

Метастатичний недрібноклітинний рак легені

Настанови ESMO для клінічної практики



Скорочення

ALK – anaplastic lymphoma kinase
EBB – endobronchial brachytherapy
EBRT – external beam radiotherapy
EGFR – epidermal growth factor receptor
EMA – European Medicines Agency
nab-P – albumin-bound paclitaxel
PD-L1 – programmed death-ligand 1
PS(EOG) – ECOG performance status

RPA – recursive partitioning analysis
SRS – stereotactic radiosurgery
TKI – tyrosine kinase inhibitor
WBRT – whole-brain radiotherapy
НДРЛ – недрібноклітинний рак легені
ХТ – хіміотерапія
ЦНС – центральна нервова система

Лікування місцевопоширеного/метастатичного раку легені

Стратегія лікування має враховувати гістологічну та молекулярну форми пухлини, вік, функціональний стан, супутні захворювання та побажання пацієнта.

Системне лікування слід запропонувати всім пацієнтам з НДРЛ IV стадії з PS(EOG) 0-2 [I, A].

На будь-якій стадії НДРЛ відмову від куріння слід активно заохочувати, оскільки це покращує результати лікування [II, A].

Перша лінія лікування EGFR- та ALK-негативного НДРЛ, експресія PD-L1 $\geq 50\%$

Пембролізумаб є стандартним препаратом першого ряду для пацієнтів з місцевопоширеним НДРЛ та експресією PD-L1 $\geq 50\%$, які не мають протипоказань до застосування імунотерапії [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 5].

Перша лінія лікування НДРЛ без діючого онкогенного драйвера незалежно від PD-L1-статусу

ХТ платиновмісними дублетами слід розглядати у всіх пацієнтів з НДРЛ IV стадії без діючого онкогенного драйвера, без значних супутніх захворювань і PS(EOG) 0-2 [I, A].

Платиновмісні дублети є рекомендованим варіантом ХТ у всіх пацієнтів з НДРЛ IV стадії, у яких немає протипоказань до застосування сполук платини [I, A].

Рекомендується 4 цикли ХТ платиновмісними дублетами наступною, менш токсичною, підтримувальною монотерапією [I, A] або 4 цикли у пацієнтів, непридатних для підтримувальної монотерапії [I, A]; максимальна кількість циклів ХТ – 6 [IV, B].

Режим карбоплатин/пав-Р можна вважати варіантом ХТ у пацієнтів з місцевопоширеним НДРЛ, особливо у пацієнтів з високим ризиком нейротоксичності, наявною гіперчутливістю до паклітакселу або протипоказаннями до стандартної премедикації паклітакселу [I, B].

Комбінації ХТ на основі препаратів платини та інгібіторів PD-L1 демонструють перевагу над стандартною ХТ на основі препаратів платини. За відсутності протипоказань та за умови реєстрації і доступності комбінації інгібіторів PD-L1 із платиновмісною ХТ буде мати перевагу над стандартною ХТ на основі препаратів платини у пацієнтів із PS(EOG) 0-1 та PD-L1 $< 50\%$.

Ніволумаб + іпіліумаб є лікуванням вибору пацієнтів з НДРЛ і високим мутаційним навантаженням [I, A; не схвалено ЕМА].

Перша лінія лікування плоскоклітинного раку легені

Поєднання платиновмісних дублетів з цитотоксичним препаратом третього покоління (гемцитабін, вінорелбін, таксани) рекомендують пацієнтам із місцевопоширеним плоскоклітинним раком легені без основних супутніх захворювань та PS(EOG) 0-2 [I, A].

Додавання нецитумумабу до цисплатину/гемцитабіну не було схвалено в Європі як стандарт лікування місцевопоширеного плоскоклітинного раку легені, і його використання слід ретельно оцінювати [I, C; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 1].

Поєднання пембролізумабу та карбоплатину з паклітакселом або пав-Р є стандартним вибором у пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4].

Застосування атезолізумабу з карбоплатином та пав-Р сьогодні є вибором для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ [I, B; не схвалено ЕМА].

Інші комбінації ХТ на основі препаратів платини та інгібіторів PD-L1 демонструють перевагу порівняно зі стандартною ХТ на основі препаратів платини. За відсутності протипоказань і за умови реєстрації та доступності слід віддавати перевагу комбінації інгібіторам PD-L1 із платиновмісною ХТ порівняно із ХТ на основі препаратів платини у пацієнтів із PS(EOG) 0-1 та PD-L1 $< 50\%$.

Ніволумаб + іпіліумаб є лікуванням вибору пацієнтів з плоскоклітинним раком легені з високим мутаційним навантаженням [I, A; не схвалено ЕМА].

Перша лінія лікування неплоскоклітинного раку легені

ХТ комбінаціями на основі пеметрекседу віддається перевага перед комбінаціями на основі гемцитабіну або доцетакселу у пацієнтів з неплоскоклітинними пухлинами легень [II, A].

Використання пеметрекседу обмежене у всіх лініях лікування місцевопоширеного неплоскоклітинного раку легені [II, A].

Поєднання карбоплатину з пеметрекседом може бути лікуванням вибору у пацієнтів із протипоказаннями до використання цисплатину [II, B].

Пембролізумаб у поєднанні з пеметрекседом та ХТ на основі препаратів платини слід вважати стандартним варіантом лікування метастатичного неплоскоклітинного НДРЛ [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4].

Атезолізумаб у поєднанні з пеметрекседом та ХТ на основі препаратів платини є варіантом вибору при метастатичному неплоскоклітинному НДРЛ [I, B; не схвалено ЕМА].

Поєднання атезолізумабу та бевацизумабу з карбоплатином і паклітакселом є лікуванням вибору у пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним НДРЛ і PS(EOG) 0-1 за відсутності протипоказань до застосування імунотерапії [I, A; оцінка MCBS v1.1: 3] та специфічним [III, A; оцінка MCBS v1.1: 3] для EGFR та [III, B; оцінка MCBS v1.1: 3] для ALK-підгруп.

Поєднання атезолізумабу та карбоплатину/пав-Р з подальшою підтримувальною терапією атезолізумабом є новим стандартом лікування [I, A; оцінка MCBS v1.1: 3].

Інші комбінації платиновмісної ХТ та анти-PD-L1-препаратів демонструють перевагу порівняно зі стандартною ХТ на основі препаратів платини. За відсутності протипоказань і за умови реєстрації та доступності слід віддавати перевагу комбінації інгібіторів PD-L1 із платиновмісною ХТ у пацієнтів із PS(EOG) 0-1 та PD-L1 $< 50\%$.

Ніволумаб + іпіліумаб є лікуванням вибору пацієнтів з плоскоклітинним раком легені та високим мутаційним навантаженням [I, A; не схвалено ЕМА].

Якщо анти-PD-L1-препарат недоступний для комбінації з ХТ, може бути запропонований бевацизумаб у поєднанні з паклітакселом/карбоплатином за відсутності протипоказань у пацієнтів із запущеним неплоскоклітинним раком легені та PS(EOG) 0-1 (бевацизумаб слід вводити до прогресування) [I, A].

Окрім паклітакселу/карбоплатину, за відсутності протипоказань може розглядатися введення бевацизумабу в комбінації зі схемами на основі препаратів платини [II, B].

Підтримувальна ХТ

Підтримувальну ХТ слід застосовувати тільки пацієнтам з PS(EOG) 0-1 після першої лінії ХТ. Приймаючи рішення про лікування, слід враховувати гістологію, відповідь на ХТ платиновмісними дублетами та залишкову токсичність після першої лінії ХТ, PS(EOG) і рішення пацієнта.

У хворих із неплоскоклітинним раком легені та PS(EOG) 0-1 підтримувальну терапію пеметрекседом слід розглянути у разі лікування без прогресування після 4 циклів платиновмісної ХТ, що не включає пеметрексед [I, B].

Підтримувальну терапію пеметрекседом слід розглянути у пацієнтів без прогресування захворювання протягом 4 циклів ХТ цисплатином/пеметрекседом [I, A].

Підтримувальна терапія гемцитабіном є варіантом вибору для пацієнтів з НДРЛ, які отримували 4 цикли ХТ цисплатином/гемцитабіном [I, C].

Підтримувальне лікування ерлотинібом рекомендується застосовувати лише пацієнтам з НДРЛ, що мають EGFR-чутливі мутації [III, B].

PS(EOG) 2

ХТ покращує виживаність та якість життя у пацієнтів з НДРЛ і PS(EOG) 2 порівняно з найкращою супровідною терапією [I, A].

Призначення ХТ на основі препаратів платини (бажано карбоплатин) слід розглядати у пацієнтів, які мають статус PS(EOG) 2 [I, A]. Монотерапія гемцитабіном, вінорелбіном, доцетакселом [I, B] або пеметрекседом (обмеження для плоскоклітинного раку) [II, B] є альтернативними варіантами.

Застосування інгібіторів контрольних точок для пацієнтів із місцевопоширеним НДРЛ та PS(EOG) 2 може розглядатися [III, B].

Пацієнтам зі статусом PS(EOG) 3-4 слід призначати найкращу супровідну терапію лише за відсутності мішеневих молекулярних альтерацій, таких як мутації EGFR, ALK, ROS1 або мутація BRAF V600 [III, B].

Пацієнти літнього віку

Призначення імунотерапії пацієнтам літнього віку слід розглядати відповідно до стандартних рекомендацій [III, A].

Дублет на основі карбоплатину рекомендується застосовувати відповідним пацієнтам літнього віку з PS(EOG) 0-2 та належною функцією органів [I, A].

Для пацієнтів, яким не показана ХТ дублетом, монотерапія залишається стандартом лікування [I, B].

Друга лінія лікування НДРЛ без діючого онкогенного драйвера

Пацієнтам з PS(EOG) 0-2, у яких клінічно або радіологічно виявлено прогресування захворювання після першої лінії терапії, слід рекомендувати другу лінію незалежно від застосування підтримувального лікування [I, A].

У пацієнтів з прогресуванням захворювання після першої лінії імунотерапії пембролізумабом рекомендується ХТ на основі препаратів платини як варіант другої лінії лікування [V, B].

У кожному з досліджень III фази, присвячених другій лінії терапії (ніволумаб, пембролізумаб та атезолізумаб vs доцетаксел), існує загальна тенденція щодо підвищення ефективності анти-PD-1/PD-L1-препаратів у пацієнтів із вищою експресією PD-L1 порівняно з менш вираженою або без експресії PD-L1. Однак у деяких пацієнтів все ще може бути покращена виживаність та переносимість анти-PD-1/PD-L1-препаратів порівняно з доцетакселом [I, A].

Інгібітори PD-L1 та PD-1 (ніволумаб, пембролізумаб та атезолізумаб) є лікуванням вибору для більшості раніше лікованих пацієнтів із місцевопоширеним НДРЛ незалежно від експресії PD-L1 [I, A].

Ніволумаб рекомендується застосовувати при плоскоклітинному [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 5] та неплоскоклітинному НДРЛ [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 5].

Пембролізумаб рекомендується застосовувати попередньо лікованим пацієнтам з НДРЛ та експресією PD-L1 $> 1\%$ [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 5].

Атезолізумаб рекомендується застосовувати пацієнтам із місцевопоширеним НДРЛ, раніше лікованим однією або двома лініями ХТ [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 5].

Пацієнтам, які не підходять для імунотерапії, рекомендується друга лінія ХТ. Рівнозначні варіанти другої лінії терапії – пеметрексед (лише при неплоскоклітинному раку) або доцетаксел, що має більш сприятливий профіль переносимості [I, B].

Лікування може бути продовжене при контролі захворювання і прийнятній токсичності [II, B].

Нінтаніб/доцетаксел є варіантом лікування у пацієнтів з аденокарциномою, що прогресувала після попередньої ХТ або імунотерапії [II, B].

Рамуцирумаб/доцетаксел є варіантом лікування у пацієнтів з PS(EOG) 0-2 і прогресуванням НДРЛ після першої лінії ХТ або імунотерапії [I, B].

Комбінація паклітакселу та бевацизумабу є ще одним варіантом лікування [I, C], але не схвалена EMA.
Ерлотиніб є потенційним варіантом другої/третьої лінії лікування, зокрема для пацієнтів, які не підходять для імунотерапії або другої лінії ХТ, з невідомим статусом EGFR або пухлинами з позитивним EGFR «дикого» типу [II, C].
У пацієнтів із місцевопоширеним плоскоклітинним раком легені, невідомим статусом EGFR або позитивним EGFR «дикого» типу, PS(ECOG) яких становить 0-2 (а отже у яких не може застосовуватися ХТ або імунотерапія), афатиніб є потенційним препаратом вибору [I, C; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2].

Перша лінія лікування НДРЛ з позитивним EGFR-статусом
Онкологічні пацієнти з мутацією EGFR мають отримувати EGFR-TKI першої лінії, включаючи ерлотиніб, гефітиніб або афатиніб [I, A] чи дакомітиніб [I, B; оцінка MCBS v1.1: 3]. Жоден із чотирьох EGFR-TKI не має переваги [IV, C].
Озимертиніб у першій лінії терапії зараз вважається одним із варіантів лікування онкологічних пацієнтів з мутаціями EGFR [I, A; оцінка MBCS v1.1: 4].
Усім пацієнтам слід призначати EGFR-TKI незалежно від клінічних параметрів, включаючи PS(ECOG), стать, вплив куріння, гістологічну форму пухлини та лінію терапії [I, A].
Ерлотиніб/бевацизумабу є першою лінією терапії в онкологічних пацієнтів з мутаціями EGFR [II, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 3].
Рамуцирумабу у поєднанні з ерлотинібом асоціювався з більш тривалою виживаністю без прогресування порівняно з ерлотинібом та плацебо при першому проміжному аналізі, але дані ще не остаточні [II, B; не схвалено EMA].
Додавання карбоплатину та пеметрекседу до гефітинібу є варіантом першої лінії терапії у пацієнтів із EGFR-позитивними мутаціями [I, B; не схвалено EMA].
Пацієнти, у яких радіологічними методами виявлене прогресування, але клінічний ефект позитивний, можуть продовжувати приймати EGFR-TKI [II, A].
У пацієнтів з НДРЛ та позитивним EGFR-статусом, з локалізованим віддаленим прогресуванням та постійним системним контролем можна продовжувати застосування EGFR-TKI у поєднанні з місцевим лікуванням прогресуючих метастазів [III, B].

Друга лінія лікування НДРЛ з позитивним EGFR-статусом
Застосування EGFR-TKI слід припинити в той момент, коли пацієнт починає ХТ для лікування резистентності до EGFR-TKI [I, A].
У разі пухлин, про резистентність яких до EGFR-TKI отримано клінічні дані, усі пацієнти, що раніше не лікувалися озимертинібом, мають бути перевірені на наявність мутації EGFR exon 20 T790M [I, A].
Рідинна біопсія може бути використана як початкове дослідження на виявлення мутації T790M, і якщо результат негативний, слід повторно проводити біопсію, якщо це можливо [II, A].
Озимертиніб є стандартним лікуванням для пацієнтів, пухлини яких T790M-позитивні за результатами рідинної або повторної біопсії [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4].
У пацієнтів з НДРЛ і позитивним EGFR-статусом та наявністю метастазування у центральну нервову систему озимертиніб є високоактивним.
Дублет на основі препаратів платини – це стандартна терапія для пацієнтів з негативним T790M-статусом за даними повторної чи рідинної біопсії (лише за неможливості повторної біопсії) [I, A].
Поєднання атезолізумабу та бевацизумабу з карбоплатиною і паклітакселом слід розглядати як можливий варіант лікування у пацієнтів із мутацією EGFR, PS(ECOG) 0-1, за відсутності протипоказань до застосування імунотерапії після використання мішеневої терапії [III, A; не схвалено EMA].

Перша лінія лікування ALK-позитивного НДРЛ
Пацієнти з ALK-позитивним НДРЛ мають отримувати ALK-TKI першої лінії, включаючи кризотиніб [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4], церитиніб [I, B; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4], алектиніб [I, A] або бригадиніб [I, B; не схвалено EMA].
Алектиніб забезпечує більш тривалу виживаність без прогресування та характеризується нижчою токсичністю, ніж кризотиніб, і виявляє активність щодо метастазів у ЦНС у пацієнтів з нелікованим ALK-позитивним НДРЛ [I, A].
Бригидиніб асоціюється з більш тривалою виживаністю без прогресування, ніж кризотиніб, при першому проміжному аналізі, і виявляє активність щодо метастазів у ЦНС у пацієнтів з нелікованим ALK-позитивним НДРЛ [I, B; не схвалено EMA].
У пацієнтів із ураженням ЦНС ефективним є застосування ALK-TKI, а також рекомендовані алектиніб [III, A], бригидиніб [III, B] або церитиніб [IV, B]. Церитиніб становить собою кращу стратегію лікування, ніж ХТ [I, B] і, імовірно, кризотиніб [IV, B]. Алектиніб є кращим варіантом лікування, ніж кризотиніб [I, A], а бригидиніб – кращий варіант лікування, ніж кризотиніб [I, B; не схвалено EMA].
У пацієнтів з позитивним ALK-статусом НДРЛ з локалізованим віддаленим прогресуванням та системним контролем захворювання може розглядатися продовження лікування ALK-TKI у поєднанні з місцевим лікуванням прогресуючих віддалених метастазів [III, B].

Друга та наступні лінії лікування ALK-позитивного НДРЛ
Будь-який пацієнт з НДРЛ і позитивним ALK-статусом має отримувати ALK-TKI нового покоління як терапію наступної лінії, якщо він раніше її не отримував [I, A].
Церитиніб та алектиніб рекомендується застосовувати пацієнтам з ALK-позитивним місцевопоширеним НДРЛ, у яких виявлено прогресування захворювання на тлі лікування кризотинібом або його непереносимість [I, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 4].
Бригидиніб є додатковим варіантом лікування при резистентності до кризотинібу [III, A; оцінка MCBS v1.1: 3].
Лорлатиніб демонструє ефективність у пацієнтів із мутаціями ALK з резистентністю до кризотинібу [III, A; оцінка MCBS v1.1: 3].
У пацієнтів з ALK-позитивним НДРЛ і прогресуванням у ЦНС на фоні лікування кризотинібом необхідно застосовувати ALK-TKI нового покоління [II, A].
Хворим із прогресуванням після застосування ALK-TKI другого покоління можливе призначення інгібітора ALK наступного покоління лорлатинібу, якщо він наявний [III, A; оцінка MCBS v1.1: 3].

Лікування ROS1-позитивного НДРЛ
Кризотиніб рекомендується застосовувати як першу лінію лікування пацієнтам із IV стадією ROS1-позитивного НДРЛ [III, A; оцінка MCBS v1.1: 3].
У пацієнтів з ROS1-позитивним НДРЛ, котрі не отримували кризотиніб у першій лінії, як друга лінія може бути запропонована монотерапія кризотинібом [III, A].
Якщо пацієнти отримували терапію кризотинібом у першій лінії, то їм може бути запропонована друга лінія ХТ на основі препаратів платини [IV, A] або, бажано, включення до клінічних випробувань із застосуванням інгібіторів нового покоління.

Лікування BRAF-позитивного НДРЛ
У пацієнтів із IV стадією НДРЛ і мутацією BRAF V600 у першій чи другій лінії слід застосовувати інгібітори BRAF/MEK дабрафеніб/траметиніб [III, A; оцінка ESMO-MCBS v1.1: 2].
Якщо пацієнти отримували інгібітори BRAF/MEK у першій лінії, то їм можна призначати ХТ на основі препаратів платини у другій лінії [IV, A].

Пацієнти з НДРЛ та іншими генетичними мутаціями
Пацієнтів із позитивним RET-статусом рекомендується залучати до участі у клінічних випробуваннях [III, C].
Пацієнтів із позитивним MET-статусом рекомендується залучати до участі у клінічних випробуваннях [III, C].
Пацієнтів із позитивним METex14-статусом (хоча докази користі сильніші) рекомендується залучати до участі у клінічних випробуваннях [III, C].
Кризотиніб продемонстрував потенційну клінічну ефективність у пацієнтів з позитивним METex14-статусом НДРЛ, яку потрібно підтвердити [III, C].
Пацієнтів із позитивним HER2-статусом рекомендується залучати до участі у клінічних випробуваннях [III, C].
Пацієнтів із позитивним NRTK-статусом рекомендується залучати до участі у клінічних випробуваннях [III, C].

Метастази у мозку
WBRT можна застосовувати відібраним пацієнтам на підставі прогностичних факторів кращої виживаності [III, C]. WBRT не слід рекомендувати пацієнтам III класу RPA з огляду на погіршення прогнозу [I, A]; таким пацієнтам рекомендується тільки краща супровідна терапія.
Найширше використовують схеми WBRT 20 Гр у 5 фракціях або 30 Гр у 10 фракціях [I, A].
Для більшості пацієнтів із симптоматичними метастазами в мозку та/або значними набряками рекомендується введення дексаметазону або еквівалентного кортикостероїда [III, A].
Нейропротекторні засоби не рекомендуються для рутинного використання [II, C].
Уникнення опромінення гіпокампу під час WBRT сьогодні не рекомендується як стандартне лікування [III, C].
У разі солітарного метастазу в мозку може бути розглянута хірургічна резекція [III, B].
Після хірургічної резекції рекомендується WBRT або SRS [I, A].
У разі обмеженої кількості метастазів рекомендується лікування тільки SRS у пацієнтів із RPA I-II класу [III, B].
Альтернативна стратегія лікування – SRS самостійно, без WBRT, але з MPT-моніторингом мозку після лікування [III, B].
Показання до SRS ґрунтуються на загальному об’ємі пухлини, а не на кількості метастазів, оскільки ризик некрозу пухлини, зумовленого опроміненням, підвищується при збільшенні об’єму пухлини [III, C].
У пацієнтів із виявленими безсимптомними метастазами в ЦНС слід розглянути можливість призначення системної терапії з відстроченою променевою терапією через однакову інтра- та екстракраніальну відповідь [II, B].
У пацієнтів із діючим онкогенним драйвером (наприклад, EGFR, ALK) та клінічно безсимптомними метастазами в мозку застосування TKI нового покоління може сприяти відновленню контролю над метастазами у ЦНС та відстроченню краніальної променевої терапії [II, A].
Зараз результати незначної кількості клінічних випробувань демонструють безпеку та ефективність імунотерапії у пацієнтів з невеликими метастазами в ЦНС [III, B].

Лікування олігометастатичного захворювання
У пацієнтів з IV стадією та одним-трьма синхронними метастазами на етапі встановлення діагнозу після системної терапії та місцевої консолідаційної терапії (високодозової променевої терапії або хірургічного втручання) можна досягнути тривалої безрецидивної виживаності [III, B]. Через обмежені дані це слід обговорити в рамках міждисциплінарного консиліуму [II, B] і бажано включити цих пацієнтів у клінічні випробування.
Хоча операційний ризик низький і може бути досягнуто довготривалої виживаності, докази на користь хірургічного втручання при олігометастатичній хворобі обмежені, а ефект хірургічного втручання як локального методу порівняно з променевим лікуванням ще не встановлений.
Пацієнти з IV стадією й обмеженими метакхронними метастазами можуть отримувати радикальну місцеву терапію (високодозову променевою терапією або хірургічне втручання) і досягати тривалої безрецидивної виживаності [IV, B]. Однак це ґрунтується, головним чином, на ретроспективних даних, і бажано включати таких пацієнтів у клінічні дослідження.
Пацієнти з IV стадією і драйверними мутаціями, виявленим олігопрогресуванням на тлі мішеневої молекулярної терапії можуть отримувати радикальне місцеве лікування (променевою терапією у високих дозах або хірургічне втручання) і досягати тривалої безрецидивної виживаності [IV, C]. Однак це ґрунтується, головним чином, на ретроспективних даних, і бажано включати таких пацієнтів у клінічні дослідження.
Солітарні вогнища у контралатеральній легені слід вважати в більшості випадків синхронними первинними пухлинами і, за можливості, призначати радикальне лікування [IV, B].

КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

У комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора 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.

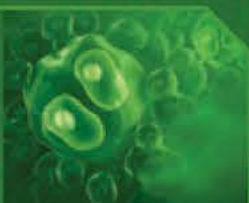
Монотерапія першої лінії для лікування пацієнтів з метастатичним НДРЛ, з високою експресією PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$], що підтверджено валідованим тестом, при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK.

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.

Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.



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



Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 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 лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (НСС), яким раніше проводили лікування сорафенібом.



Лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації:



- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.

Для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії.



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) ≥ 10], що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1.



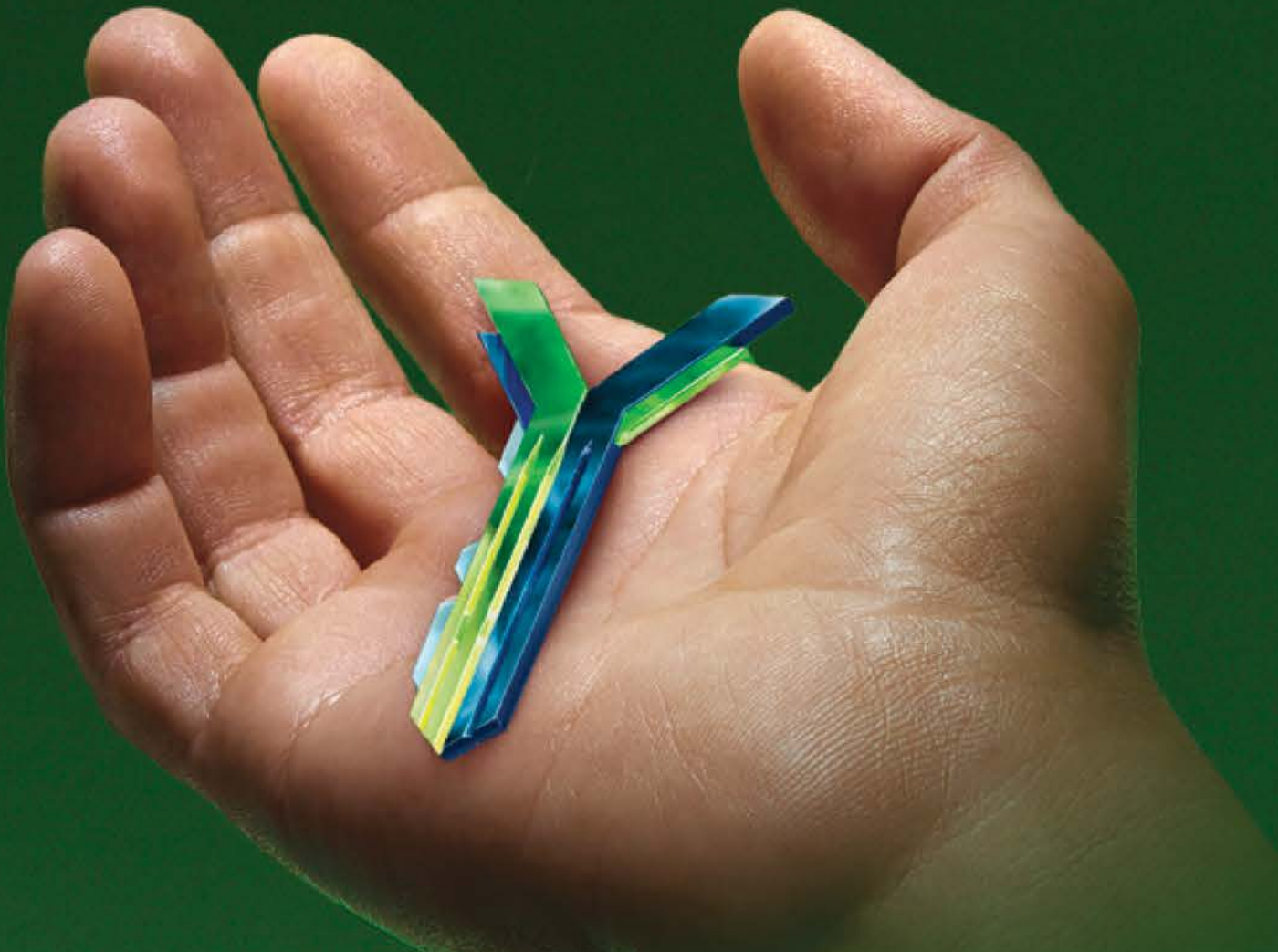
Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

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



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





НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ^{***}

Перед застосуванням препарату обов'язково ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування лікарського засобу КІТРУДА[®].

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу КІТРУДА[®] (KEYTRUDA[®])

Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Допоміжні речовини:** L-гістидин, L-гістидин моногідроклорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузії. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. **Показання.** *Меланома.* Препарат Кітруда[®] (пембролізумаб) показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. *Недрібноклітинний рак легень.* Препарат Кітруда[®] у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним нелоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK). Препарат Кітруда[®] у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ. Препарат Кітруда[®] як монотерапія є препаратом першої лінії для лікування пацієнтів з метастатичним НДРЛ, з високою експресією PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) ≥ 50%], що підтверджено валідованим тестом, при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK. Препарат Кітруда[®] як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS ≥ 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберациями, Кітруда[®] може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. *Плоскоклітинний рак голови та шиї.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, що прогресує при проведенні чи після проведення платиновмісної хіміотерапії. *Класична лімфома Ходжкіна.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. *Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою (PMBC) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда[®] не рекомендується для лікування пацієнтів з первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою, які потребують термінової циторедуктивної терапії. *Уротеліальна карцинома.* Препарат Кітруда[®] показаний 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 неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю.* Препарат Кітруда[®] показаний 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 неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком при високій мікросателітній нестабільності (MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: 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. Безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда[®] дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. *Рак шлунку.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 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. *Рак шийки матки.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. *Гепатоцелюлярна карцинома.* Препарат Кітруда[®] показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. Імуноопосередкований пневмоніт. Пневмоніт спостерігався у 94 (3,4%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи пневмоніт ступеня тяжкості 1 (0,8%), 2 (1,3%), 3 (0,9%), 4 (0,3%) і 5 (0,1%). Імуноопосередкований коліт. Коліт спостерігався у 49 (1,7%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи коліт ступенів тяжкості 2 (0,4%), 3 (1,1%) і 4 (<0,1%). Імуноопосередкований гепатит. Гепатит спостерігався у 19 (0,7%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи гепатит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,4%) і 4 (<0,1%). Імуноопосередковані ендокринопатії. Гіпофізіт. Гіпофізіт спостерігався у 17 (0,6%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи гіпофізіт ступеня тяжкості 2 (0,2%), 3 (0,3%), і 4 (<0,1%). Порушення функції щитовидної залози. Гіпертиреоз спостерігався у 96 (3,4%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи гіпертиреоз ступеня тяжкості 2 (0,8%) і 3 (0,1%). Цукровий діабет 1 типу. Препарат Кітруда[®] може бути причиною розвитку цукрового діабету 1 типу, включаючи діабетичний кетоацидоз, про що повідомлялося у 6 (0,2%) із 2799 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб. Імуноопосередкований нефрит і порушення функції нирок. Нефрит спостерігався у 9 (0,3%) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®], включаючи нефрит ступеня тяжкості 2 (0,1%), 3 (0,1%) і 4 (<0,1%). Тяжкі шкірні реакції. Можуть виникати імуноопосередковані висипи, включаючи випадки синдрому Стивенса-Джонсона (SJS), токсичного епідермального некролізу (TEN) (у тому числі з летальним наслідком), ексфоліативний дерматит і бульозний емфігем. Інші імуноопосередковані побічні реакції. Клінічно значущі, імуноопосередковані побічні реакції, що виникали менше ніж у 1% (якщо не зазначено інше) із 2799 пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®]: артрит (1,5%), увеїт, міозит, синдром Гіена-Барре, міастенічний синдром (включаючи загострення), васкуліт, панкреатит, гемолітична анемія, саркоїдоз та енцефаліт. Побічні реакції, пов'язані з трансплантацією органа. В постреєстраційний період повідомлялося про повне відторгнення трансплантату ванаго органа у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда[®]. Лікування препаратом Кітруда[®] може збільшити ризик повного відторгнення трансплантату у реципієнтів. Необхідно оцінити очікувану користь терапії препаратом Кітруда[®] у порівнянні з ризиком можливого відторгнення органів у цих пацієнтів. Ембріофетальна токсичність. З огляду на механізм дії, препарат Кітруда[®] може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Жінки репродуктивного віку. З огляду на механізм дії, препарат Кітруда[®] може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. **Вагітність.** З огляду на механізм дії, препарат Кітруда[®] може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. **Годування груддю.** Дітям. Досвід застосування препарату Кітруда[®] дітям обмежений. У дослідженні 40 дітей (16 дітей віком від 2 до 12 років і 24 підлітки віком від 12 до 18 років) з прогресуючою меланою, лімфомою або PD-L1-позитивною, рецидивуючою або рефрактерною солідною пухлиною отримували препарат Кітруда[®] у дозі 2 мг/кг 1 раз на 3 тижні. **Передозування.** Немає інформації про передозування препаратом Кітруда[®]. **Несумісність.** Оскільки дослідження сумісності з іншими препаратами не проводилися, препарат Кітруда[®] не можна змішувати з іншими лікарськими засобами. **Термін придатності.** Невідкритий флакон 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморозувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузії у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **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.

МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій інструкції для медичного застосування.

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп. Уан Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шарп енд Доум Корп. Уан Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). *** 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. 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. 3. Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-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. 4. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodríguez-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. 5. 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. 6. 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. 7. Robert Chen, Pier Luigi Zinzani, Michelle A. Fanale, 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. 8. 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. 9. 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. 10. Armand E.P. et al. Pembrolizumab for R/R PMBCL patients: Results from the phase II Keynote-170 trial and updated data from the phase Ib Keynote-013. ASH 2018, abstract 228. 11. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01. Наказ МОЗ № 332 від 17.02.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2020 року.



ТОВ «МСД Україна»,
адреса: 03038, м. Київ,
БЦ «Горизонт Парк»,
вул. М. Амосова 12, 3 поверх.
Тел.: +38 (044) 393-74-80;
факс: +38 (044) 393-74-81.

Даний матеріал призначений для фахівців охорони здоров'я і для розповсюдження/демонстрації на спеціалізованих медичних заходах та для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях.
UA-KEY-00062
Матеріал виготовлений: квітень 2020.
Матеріал придатний до: квітень 2021.

Якщо у Вас з'явилися питання стосовно препаратів компанії МСД, пишть нам на адресу: medinfo@merck.com, або звертайтеся на <http://medical-msd.com>. Для інформування про небажані явища, що виникли при використанні лікарських засобів компанії МСД, телефонуйте +38 044 393 74 80 або пишть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.