 показав, що медіана ЗВ у хворих з експресією TPS 50% та більше становила 27,7 місяця, від 1% до 49% — 21,8 місяця, а  $<1\%$  — 17,2 місяця (D. Rodriguez-Abreu et al., 2020).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ІІІ фази KEYNOTE-407 за участю пацієнтів з попередньо не лікованим пласкоклітинним НДРЛ ІV стадії порівнювали ефективність схеми пембролізумабу у поєднанні з карбоплатином і паклітакселом чи наб-паклітакселом та плацебо у поєднанні з карбоплатином і паклітакселом чи наб-паклітакселом (L. Paz-Ares et al., 2018). При медіані спостереження 56,9 місяця медіана ЗВ становила 17,2 місяця у групі пембролізумабу та 11,6 місяця у групі тільки хіміотерапії, а 5-річна ЗВ — 18,4 та 9,7% відповідно (H. Chen et al., 2023).

Результати п'яти досліджень з вивчення застосування пембролізумабу як монотерапії (когорта 1) та у комбінації з хіміотерапією (когорта 2) у другій лінії лікування пацієнтів із прогресуючим або метастатичним НДРЛ, у яких захворювання прогресувало після завершення 35 циклів терапії пембролізумабом, представлені в об'єднаному аналізі даних D. Rodriguez-Abreu та співавт. (2020). Шестимісячна ВБП і ЗВ у групі монотерапії пембролізумабом у другій лінії лікування становили 60,8 та 85,1% відповідно, тоді як у когорті 2 — 54,5 та 85,1% відповідно.

Стандартною першою лінією терапії метастатичного неплюскоклітинного НДРЛ із мутацією *EGFR* є інгібітори тирозинкінази (ТКІ) рецептора епідермального фактора росту (EGFR), проте розвиток резистентності до них є неминучим, а варіанти лікування обмеженими. З метою покращення лікування пацієнтів цієї групи було проведено дослідження KEYNOTE-789. У ньому вивчали ефективність застосування пембролізумабу у поєднанні з пеметрекседом і хіміотерапією на основі препаратів платини у пацієнтів із метастатичним неплюскоклітинним НДРЛ та мутацією *EGFR*, резистентним до ТКІ. У дослідженні взяли участь пацієнти з гістологічно або цитологічно підтвердженим неплюскоклітинним НДРЛ ІV стадії, 0 або 1 балом за шкалою ECOG, документально підтвердженою мутацією в 19-му (ex19del) або 21-му (L858R) екзоні гена *EGFR* та ознаками прогресування після лікування ТКІ. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групу пембролізумабу або групу плацебо в комбінації з пеметрекседом і карбоплатином або цисплатином протягом 4 циклів



із подальшим призначенням підтримуючої терапії пембролізумабом або плацебо у поєднанні з пеметрекседом (31 цикл). Пацієнтам групи плацебо було дозволено перейти на монотерапію пембролізумабом після прогресування захворювання. Після включення у дослідження пацієнти були стратифіковані відповідно до експресії PD-L1 (<50 проти ≥50%), за регіонами (Східна Азія та не-Східна Азія) та за попереднім лікуванням (прийомом осимертинубу). Остаточні результати було отримано під час другого проміжного аналізу.

У дослідженні III фази KEYNOTE-789 було показано, що лікування пембролізумабом із хіміотерапією подовжувало ВВП і ЗВ, однак не було отримано статистично значущої різниці при порівнянні з плацебо. Під час другого проміжного аналізу при медіані спостереження 42,0 місяця було виявлено, що медіана ЗВ у пацієнтів, які отримували пембролізумаб, складала 15,9 проти 14,7 місяця у групі плацебо у поєднанні з хіміотерапією (ВР 0,84; 95% ДІ 0,69-1,02;  $p=0,0362$ ). ЗВ через 12 місяців становила 61,6% у групі пембролізумабу проти 59,4% у групі плацебо, а через 24 місяці – 30,6 проти 26,4% відповідно. ПЕ ≥3 ступеня, пов'язані з лікуванням, спостерігалися у 43,7% пацієнтів у групі пембролізумабу й хіміотерапії та 38,6% у групі плацебо та хіміотерапії. У дослідженні KEYNOTE-789 у хворих на метастатичний непластичний НДРЛ із мутацією *EGFR*, резистентний до ІТК, додавання пембролізумабу до хіміотерапії порівняно з плацебо у поєднанні з хіміотерапією не призвело до істотного подовження ВВП і ЗВ. ПЕ були контрольованими в обох групах, нових ПЕ не виявлено. Автори також дійшли висновку, що необхідні додаткові дослідження біомаркерів, щоб визначити, у яких пацієнтів із метастатичним непластичним НДРЛ та мутацією *EGFR* з резистентністю до ТКІ будуть спостерігатися переваги імунотерапії (J.C.H. Yang et al., 2023).

З метою оцінювання періопераційного застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією у пацієнтів з ранньою стадією НДРЛ було проведено дослідження KEYNOTE-671. У ньому взяли участь пацієнти з резектабельними II, IIIA або IIIB (N2) стадіями НДРЛ, які були рандомізовані у групи неoad'ювантного прийому пембролізумабу (200 мг) або плацебо 1 раз на 3 тижні. Кожен хворий додатково отримував хіміотерапію впродовж 4 циклів із подальшим проведенням хірургічного втручання та застосуванням пембролізумабу або плацебо в ад'ювантному режимі 1 раз кожні 3 тижні протягом до 13 циклів. Під час попередньо визначеного першого проміжного аналізу після спостереження тривалістю 25,2 місяця виживаність без подій через 24,0 місяця становила 62,4% у групі пембролізумабу та 40,6% у групі плацебо (ВР 0,58; 95% ДІ 0,46-0,72;  $p<0,001$ ). Розрахункова 24-місячна ЗВ становила 80,9% у групі пембролізумабу та 77,6% у групі плацебо ( $p=0,02$ ), що не відповідало критеріям значущості. Значна патологічна відповідь за незалежного висновку патолога у засліпленому режимі становила 30,2% у групі пембролізумабу та 11,0% у групі плацебо, а повна патологічна відповідь – 18,1 і 4,0% відповідно. У 44,9% учасників, які отримували пембролізумаб, та в 37,3% учасників групи плацебо спостерігалися ПЕ 3 ступеня або вище, з них у 1,0 та 0,8% хворих відповідно відмічалися ПЕ 5 ступеня. Отже, у пацієнтів з операбельною ранньою стадією НДРЛ застосування пембролізумабу у поєднанні з хіміотерапією в неoad'ювантному режимі та подальшою резекцією пухлини й прийомом пембролізумабу в ад'ювантному режимі сприяло покращенню виживаності без подій, досягненню значної патологічної і повної патологічної відповіді порівняно з групою неoad'ювантної хіміотерапії з подальшим хірургічним втручанням. ЗВ в цьому аналізі істотно не відрізнялася між групами (H. Wakelee et al., 2023).

Таким чином, сьогодні маємо результати 5-річної виживаності при занедбаному НДРЛ. При застосуванні імунотерапії з хіміотерапією цей показник складає приблизно 20% незалежно від експресії PD-L1 і гістологічної будови пухлини, а у разі високої експресії PD-L1 (TPS понад 50%) при монотерапії пембролізумабом – понад 30%. Тобто 5-річна виживаність зросла удвічі при застосуванні пембролізумабу порівняно з використанням тільки хіміотерапії. Крім того,

сьогодні вивчаються й перспективи застосування імунотерапії пембролізумабом при неметастатичному (у тому числі операбельному) НДРЛ.



**Завідувачка патологоанатомічного відділення Медичної лабораторії CSD LAB (м. Київ) Олена Олександрівна Кошик** розповіла про проблемні питання молекулярно-генетичної діагностики метастатичного раку легені.

– У діагностиці рецидиву/метастатичного раку легені вагомим місцем належить проведенню біопсії.

Її виконують з метою підтвердження гістологічного типу первинної пухлини або визначення наявності трансформації в дрібноклітинну нейроендокринну карциному чи будь-яку іншу гістологічну форму. За рекомендаціями Національної онкологічної мережі США при прогресуючому чи метастатичному раку легені слід провести біопсію з визначенням гістологічного типу пухлини. При встановленні наявності аденокарциноми, великоклітинної карциноми або НДРЛ, неспецифікованого іншим чином, проведення молекулярного тестування обов'язкове. При цьому у хворих на плоскоклітинну карциному результати тестування не завжди можуть бути корисними. Проведення біопсії при раку легені викликає труднощі, тому почергове виявлення мутацій не рекомендується. У такому випадку варто виконувати панельне тестування для отримання даних про весь спектр можливих мутацій. Дослідження можна проводити на гістологічному матеріалі, який характеризується високою клітинністю, а також на цитологічному матеріалі та плазмі крові (R. Pirker et al., 2010; A. Marchetti et al., 2010). Якщо матеріалу для дослідження недостатньо, можна повторити біопсію або провести визначення циркулюючої пухлинної ДНК.

Одним із сучасних методів виявлення молекулярних змін є секвенування нового покоління (Next-generation sequencing, NGS), яке базується на визначенні нуклеотидної послідовності ДНК або РНК. Методика, яка ґрунтується на визначенні РНК, є більш чутливою в ідентифікації рідких мішеней, особливо при ідентифікації реаранжувань генів, а також дозволяє визначити додаткові класи клінічно значущих варіацій РНК, включаючи аберантні сплайс-варіанти. Проте максимально доцільним сьогодні є проведення одномоментної коекстракції РНК та ДНК і симультанне NGS-дослідження. Методом тестування пухлин, заснованим на NGS, який використовується для визначення чотирьох основних класів змін, що зумовлюють ріст пухлин (заміни основ, вставок і делецій, зміни кількості копій, перебудови та злиття генів), є комплексне геномне профілювання. Цей метод допомагає прогнозувати відповідь і стійкість до таргетної терапії або імунотерапії порівняно з традиційним молекулярним тестуванням. Комплексне геномне профілювання показане всім пацієнтам з метастатичним процесом та обмеженими опціями лікування, хворим, у яких вирішується питання щодо застосування імунотерапії, при пухлинах, коли вибір першої лінії терапії залежить від численних діючих молекулярних маркерів, кількість яких постійно зростає, для отримання повної терапієорієнтованої інформації за один раз, а також для визначення нечастих молекулярних порушень.

Вибір імунотерапії при раку легені ґрунтується на участі PD-1/PD-L1 у патогенезі захворювання. PD-1 – рецептори, які експресуються на поверхні активованих Т-лімфоцитів, а PD-L1 – ліганди, що експресуються на поверхні пухлинних клітин. Зв'язок рецептора PD-1 з його лігандом PD-L1 інгібує активацію Т-цитотоксичних клітин, викликаючи імносупресію та неопластичний ріст. Оцінювати експресію PD-1/PD-L1 можна за різними методиками. Проте якщо у пацієнта експресія PD-L1 становить <1% та не визначається жоден з маркерів молекулярного тестування, слід запідозрити великоклітинну карциному або НДРЛ, неспецифікований іншим чином, при яких немає протипоказань до застосування пембролізумабу.

Таким чином, молекулярно-генетична діагностика метастатичного раку легені має важливе значення у плануванні терапії та прогнозуванні її ефективності для пацієнта.



**Лікар-онколог відділення малоінвазивної та ендоскопічної хірургії, інтервенційної радіології ДНП «Національний інститут раку» (м. Київ) Вероніка Володимирівна Пацко** висвітлила тему псевдопрогресування з погляду теорії та практики.

– Після впровадження імунотерапії в онкологічну практику тема унікальної моделі реакції пухлини (псевдопрогресування) при застосуванні такого лікування, при якому відповідь на нього супроводжувалася початковим збільшенням загального об'єму пухлини або розвитком нових вогнищ із подальшим зменшенням пухлини (метастазів), стала більш актуальною. Повідомляється, що частота псевдопрогресування досить низька. Частота псевдопрогресування, про яку вказували раніше, становила менше ніж 10% (J.D. Wolchok et al., 2009; F.S. Hodi et al., 2016; P. Queirolo et al., 2017). Проте, за іншими даними, частота атипичної відповіді складає 20% (включно з появою нових вогнищ і збільшенням розмірів пухлини більш ніж на 10%, які згодом зменшувалися). Ці дані свідчать, що частота нетипових моделей може бути вищою, ніж повідомлялося раніше, особливо сьогодні, коли імунотерапевти набувають все ширшого застосування. Крім того, відстрочена відповідь на лікування може спостерігатися навіть через 24 місяці лікування, що потрібно враховувати лікарям-онкологам з метою уникнення помилок при оцінюванні радіологічної відповіді на лікування (R. Thomas et al., 2019). Н.Я. Park та співавт. (2020), проаналізувавши 17 літературних джерел, встановили, що випадки псевдопрогресування зустрічалися з частотою 6%. При цьому підгруповий аналіз показав, що найвища частота таких випадків виявлена у хворих на меланому та рак нирки, а найнижча – у пацієнтів із плоскоклітинною карциномою голови та шиї. Імовірно, вища частота цього феномену спричинена довшим досвідом використання імунотерапевтичних препаратів у лікуванні цих пухлин. Частка випадків псевдопрогресування у хворих на НДРЛ складала 5%.

Виникнення псевдопрогресування зумовило розроблення критеріїв оцінки імунної відповіді iRECIST, які базуються на критеріях RECIST 1.1, для підтвердження або заперечення «непідтвердженого» чи «підтвердженого» прогресування пухлини після початкового збільшення її розміру або появи нових вогнищ. Деякі сучасні біомаркери та методи медичної візуалізації корисні для диференціації псевдопрогресування та істинного прогресування, проте вони все ще є суперечливими для застосування в клінічній практиці. Сьогодні підтвердження псевдопрогресування все ще проводиться переважно шляхом ретроспективної візуалізації, що інколи призводить до передчасного припинення ефективного лікування. Примітно, що біопсія є ефективним діагностичним методом, який використовують для визначення псевдопрогресування. Однак біопсія є інвазивним методом, що потребує відповідних умов (доступність вогнища, задовільний стан пацієнта, потужність лабораторії для визначення відповідних маркерів тощо). Все більшої популярності набуває метод рідинної біопсії з визначенням циркулюючої ДНК пухлини, яка може стати неінвазивним заміном біопсії пухлини та матиме вагомий потенціал у диференціації псевдопрогресування та істинного прогресування в майбутньому. Певну діагностичну цінність може мати визначення неспецифічних маркерів, таких як інтерлейкін-9 або матриксна металопротеїназа-2. Але провідна роль у встановленні псевдопрогресування залишається за клінічною оцінкою стану пацієнта онкологом, аналізом симптомів і перебігу хвороби (W. Jia et al., 2019). Проте необхідні подальші дослідження для розроблення неінвазивних методів у цьому напрямі (Y. Ma et al., 2019).

Отже, диференційна діагностика псевдопрогресування від істинного прогресування у пацієнтів, які отримували імунотерапію, надзвичайно важлива для визначення подальшої доцільності продовження терапії імунотерапевтичними препаратами та використання їх повного потенціалу в лікуванні злоякісних пухлин.

**Таким чином, сучасні дані, представлені у рамках науково-практичного заходу, свідчать про значний прогрес у лікуванні пацієнтів із НДРЛ.**

Підготувала Ірина Неміш



**КІТРУДА®**

(пембролізумаб) інфузія 100 мг, МСД

**MSD**  
MSD Oncology

# КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

## КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН<sup>1</sup>



**Посилання:** 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®, Р.П. № UA/116209/01/01.

**КІТРУДА®, Склад:** діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** 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 шляхом катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються.

**Передозування.** Немає інформації про передозування пембролізумабу. У разі передозування слід ретельно спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення ознак або симптомів побічних реакцій та розпочати відповідне симптоматичне лікування. **Побічні реакції.** Імуноопосередковані побічні реакції, які можуть бути тяжкими або летальними, можуть виникати в будь-якій системі органів або тканинах і вражати більше ніж одну систему організму одночасно. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникнути в будь-який час після початку лікування антитілами, що блокують PD-1/PD-L1. Препарат Кітруда® може бути причиною розвитку: імуноопосередкованого пневмоніту, імуноопосередкованого коліту, гепатотоксичності та імуноопосередкованого гепатиту, імуноопосередкованих ендокринопатій (надчирковоазалозної недостатності, гіпофізиту, порушень функції щитовидної залози, цукрового діабету 1 типу), імуноопосередкованого нефриту і порушення функції нирок, імуноопосередкованих дерматологічних побічних реакцій. **Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузії:** препарат Кітруда® може бути причиною розвитку тяжких або загрозливих для життя побічних реакцій, пов'язаних з проведенням інфузії, включаючи гіперчутливість і анафілаксію, про що повідомлялося у 0,2 % із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. **Ембріофетальна токсичність:** препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Необхідно проконсультувати жінку щодо потенційного ризику для плода. Слід проконсультувати жінку репродуктивного віку щодо використання високоєфективних засобів контрацепції у період лікування препаратом Кітруда® і протягом 4 місяців після введення останньої дози. **Діти.** Безпеку та ефективність препарату Кітруда® як монотерапії встановлено для дітей з меланомою, сНЛ, РМВСЛ, МСС, пухлиною з MSI-H та раком з ТМВ-N. Застосування препарату Кітруда® дітям за цими показаннями підтверджено доказами належного рівня і добре контрольованих досліджень застосування препарату Кітруда® дорослим з додатковими даними фармакокінетики та безпеки у дітей. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Пембролізумаб може мінімально впливати на здатність керувати транспортним засобом і користуватися іншими механізмами. Після застосування пембролізумабу повідомлялося про втому. **Виробник.** Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди/Merck Sharp & Dohme B.V., the Netherlands. **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.** Ваардервег 39, 2031 БН Хаарлем, Нідерланди/Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, the Netherlands. **Рестраційне посвідчення:** UA/16209/01/01. Наказ МОЗ України №1134 від 21.06.2023. **Термін дії РП:** 02.07.2022 по 02.07.2027. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це передбачено в діючій інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з чинною інструкцією для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження лікарського засобу, будь ласка, ознайомтесь з розцінками в спеціалізованих медичних виданнях. Для розповсюдження електронною поштою.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам за номером +38 044 393 74 80 або напишіть на [pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com](mailto:pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com).

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на [dproc.ukraine.cis@merck.com](mailto:dproc.ukraine.cis@merck.com).

Матеріал затверджений: листопад 2023. Матеріал дієсний до: листопад 2025. Авторські права © [2023] ТОВ «МСД Україна. Всі права захищені.

ТОВ «МСД Україна». Адреса: вул. Амосова, 12, Бізнес-центр «Горизонт Парк», корп. 1, 3 поверх, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80. [www.msd.ua](http://www.msd.ua)  
UA-KEY-00442

**MSD**