

Можливості та перспективи лікування лімфому Ходжкіна

У міжнародних клінічних настановах щодо лікування онкологічної та онкогематологічної патології стійко закріпилися позиції імунотерапевтичних агентів. Пембролізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло з великим переліком показань до застосування, який поступово розширюється. На сьогодні пембролізумаб є терапевтичною опцією для лікування дорослих і дітей з лімфомою Ходжкіна (ЛХ). У рамках XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики та лікування лімфопроліферативних захворювань» про нові можливості та перспективи імунотерапії ЛХ розповіла завідувачка науково-дослідного відділення хіміотерапії гемобластозів та ад'ювантних методів лікування Національного інституту раку (м. Київ), доктор медичних наук, професор Ірина Анатоліївна Крячок.

— У більшості пацієнтів з ЛХ досягається повна відповідь на 1-шу лінію терапії, зокрема за схемами ABVD (доксорубіцин + блеомицин + вінбластин + дакарбазин), BEACOPP (блеоміцин + етопозид + доксорубіцин + циклофосфамід + вінкрестин + прокарбазин + преднізолон) з ескалацією доз, брентуксимабу ведотину + AVD (доксорубіцин + вінбластин + дакарбазин). Ефективність 2-ї лінії терапії при ЛХ також є високою: близько 70-80% пацієнтів на сальвадж-терапії з подальшою трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) досягають стійкої ремісії. Результати 3-ї лінії терапії (після 2-го рецидиву хвороби, рефрактерності до 2-ї лінії) значно погіршуються, що зумовлює потребу у розробленні нових підходів до лікування. Серед нових підходів до лікування В-клітинних лімфом — застосування ДНК-вакцин, дендритноклітинних вакцин, CAR-T клітинна терапія, імунотерапія.

Створення імунотерапевтичних препаратів стало великим проривом в онкології. За дуже короткий час відбулося стрімке збільшення кількості клінічних досліджень інгібіторів контрольних точок, зокрема для пембролізумабу зареєстровано близько 1000 клінічних досліджень, а лікарський засіб застосовується для лікування раку понад 10 локалізацій.

Імунна система організму може визначити та знищити пухлинні клітини завдяки активності Т-клітинної ланки імунітету та інших

механізмів. У сучасних дослідженнях визначено рецептори програмованої смерті (PD-1), які є основним шляхом імунних контрольних точок. Пухлинні клітини здатні пригнічувати Т-клітинну відповідь за рахунок використання шляху PD-1 через експресію PD-1 лігандів — PD-L1 та PD-L2. Зв'язування PD-L1 та PD-L2 з PD-1 на Т-клітинах супроводжується деактивацією останніх, таким чином пухлина ухиляється від імунної відповіді. Дія імунотерапевтичних агентів (пембролізумабу) спрямована на активацію протипухлинного імунітету шляхом блокади взаємодії між PD-1 та PD-L1 і PD-L2.

Клітини ЛХ мають генетичну схильність до блокади сигнального шляху PD-1: у них часто спостерігається ампліфікація ділянки хромосоми 9p24.1, що запускає сигнальний шлях JAK2/STAT, який активує підвищену експресію PD-L1 та PD-L2. Таким чином, клітини ЛХ також є мішенню для моноклонального антитіла пембролізумабу.

Міжнародні клінічні настанови

Згідно з останніми оновленнями клінічних настанов Національної онкологічної мережі США (NCCN) щодо ведення пацієнтів з ЛХ (версія 4, 2021), пембролізумаб є терапевтичною опцією для 2-ї та подальших ліній терапії при ЛХ. Згідно з клінічними настановами NCCN щодо інгібіторів контрольних точок і затвердженими Управлінням з контролю

якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) показаннями, ніволумаб застосовується для лікування дорослих із класичною ЛХ, у яких виник рецидив або прогресування хвороби після проведення аутологічної ТГСК (аутоТГСК) чи використання брентуксимабу ведотину, після більше ніж 3 ліній системної терапії, яка включає аутоТГСК. Пембролізумаб застосовується для лікування дітей і дорослих із рефрактерною класичною ЛХ, а також тих, хто мав рецидив після більше ніж 3 попередніх ліній терапії.

За основу рекомендацій із застосування пембролізумабу при ЛХ взяті результати клінічних досліджень Keynote-013 (I фаза), Keynote-087 (II фаза) та Keynote-204 (III фаза).

Дослідження Keynote-013

У дослідженні Keynote-013 вивчали ефективність і безпеку пембролізумабу у 31 пацієнта зі злоякісними онкогематологічними захворюваннями. У дослідження були включені особи, які мали рецидивуючу/рефрактерну ЛХ, прогресування хвороби під час або після лікування брентуксимабу ведотином. Пацієнти отримували пембролізумаб у дозі 10 мг/кг маси тіла через кожні 2 тижні. Відповідь на терапію оцінювали через 12 тижнів, далі — через кожні 8 тижнів. За результатами дослідження частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) склала 58%, повна відповідь (ПВ) була досягнута у 19% хворих. Підгруповий аналіз показав зіставну ефективність пембролізумабу у пацієнтів з первинно рефрактерним і непервинно рефрактерним захворюванням. Медіана виживаності без прогресування (ВБП) склала 11,4 міс, (95% довірчий інтервал — ДІ — 4,9-27,8), а 12-місячна ВБП — 48%. Медіана загальної виживаності не була досягнута, 12-місячна загальна виживаність — 87%. Найчастішими побічними явищами (ПЯ) усіх ступенів тяжкості були гіпотиреозидизм, діарея, пневмоніт, нудота, втома, задишка (P. Armand et al., 2020).

Дослідження Keynote-087

У клінічне дослідження II фази Keynote-087 було включено 3 групи пацієнтів з рефрактерною/рецидивною класичною ЛХ, у яких відбулося прогресування хвороби: після аутоТГСК і наступної терапії брентуксимабу ведотином (група 1); при неефективності резервної поліхіміотерапії, терапії брентуксимабу ведотином у разі неможливості виконання аутоТГСК (група 2); після аутоТГСК без подальшого застосування брентуксимабу ведотину (група 3). Більшість пацієнтів отримували ≥ 3 попередніх ліній терапії.

Хворим було призначено пембролізумаб у дозі 200 мг через кожні 3 тижні. Ефективність терапії оцінювали через кожні 12 тижнів.

За результатами дослідження ЧОВ склала 69,0% (95% ДІ 62,3-75,2), частота ПВ — 22,4% (95% ДІ 16,9-28,6). Середній час до відповіді на терапію становив 2,7 (95% ДІ 2,1-8,3) міс. У пацієнтів, у яких отримано відповідь на терапію, медіана тривалості відповіді склала 11,1 міс (R. Chen et al., 2017). При 3-річному періоді спостереження медіана загальної тривалості відповіді дорівнювала 16,6 міс, медіана тривалості відповіді у групі 1 — 25,0 міс, у групі 2 — 11,1 міс, групі 3 — 16,8 міс. Медіана ВБП у всіх групах пацієнтів становила 13,6 міс



І.А. Крячок

(95% ДІ 11,1-16,7); у групі 1 — 16,4 міс, 2 — 11,1 міс, 3 — 19,4 міс. Найчастішими ПЯ будь-якого ступеня тяжкості, що виникали у $\geq 5\%$ пацієнтів, були гіпотиреозидизм, лихоманка, втома, висип на шкірі, діарея, головний біль, нудота, кашель (P.L. Zinzani et al., 2019).

Дослідження Keynote-204

Метою відкритого рандомізованого дослідження III фази Keynote-204 було порівняти ефективність пембролізумабу та брентуксимабу ведотину у пацієнтів з рефрактерною/рецидивною класичною ЛХ. У клінічне дослідження було включено пацієнтів ≥ 18 років, яким виконано аутоТГСК, а також хворих, які не є кандидатами для аутоТГСК, з вимірюваною хворобою та статусом за ECOG 0 або 1. Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групу пембролізумабу (200 мг через кожні 3 тижні) та брентуксимабу ведотину (1,8 мг через кожні 3 тижні).

Результати проміжного аналізу показали перевагу пембролізумабу над брентуксимабу ведотином. Медіана ВБП у групі пембролізумабу становила 13,2 міс, у групі брентуксимабу ведотину — 8,3 міс (відношення ризиків — ВР — 0,65; 95% ДІ 0,48-0,88; $p=0,00271$), 12-місячна ВБП — 53,9 та 35,6% відповідно (рис. 1).

Переважа пембролізумабу спостерігалася в усіх підгрупах пацієнтів: яким не проводили аутоТГСК, з первинною рефрактерністю хвороби, а також у пацієнтів, які отримували/не отримували попереднє лікування брентуксимабу ведотином. ЧОВ у групі пембролізумабу склала 65,6% (95% ДІ 57,4-73,1%), у групі брентуксимабу ведотину — 54,2% (95% ДІ 46,0-62,3), частота ПВ у групах була приблизно на однаковому рівні (24,5 та 24,2% відповідно).

В обох групах спостерігалася зіставна частота ПЯ, однак за клінічними проявами вона була різною. У групі пембролізумабу частіше виникали гіпотиреозидизм, лихоманка, свербіж, втома, нудота, у групі брентуксимабу ведотину — периферична нейропатія, периферична сенсорна нейропатія, а також нудота, втома. ПЯ при застосуванні пембролізумабу є імунно-опосередкованими, тому важливо їх розпізнати та провести корекцію (рис. 2; J. Kuruvilla et al., 2020).

За результатами підгрупового аналізу дослідження Keynote-204 залежно від кількості попередніх ліній терапії (1 або ≥ 2 ліній терапії) відзначено перевагу пембролізумабу над брентуксимабу ведотином в обох підгрупах за показниками ВБП, ЧОВ, тривалістю відповіді (J. Kuruvilla et al., 2020).

Таким чином, за результатами досліджень у пацієнтів з рефрактерною/рецидивною ЛХ, у яких виник рецидив після ТГСК або які не є кандидатами на проведення ТГСК, лікування пембролізумабом значно збільшує ВБП порівняно з брентуксимабу ведотином. На тлі лікування пембролізумабом вдається досягти більш стійкої відповіді. Пембролізумаб рекомендований для терапії дорослих і дітей із рефрактерною ЛХ та рецидивом хвороби.

Підготувала Ілона Цюпа

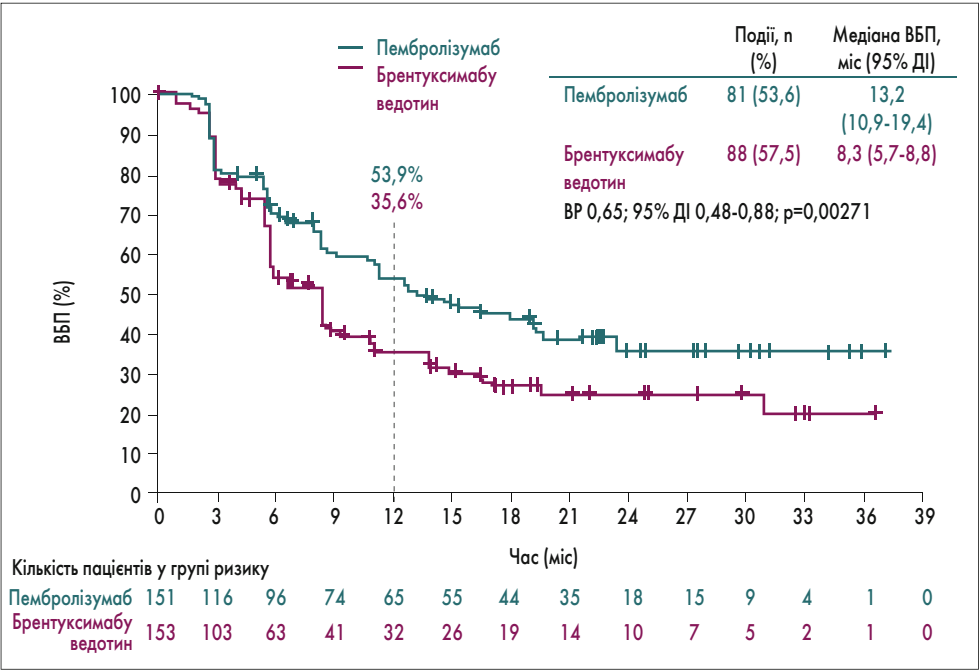


Рис. 1. ВБП у дослідженні Keynote-204

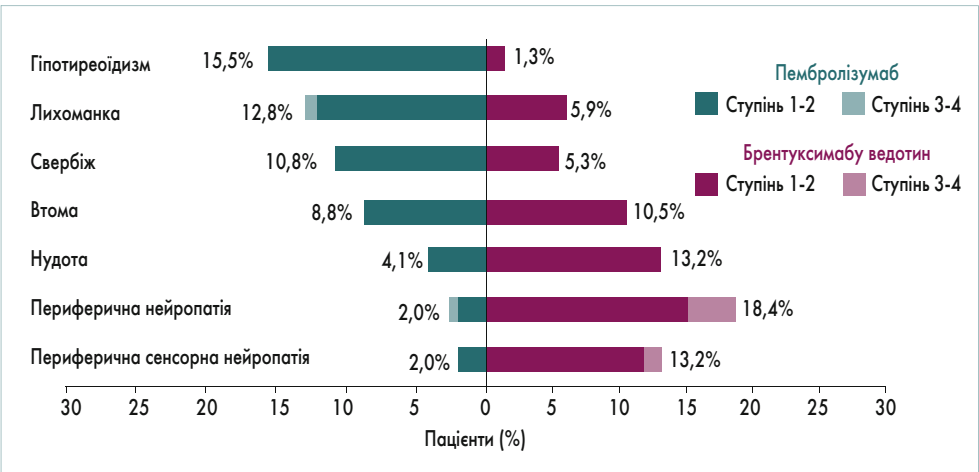


Рис. 2. Порівняння ПЯ при лікуванні пембролізумабом і брентуксимабу ведотином (Keynote-204)

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 неплощоклітинним 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.



Площоклітинна 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 дефіциті 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).



Площоклітинний рак голови та шиї

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



Нирково-клітинний рак

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



Уротеліальна карцинома

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

- ▶ Показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастиальною В-крупноклітинною лімфоною (PMBCCL) 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.



НАДАЙТЕ ВАШИМ ПАЦІЄНТАМ КЛЮЧ ДО ВИЩОГО РІВНЯ ВИЖИВАННЯ*

* На основі даних досліджень, наведених у зносках 1–10, щодо зареєстрованих показань.

Посилання: **1.** Hamid O., Robert C., Daud A. et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology* 0: 1–7, 2019. **2.** Eggermont A.M.M. et al. Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378 (19): 1789–1801. **3.** Roy S. Herbst, Paul Baas, Dong-Wan Kim et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540–1550. **4.** Martin Reck, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Andrew G. Robinson, M.D., et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823–1833. **5.** Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgil, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 2078–2092. **6.** Chung H.C., Piha-Paul S.A., Lopez-Martin J. et al. Pembrolizumab After Two or More Lines of Previous Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic SCLC: Results From the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 Studies. *J Thorac Oncol.* 2020; 15 (4): 618–627. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31870883>. **7.** Bellmunt J., de Wit R., Vaughn D.J. et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017 Mar 16; 376 (11): 1015–1026. **8.** Vuky J. et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Ph II First-Line Pembrolizumab in Cis-Ineligible Pat with Loc Adv or Met UC. *J Clin Oncol* 38: 2658–2666. Available at: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.01213>. Last accessed 24 March 2021. **9.** Seiwert T.Y., Burtress B., Mehra R. et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul; 17 (7): 956–965. **10.** Chen R., Zinzani P.L., Fanale M.A. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Clinical Oncology* 35: no. 19, 2017 2125–2132. **11.** Armand P.S. et al. Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (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: 2207–2218. **13.** Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W. et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 10; 4 (5): e180013. **14.** Takashi Kojima et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab vs Chemo in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38: 4138–4148. ASCO 2020. **15.** Chung H.C. Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15_suppl (May 20 2018) 5522–5522. **16.** Andrew X. Zhu et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 940–52. **17.** Nghiem P. et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. *J Clin Oncol* 37: 693–702. ASCO 2019. **18.** Rini B.J., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380 (12): 1116–1127. **19.** Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Кітруда®. Реєстраційне посвідчення № UA/116209/01/01, наказ МОЗ № 2759 від 30.11.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.

Кітруда® (KEYTRUDA®)

Склад. Діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання.** *Меланома:* лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою, для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. *Недрібноклітинний рак легень:* у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми, у комбінації з карбоплатином або 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 хімопроменева 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 аберациями – після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. *Дрібноклітинний рак легень:* для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. *Плоскоклітинний рак голови та шиї:* у комбінації з платиною та фторурацилом 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 лімфомою Ходжкіна або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній попередньої терапії. *Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома:* для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфомою або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. *Уротеліальна карцинома:* для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1, для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії, для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку при неефективності терапії БЦЖ з карциномою in situ з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії. *Рак з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації:* для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації: солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідном, оксаліплатином та іринотеканом. *Висока мікросателітна нестабільність або дефіцит механізмів репарації у пацієнтів з колоректальним раком:* для першої лінії терапії у пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком з високою мікросателітною нестабільністю або дефіцитом механізмів репарації. *Рак шлунку:* для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. *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 акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком. *Рак з високим мутаційним навантаженням пухлини:* для лікування дорослих та дітей з нерезектабельним або метастатичним плоскоклітинним карциномою шкіри, яка не піддається хірургічному чи променевою 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.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу за допомогою катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються. **Передозування.** Немає інформації про передозування препарату Кітруда®. **Особливості застосування.** Імуноопосередковані побічні реакції, включаючи серйозні та летальні випадки, спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Кітруда®. Імуноопосередковані побічні реакції можуть виникати під час або після припинення лікування. Імуноопосередкований пневмоніт, імуноопосередкований коліт, імуноопосередкований гепатит, надниркова недостатність, гіподфіз, порушення функцій щитовидної залози, цукровий діабет 1 типу, імуноопосередкований нефрит і порушення функцій нирок. Тяжкі шкірні реакції: бульозний пемфігід. *Побічні реакції, пов'язані з проведенням інфузій:* застосування у період вагітності або годування груддю. препарат Кітруда® може негативно впливати на плід при застосуванні вагітним жінкам. Немає даних щодо наявності пембролізумабу ні в тваринах, ні в грудному молоці, ні в грудному молоці, що отримує годування, ні на продуктування молока. **Термін придатності.** Невідкритий флакон – 2 роки. Після приготування розчину для інфузій – з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. *Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності:* Індустріпарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **РП:** UA/16209/01/01 (Наказ МОЗ № 1819 від 27.08.2021). **Термін дії РП:** з 01.08.2017 по 01.08.2022. **Дата останнього перегляду** 08.07.2021 р.