

E.B. Garon, M.D., Hellmann, N.A. Rizvi та ін.

П'ятирічна загальна виживаність у пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легені, які отримували лікування пембролізумабом

Результати дослідження I фази KEYNOTE-001

Для пацієнтів з недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) характерна низька медіана загальної виживаності (ЗВ) та 5-річної виживаності. Так, у США з 2008 по 2014 р. 5-річна виживаність усіх пацієнтів з НДРЛ складала 24%, а пацієнтів з віддаленими метастазами – лише 5,5% [1]. Впровадження інноваційних протипухлинних препаратів і використання прогностичних біомаркерів забезпечили покращення результатів лікування пацієнтів з прогресуючим/метастатичним НДРЛ [2, 3]; однак ступінь змін на краще довгострокової виживаності залишився невизначеним.

Важливим досягненням у лікуванні НДРЛ стало нещодавнє впровадження в клінічну практику препаратів, які стимулюють розпізнавання клітин пухлини імунною системою шляхом інгібування передачі сигналів між рецептором програмованої клітинної смерті 1 (PD-1) та двома лігандами білка програмованої клітинної смерті – PD-L1 і PD-L2 [4, 5]. Пембролізумаб є препаратом моноклональних антитіл, які зв'язуються з рецептором PD-1 та блокують його взаємодію з PD-L1 і PD-L2 [5, 6]. Протипухлинна активність і прийнятна токсичність монотерапії пембролізумабом у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ (незалежно від того, отримували вони попереднє лікування чи ні) були вперше продемонстровані у дослідженні Ів фази KEYNOTE-001 [7]. Слід зазначити, що пацієнти з оціненою за показником Шкали пропорції пухлини (tumor proportion score – TPS) високим рівнем експресії PD-L1, котрий становив 50% або більше, досягали вищої частоти об'єктивної відповіді на лікування та більшої медіани ЗВ порівняно з пацієнтами з низькою/відсутньою експресією PD-L1 у клітинах пухлини. Результати дослідження KEYNOTE-001 сприяли прискореному схваленню застосування пембролізумабу у пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 50\%$, схваленню тесту для оцінки експресії PD-L1 та включенню пембролізумабу до рекомендацій з лікування при НДРЛ [2, 3].

Ці результати згодом були підтверджені у дослідженні KEYNOTE-010, що продемонструвало покращення ЗВ на тлі лікування пембролізумабом порівняно з доцетакселом у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ, які раніше вже отримували лікування та мали TPS PD-L1 $\geq 1\%$ [8]. При застосуванні як першої лінійної терапії пембролізумаб покращував ЗВ порівняно з хіміотерапією на основі препарату платини у пацієнтів з НДРЛ без молекулярних мутацій *EGFR/ALK* та з TPS PD-L1 $\geq 50\%$ (KEYNOTE-024) [9], а також у пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 1\%$ (KEYNOTE-042) [10].

Застосування пембролізумабу у комбінації з подвійною хіміотерапією на основі препарату платини зараз розглядається як стандарт першої лінійної терапії, оскільки таке лікування покращує ЗВ пацієнтів з НДРЛ порівняно із застосуванням хіміотерапії на основі препарату платини у поєднанні з плацебо. Це було продемонстровано у дослідженнях KEYNOTE-189 (пацієнти з неплоскоклітинним раком) [11] та KEYNOTE-407 (хворі на плоскоклітинний рак) [12]. Однак у пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 50\%$ частіше застосовується монотерапія пембролізумабом, ніж пембролізумаб у комбінації з хіміотерапією. Така тактика базується на аналогічних результатах, отриманих при перехресних порівняннях [13]. Оскільки KEYNOTE-001 було першим дослідженням з оцінки застосування пембролізумабу у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ, воно надає інформацію про результати найдовшого на сьогодні подальшого спостереження за пацієнтами з цим діагнозом, які отримували монотерапію пембролізумабом. У цій публікації розглянуті результати 5-річної оцінки ефективності та безпеки терапії пембролізумабом.

Пацієнти та методи

Повна інформація про дизайн дослідження KEYNOTE-001 у когортах пацієнтів з НДРЛ вже оприлюднювалася раніше [7, 14]. Вік пацієнтів, які могли бути

включені до когорти з НДРЛ, становив ≥ 18 років; вони мали локально-прогресуючий/метастатичний НДРЛ, вимірювані прояви хвороби за імунозалежними критеріями відповіді (irRC) [15], функціональний статус за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи рівний 1 балу або менше, а також своєчасно взятий при біопсії зразок пухлинної тканини.

Пацієнти, які могли бути включені до когорти без попереднього лікування, раніше не повинні були отримувати системну терапію з приводу прогресуючого захворювання або ад'ювантне лікування протягом попереднього року; також вони не повинні були мати мутації *EGFR* та/або транслокації *ALK* (за винятком 11 осіб, які були включені до внесення коректив у протокол дослідження 28 березня 2013 р.) та TPS PD-L1 $\geq 1\%$. Пацієнти, придатні до включення у когорти, які вже отримували лікування, мали в анамнезі зафіксований факт його неефективності на фоні прийому одного або двох і більше засобів системної терапії, призначених з приводу прогресування захворювання (залежно від когорти).

Дизайн дослідження та лікування

У ході дослідження KEYNOTE-001 пацієнти з НДРЛ отримували пембролізумаб внутрішньовенно в дозі 2 мг/кг маси тіла через кожні 3 тижні або в дозі 10 мг/кг через кожні 2 чи 3 тижні. Лікування продовжували до прогресування захворювання, появи непереносимих проявів токсичності, прийняття дослідником рішення про припинення терапії або до моменту вибуття пацієнта з дослідження. Після внесення змін до протоколу у квітні 2016 р. всі пацієнти були переведені з початково призначеного їм режиму лікування на введення пембролізумабу у дозі 200 мг через кожні 3 тижні, а пацієнти, які досягли часткової відповіді або стабілізації захворювання та вже отримали 24-місячний курс лікування, могли його припинити (лікування могло бути відновлене при прогресуванні/рецидиві захворювання).

Кінцеві точки й оцінки

Первинною кінцевою точкою ефективності була частота об'єктивної відповіді (ЧОВ) на лікування. Візуалізаційні дослідження виконувалися пацієнтам через кожні 9 тижнів у перші 2 роки участі у дослідженні, через кожні 16 тижнів – протягом 3-го року, та через кожні 6 міс згодом. Відповідь на лікування оцінювали шляхом незалежного централізованого експертного розгляду згідно з Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST) версії 1.1 [16]; також дослідники проводили оцінку відповіді згідно з irRC [15], про яку і повідомляється в цьому аналізі.

Вторинними кінцевими точками оцінки ефективності були ЗВ і тривалість відповіді (ТВ; час від першої підтвердженої відповіді до першої документальної реєстрації прогресування захворювання). Виживаність оцінювали через кожні 2 міс після припинення лікування пембролізумабом. Реєстрація небажаних явищ (НЯ) та ступеня їх вираженості проводили згідно з Загальними термінологічними критеріями НЯ Національного інституту раку США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, версія 4.0).

Експресію PD-L1 у зразках, взятих при біопсії пухлин, оцінювали за допомогою

імуногістохімічного аналізу з використанням клону антитіл 22C3 [17]. Позитивний статус експресії PD-L1 визначався як зафарбовування мембран $\geq 1\%$ пухлинних клітин або характерний патерн зафарбовування, зумовлений запальними інфільтраціями з моноклеарів [7, 17].

Результати

Пацієнти та лікування
Загалом з 9 травня 2012 по 13 липня 2014 р. у дослідження було включено 550 пацієнтів (101 пацієнт, який раніше не отримував лікування, та 449 пацієнтів, яким вже проводили попередню терапію). Станом на дату завершення збору даних (5 листопада 2018 р.) медіана періоду подальшого спостереження складала 60,6 міс (діапазон від 51,8 до 77,9 міс). Медіана тривалості лікування становила 3,3 міс (діапазон від 1 дня до 75,9 міс). На момент проведення аналізу 100 пацієнтів ще залишалися живими. Шістдесят пацієнтів (14 (14%) з 101 пацієнта, які раніше не отримували лікування, та 46 (10%) з 449 пацієнтів, котрі вже лікувалися раніше) отримали терапію пембролізумабом протягом 2 років чи більше. Один пацієнт з групи, яка отримувала попереднє лікування, припинив терапію через 44,4 міс, а після констатації прогресування захворювання через 47,2 міс розпочав другий курс терапії пембролізумабом (згідно з протоколом дослідження). Під час другого курсу лікування у пацієнта відзначалася часткова відповідь, яка зберігалася до прогресування захворювання, що відбулося через 53,7 міс.

Ефективність

Померли 75 (74,3%) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 375 (83,5%) пацієнтів, яким уже проводилася попередня терапія. Медіана ЗВ складала 22,3 міс (95% довірчий інтервал – ДІ – 17,1–32,3) у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, та 10,5 міс (95% ДІ 8,6–13,2) – у пацієнтів, яким проводилася попередня терапія (рис. А та Б).

Через 5 років оцінена за методом Каплана – Меєра ЗВ становила 23,2% у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, та 15,5% у пацієнтів, яким проводилася попередня терапія. Серед хворих, які раніше не отримували лікування, ЗВ через 2; 3 та 4 роки становила 49; 37 та 31% відповідно. У пацієнтів, яким раніше проводилася терапія, ЗВ через 2; 3 та 4 роки становила 30,1; 20,9 та 18,2% відповідно.

Підтверджена об'єктивна відповідь згідно з оцінкою дослідника за irRC отримана у 42 пацієнтів (41,6%; 95% ДІ 31,9–51,8) у групі, що раніше не отримувала лікування, та у 103 пацієнтів (22,9%; 95% ДІ 19,1–27,1), яким проводилася попередня терапія (таблиця).

Слід зазначити, що ЧОВ, оцінена дослідником за критеріями irRC, була вищою за визначену під час процедури централізованого розгляду результатів згідно з критеріями RECIST у версії 1.1 [7], особливо серед пацієнтів, які раніше не отримували лікування. Повна відповідь була досягнута у 3 пацієнтів, що раніше не отримували лікування, та у 5 пацієнтів, яким проводилася попередня терапія. Більшість відповідей спостерігалася незабаром після початку терапії. Серед 145 пацієнтів з відповіддю на лікування її вдалося досягти протягом 3 та 6 міс у 105 (72%) та 133 (92%) хворих відповідно. Медіана часу до настання відповіді складала 2,1 міс – як у пацієнтів, які раніше

не отримували лікування (діапазон 1,7–9,5 міс), так і у хворих, що отримували попередню терапію (діапазон 1,6–14,7 міс). Постійна відповідь відзначалася у 18 (43%) хворих, що раніше не отримували лікування, та у 61 (59%) пацієнта, якому проводилася попередня терапія. Серед пацієнтів з об'єктивною відповіддю медіана її тривалості складала 16,8 міс (діапазон від 2,1+ до 55,7+ міс) в осіб, що раніше не отримували лікування, та 38,9 міс (діапазон від 1,0+ до 71,8+ міс) – у пацієнтів, котрим проводилася попередня терапія (таблиця; знаки «+» біля цифр у діапазонах вказують на відсутність прогресування захворювання на момент останньої оцінки у пацієнта з мінімальною/максимальною тривалістю відповіді).

TPS PD-L1 $\geq 50\%$ асоціювався з тривалішою ЗВ [7]. У групі пацієнтів, які раніше не отримували лікування, медіана ЗВ складала 35,4 міс (95% ДІ 20,3–63,5), а 5-річна ЗВ – 29,6% серед пацієнтів з TPS PD-L1 $\geq 50\%$. У групі пацієнтів, що раніше не отримували лікування, було дуже мало осіб з TPS PD-L1 $< 1\%$ (n=12), щоб оцінювати частоту ЗВ; однак медіана ЗВ становила 19,5 міс (95% ДІ 10,7–26,3) при 5-річній ЗВ, рівній 15,7%, у пацієнтів з TPS PD-L1 у межах від 1 до 49% (рис. В). Серед пацієнтів, які раніше отримували лікування та мали TPS PD-L1 $\geq 50\%$, медіана ЗВ складала 15,4 міс (95% ДІ 10,6–18,8), а 5-річна ЗВ – 25%; у пацієнтів з TPS PD-L1 від 1 до 49% ці ж показники становили 8,5 міс (95% ДІ 6,0–12,6) та 12,6% відповідно; у пацієнтів з TPS PD-L1 $\leq 1\%$ – 8,6 міс (95% ДІ 5,5–10,6) та 3,5% відповідно (рис. Г). Коли ЗВ та ЧОВ оцінювали в квартилях, визначених залежно від початкової експресії PD-L1 (у всіх пролікованих пацієнтів), вищий рівень експресії PD-L1 був асоційований з більшою медіаною ЗВ, 5-річною виживаністю та ЧОВ.

Серед 100 пацієнтів, які залишалися живими на момент припинення збору даних, 78 (78%) мали об'єктивну відповідь (20 (77%) з 26 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та 58 (78%) із 74 пацієнтів, які вже отримували попередню терапію). Серед пацієнтів, котрі залишалися живими, повна відповідь на лікування була констатована у 1 хворого, який раніше не отримував лікування, та у 5 пацієнтів, що отримували попередню терапію.

Із 60 пацієнтів, які отримали 2-річний або більш тривалий курс лікування пембролізумабом, 46 залишалися живими на момент припинення збору даних. Оцінена 5-річна ЗВ складала 78,6% в групі, яка раніше не отримувала лікування (n=14), та 75,8% – у групі, яка отримувала попередню терапію (n=46). Серед пацієнтів, які завершили курс терапії пембролізумабом тривалістю 2 роки або довше, об'єктивна відповідь була зареєстрована у 12 (86%) з 14 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та у 42 (91%) із 46 пацієнтів, котрим проводили попередню терапію. Медіана ТВ складала 52 міс (діапазон від 10,2 до 55,7+ міс) і не була досягнута (діапазон від 12,5 до 71,8+ міс) відповідно. На момент припинення збору даних постійна відповідь спостерігалася у 7 (58%) пацієнтів, які раніше не отримували лікування, та у 30 (71%) пацієнтів, що отримували попередню терапію.

Безпека

Пов'язані з лікуванням НЯ виникали загалом у 388 (71%) із 550 пацієнтів. Асоційовані з лікуванням НЯ 3–5 ступеня розвинулися у 69 (13%) пацієнтів. Тільки три додаткових пов'язаних з лікуванням НЯ 3–5 ступеня виникли в період подальшого

Продовження на стор. 6.

П'ятирічна загальна виживаність у пацієнтів із прогресуючим недрібноклітинним раком легені, які отримували лікування пембролізумабом

Результати дослідження I фази KEYNOTE-001

Продовження. Початок на стор. 5.

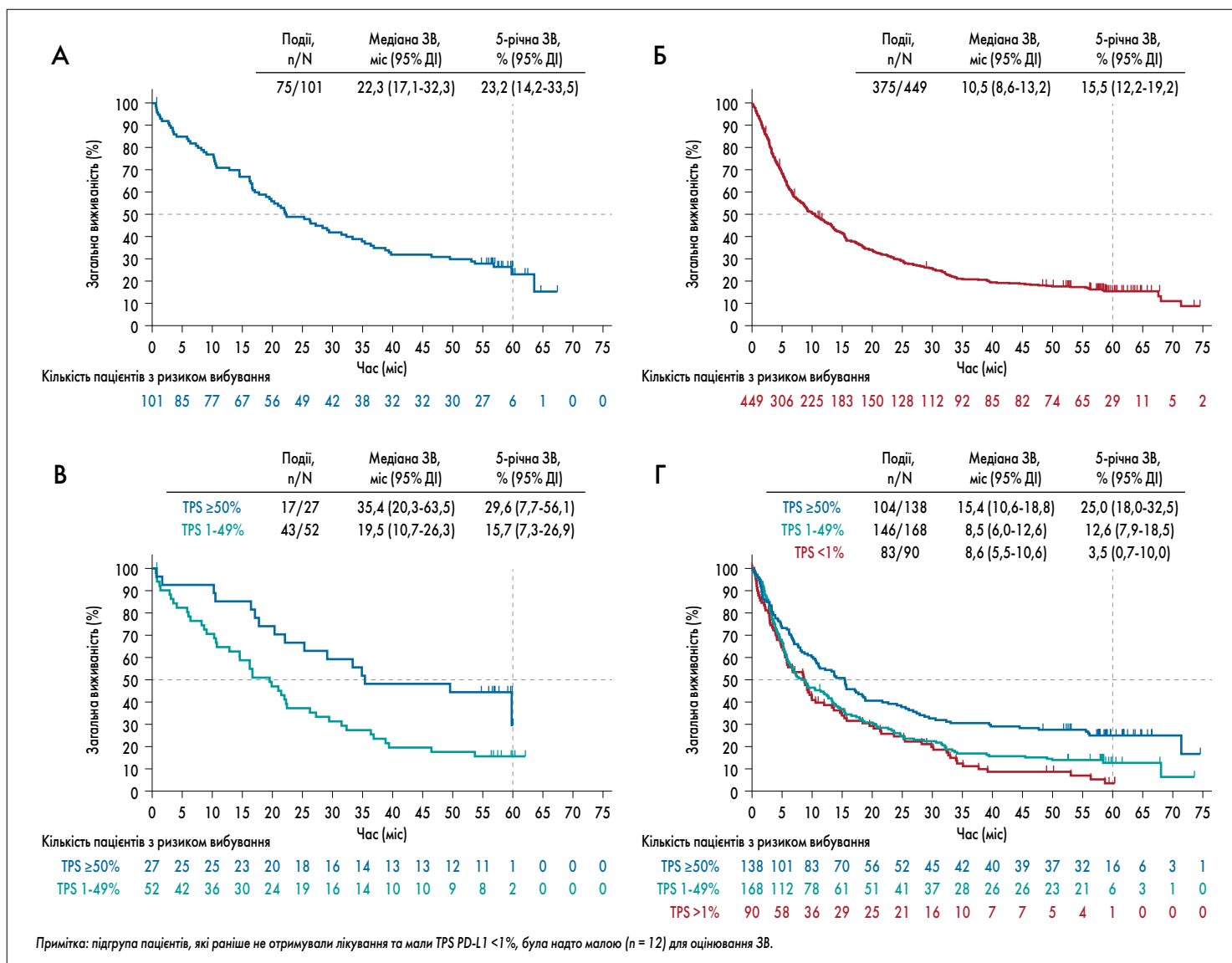


Рис. Оцінка 5-річної ЗВ за методом Каплана – Меєра. А – пацієнти, які раніше не отримували лікування. Б – пацієнти, яким раніше проводилася терапія. В – розподіл пацієнтів, які раніше не отримували лікування, залежно від рівня експресії PD-L1, оціненого за TPS. Г – розподіл пацієнтів, яким раніше проводилася терапія, залежно від рівня експресії PD-L1, оціненого за TPS

спостереження після аналізу через 3 роки [14]: гіпертензія, порушення толерантності до глюкози та реакція гіперчутливості – всі вони були оцінені як НЯ 3 ступеня та згодом минули. Серйозні НЯ виникли у 228 (42%) пацієнтів, включаючи 50 (9%) осіб, що мали пов'язані з лікуванням серйозні НЯ. Асоційовані з лікуванням НЯ призвели до припинення лікування у 31 (6%) пацієнта, з яких 9 ще живі, а 7 – мають відповідь на лікування, що триває.

Загалом 92 (17%) пацієнти перенесли імуноопосередковані НЯ. Найчастішим імуноопосередкованим НЯ (всі ступені) були гіпотиреоз (9%), пневмоніт (5%) і гіпертиреоз (2%). У 21 (4%) пацієнта були зафіксовані імуноопосередковані НЯ 3-5 ступеня.

Обговорення

П'ятирічні результати дослідження KEYNOTE-001 відображають дані найдовшого на сьогодні періоду спостереження

за пацієнтами з прогресуючим/метастатичним НДРЛ, які отримували пембролізумаб. Вони очевидно вказують на клінічно значуще покращення порівняно з 5-річною ЗВ 5,5%, яка була досягнута при призначенні стандартної цитотоксичної хіміотерапії безпосередньо перед початком застосування імунотерапії для лікування прогресуючого/метастатичного НДРЛ [1]. Результати оцінки ефективності пембролізумабу, отримані у цьому дослідженні, та виявлена асоціація між експресією пухлиномо PD-L1 і ЗВ узгоджуються з даними попередніх рандомізованих контрольованих досліджень з більш обмеженим періодом подальшого спостереження, включаючи KEYNOTE-010, KEYNOTE-024 та KEYNOTE-042 [8, 19, 20]. У сукупності ці дані підтверджують наявність зв'язку між TPS PD-L1, оціненим методом імуногістохімічного аналізу, та довгостроковими наслідками у пацієнтів, які отримували монотерапію пембролізумабом з приводу прогресуючого НДРЛ. Вони підкреслюють потенціал довгострокової користі, який може бути реалізований шляхом індивідуального підбору лікування.

Стійкість та тривалість відповіді, досягнутої під час лікування пембролізумабом, видається важливим фактором, який робить вагомий внесок у покращення ЗВ. Підгрупа пацієнтів не лише залишалася живими через 5 років, а й досягла стійкої відповіді; при цьому деякі пацієнти (як ті, що раніше не отримували лікування, так і ті, котрим проводилася попередня терапія) мали тривалість відповіді ≥4 роки. Серед 60 пацієнтів, які отримували лікування пембролізумабом протягом ≥2 років, більш ніж у 85% була констатована об'єктивна відповідь, а 5-річна виживаність перевищила 75%. Слід зазначити, що на тлі

лікування пембролізумабом медіана ТВ склала 52 міс у пацієнтів, котрі раніше не отримували лікування, та на момент аналізу не була досягнута у пацієнтів, яким вже проводилася попередня терапія. Ці результати узгоджуються з даними дослідження KEYNOTE-010, у якому ЧОВ (95%) та 3-річна ЗВ (98,7%) були вищими у пацієнтів, які завершили 2-річне лікування [20]. Важливість досягнення об'єктивної відповіді додатково підкреслюється висновком про те, що більшість пацієнтів, які залишалися живими, її досягли: серед 100 пацієнтів, які були живі на момент проведення аналізу (з них 46 отримали курс терапії пембролізумабом тривалістю 2 роки та більше), 78% мали об'єктивну відповідь.

Довготривалі аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (хоча із меншим періодом подальшого спостереження, ніж у представленому аналізі результатів дослідження KEYNOTE-001) незмінно демонструють покращення ЗВ на тлі лікування пембролізумабом порівняно з цитотоксичною хіміотерапією. У оновленому аналізі результатів дослідження KEYNOTE-010 у пацієнтів, які вже отримували попереднє лікування з приводу НДРЛ, в осіб з TPS PD-L1 ≥50% 3-річна ЗВ склала 35% при застосуванні пембролізумабу порівняно з 13% у пацієнтів, які отримували доцетаксел (медіана ЗВ 16,9 порівняно з 8,2 міс), тоді як серед осіб з TPS PD-L1 ≥1% 3-річна ЗВ склала 23 та 11% відповідно (медіана ЗВ 11,8 порівняно з 8,4 міс) [20]. Оновлений аналіз результатів дослідження KEYNOTE-024 продемонстрував, що при застосуванні пембролізумабу як першої лінії терапії у пацієнтів з TPS PD-L1 ≥50% 2-річна ЗВ склала 51,5% порівняно з 34,5% в групі хіміотерапії на основі препарату платини (медіана ЗВ 30,0 порівняно з 14,2 міс) [22]. Таким чином, результати рандомізованих досліджень зіванні з такими непорівняльними дослідженнями KEYNOTE-001 в аналогічні моменти часу. Це свідчить про те, що пацієнти з TPS PD-L1 ≥50% можуть отримати більшу абсолютну користь від призначення пембролізумабу як препарату саме першої, а не другої лінії.

П'ятирічна ЗВ була високою, а медіана ЗВ – тривалою в усіх оцінених підгрупах, хоча оцінка цих результатів має інтерпретуватися з обережністю, враховуючи обмежену кількість пацієнтів у різних підгрупах. Згідно з результатами дослідження KEYNOTE-001, повідомленнями через 1 та 3 роки подальшого спостереження [7, 14], гістологічна картина неплоскоклітинного раку була асоційована з вищою 5-річною ЗВ у пацієнтів, які раніше не отримували лікування, тоді як у групі пацієнтів, яким проводилася попередня терапія, виявлено протилежні дані.

Оновлені дані про безпеку, отримані при проведенні поточного аналізу, узгоджуються з відомим профілем безпеки пембролізумабу та підтверджують довготривалу переносимість лікування пацієнтів з прогресуючим НДРЛ цим препаратом. Загальна частота пов'язаних із лікуванням НЯ у цьому аналізі була аналогічною тій, про яку повідомлялося у попередніх аналізах [7, 14]. Частота пов'язаних із лікуванням та імуноопосередкованих НЯ була вищою у пацієнтів, у яких зафіксована відповідь на лікування, порівняно з тими хворими, у яких вона була відсутня.

П'ятирічна виживаність на тлі лікування пембролізумабом (пацієнти, котрі раніше не отримували лікування – 23,2%; хворі, яким проводили попередню терапію – 15,5%) узгоджується з показниками, про які повідомлялося при використанні інших блокаторів PD-(L)1.

Таким чином, отримані у дослідженні KEYNOTE-001 результати демонструють, що пембролізумаб забезпечує довготривалу перевагу в плані ЗВ і стійку відповідь з прийнятним профілем переносимості та безпеки у пацієнтів з прогресуючим НДРЛ та експресією PD-L1 (незалежно від того, чи отримували пацієнт попереднє лікування). У контексті історично низької 5-річної виживаності пацієнтів з прогресуючим НДРЛ ці дані свідчать про можливість значного покращення результатів лікування цієї категорії хворих при застосуванні пембролізумабу.

Стаття друкується у скороченні.

Повний список літератури, що включає 27 джерел, знаходиться в редакції.

J Clin Oncol. 2019 Oct 1; 37(28): 2518-2527. doi: 10.1200/JCO.19.00934.

Переклала з англ. Інга Боброва



КІТРУДА®*

БІЛЬШЕ ТЕРАПЕВТИЧНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ

У комбінації з хімотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплазматичним недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) при відсутності мутацій в гені епідермального фактору росту (EGFR) або кінази анапластичної лімфоми (ALK).



У комбінації з карбоплатином та паклітакселом або наб-паклітакселом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним НДРЛ.

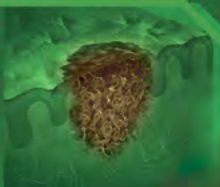
Монотерапія для лікування пацієнтів із метастатичним НДРЛ у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS \geq 1%), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хімотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, Кітруда® може призначатися 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 хімотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії.

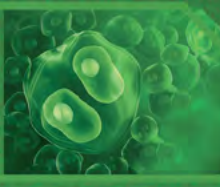
Для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.



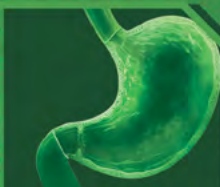
Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції.

Лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC).

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



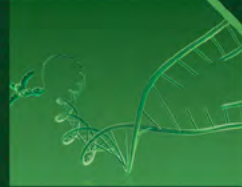
Для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцево прогресуючою або метастатичною аденокарциномою шлунка або гастроєзофагеального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хімотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/neu.



Для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (HCC), 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 фторпіримідіном, оксаліплатином та іринотеканом.

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



Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї.

В якості монотерапії як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї, коли пухлини експресують PD-L1 (\geq 1), що підтверджено валідованим тестом.

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



Показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиновмісна хімотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (Combine Positive Score (CPS) \geq 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хімотерапія, 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 хімотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хімотерапії.

Для пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хімотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 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**

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 моногідроксид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій. **Основні фізико-хімічні властивості:** від прозорого до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. **Фармакогруппа:** протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01XC18. **Показання:** Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланою з ураженням лімфатичної-ної вузла(-ів) після повної резекції. **Недрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® у комбінації з хімотерапією пемтретекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутації в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінзи анапластичного лімфоми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином валдованим тестом при відсутності мутації в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) \geq 1%), що підтверджено валдованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиномісної хімотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геюмними аберациями, Кітруда® може призначитися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. **Дрібноклітинний рак легень.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хімотерапії на основі платини і прийнятні ще однієї попередньої лінії терапії. **Плоскоклітинний рак голови та шиї.** Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та опрорунцілом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) \geq 1), що підтверджено валдованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хімотерапії з препаратами платини. **Класична лімфома Ходжкіна.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфомою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) 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 (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. **Обмеження застосування:** препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторадиційної терапії. **Уротеліальна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, яким не показана цисплатиномісна хімотерапія та ксли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 10), що підтверджено валдованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиномісна хімотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиномісної хімотерапії, або протягом 12 місяців після реад'ювантної чи ад'ювантної платиномісної хімотерапії. **Рак з високою мікростателітною нестабільністю.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікростателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарції: солідні пухлини, що прогресують при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресує після лікування фторпіримідіном, оксаліплатином та іринотеканом. **Обмеження застосування:** 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 гастроєзофагеальною з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валдованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хімотерапії, 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 хімотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS \geq 1), що підтверджено валдованим тестом. **Гепатоцелюлярна карцинома.** Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. **Карцинома клітин Меркеля.** Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). **Нижньоклітинний рак.** Препарат Кітруда® у комбінації з аксигінібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нижньоклітинним раком (Penal Cell Carcinoma, RCC). **Протипухлинні засоби.** Тяжка гіперчувливість до діючої речовини (пембролізумабу) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). **Термін придатності.** Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: 3 мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 8 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембролізумабу. По 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Шерінг-Плау Лабо Н. В., в зельдінг/Scheering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустрипарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. **Дата останнього перегляду.** № 1040 від 05.05.2020. **Реєстраційне посвідчення:** UA/116203/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування.

* Зареєстрована торгова марка Мерк Шарп енд Дум Корп. Ван Мерк Драйв, Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерсі 08889, Сполучені Штати Америки (US). ** Торгова марка Мерк Шарп енд Дум Корп. Ван 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 Rack, 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. 4. Leena Gandhi, M.D., Ph.D., Delvys Rodriguez-Abreu, M.D., Shirish Gadgee, M.B., B.S., et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019; 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. Sawert T.Y., Burtress V., 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 Lymphom. *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* 35, 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/116203/01/01, № 1040 від 05.05.2020 року. Термін дії реєстраційного посвідчення: з 01.08.2017 по 01.08.2022 року.