

Побічні ефекти імунотерапії

Відповіді на найпоширеніші запитання

Експертна група Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO) у 2017 р. розробила посібник, призначений допомогти онкологічним пацієнтам і їх родинам зрозуміти природу побічних ефектів імунотерапії, а також побудувати оптимальну стратегію з мінімізації токсичності сучасних методів імунотерапії (зокрема, інгібіторів контрольних точок – ІКТ). За основу документа взяті клінічні настанови ESMO щодо ведення пацієнтів з проявами токсичності внаслідок імунотерапії, які базуються на доказах, отриманих у результаті недавніх клінічних досліджень, і висновках провідних експертів.

Створення ESMO посібника для пацієнтів є важливим інструментом для налагодження діалогу між лікарем, пацієнтом і його родичами, підвищення рівня довіри між суб'єктами лікувального процесу. Пильність пацієнта дає можливість своєчасно виявити побічні явища, пов'язані з імунотерапією, та провести їх ефективну корекцію.

? Яка роль імунної системи при онкологічній патології?

Функція імунної системи полягає у захисті людського організму від чужорідних агентів, у тому числі патогенних мікроорганізмів та ракових клітин. За нормальних умов імунна відповідь включає такі послідовні механізми: розпізнавання потенційно шкідливих агентів, активація клітинного та гуморального імунітету, атака проти аномальної клітини, припинення атаки після нейтралізації чужорідного агента. Крім фізичних і хімічних імунних бар'єрів, захист організму здійснюється за допомогою різних типів лейкоцитів (нейтрофілів, базофілів, еозинофілів, моноцитів, Т-клітин, В-клітин, природних кілерів і макрофагів). Слід також відрізнити вроджену імунну відповідь, яка є швидкою, але неспецифічною, та набуту, яка є значно повільнішою, проте специфічною та більш дієвою проти конкретного чужорідного агента. Саме набута імунна відповідь є точкою ефективного терапевтичного впливу при лікуванні деяких форм раку.

Розвитку більшості ракових пухлин запобігає знищення аномальних клітин імунною системою. Проте ракові клітини виробили кілька шляхів уникнення цього руйнівного впливу: приховування своєї ідентичності (через зниження експресії поверхневих пухлинних антигенів, що ускладнює механізм розпізнавання аномальних клітин), створення бар'єра (експресія поверхневих протеїнів, які здатні інактивувати імунні клітини), вплив на інші клітини (призводить до вивільнення речовин, що пригнічують імунні клітини та сприяють проліферації ракових клітин).

? Як імунотерапевтичні засоби впливають на імунну систему та ракові клітини?

Механізм дії імунних онкологічних препаратів полягає у підвищенні здатності природної протиракової імунної відповіді знищувати ракові клітини (Kamta et al., 2017). Виділяють пасивну й активну імунотерапію. Пасивна імунотерапія сприяє підвищенню власної імунної відповіді організму (наприклад, ІКТ), активна – спрямовує імунні клітини на розпізнавання, атакування та пригнічення ракових клітин (наприклад, протиракові вакцини). Сьогодні більш успішним напрямом є пасивна імунотерапія, зокрема застосування ІКТ.

Імунні контрольні точки забезпечують природний захист організму від аутоімунних механізмів для запобігання пошкодженню здорових клітин. Однак контрольні точки можуть перешкоджати розпізнаванню, атакуванню та руйнуванню ракових клітин.

У сучасній клінічній практиці застосовують два типи ІКТ: інгібітори білка 4, асоційованого з цитотоксичними

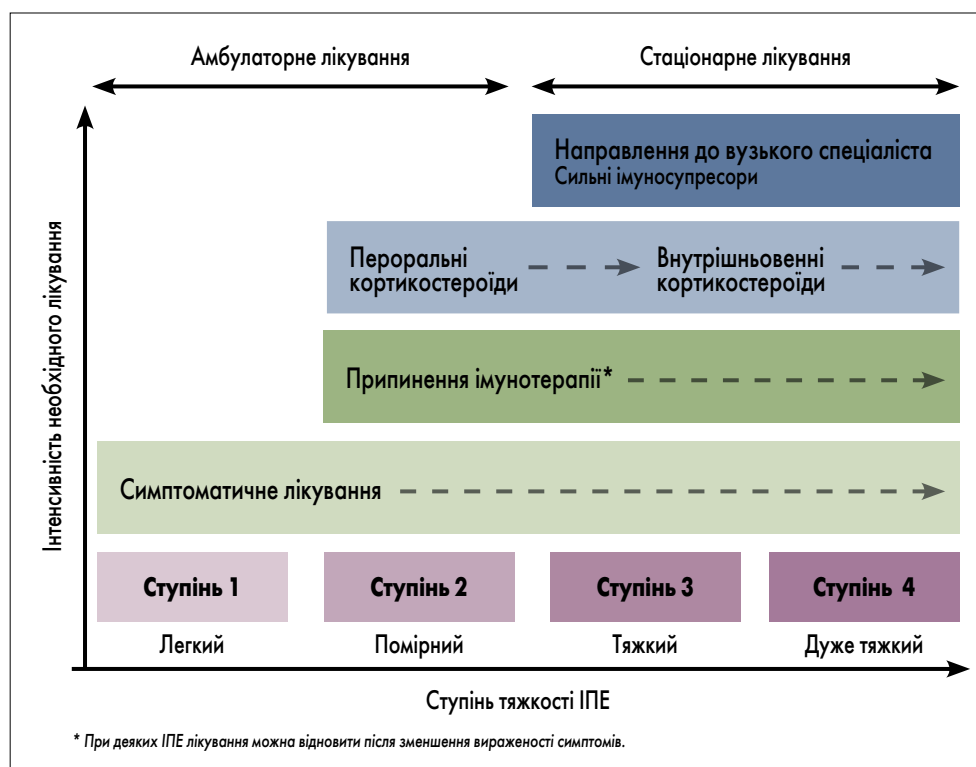


Рис. Принципи лікування побічних ІПЕ

Т-лімфоцитами (CTLA-4) та інгібітори білка/ліганду програмованої клітинної смерті 1 (PD-1/PD-L1). CTLA-4 – це протеїн, який синтезується Т-клітинами на ранніх стадіях імунної відповіді у лімфоїдних органах. Він інактивує Т-клітини для запобігання надмірній імунній відповіді та небажаному аутоімунному процесу. Блокування CTLA-4 дозволяє посилити протипухлинну імунну відповідь (Boutros et al., 2016). PD-1 – це спеціалізована молекула, яка регулює активність Т-клітин уже після того, як вони досягли місця пухлинного ураження. Блокування зв'язування PD-1 («замок») з PD-L1 («ключ») продовжує, а інколи навіть може посилити протипухлинну імунну відповідь. PD-1/PD-L1 – це механізм, який дозволяє запобігти аутоімунному пошкодженню власних клітин після того, як імунні клітини виконали своє завдання. Проте ракові клітини здатні обернути цей механізм на свою користь, пригнічуючи імунну відповідь (Boutros et al., 2016).

Сьогодні для використання у клінічній практиці затверджено препарати іпіліумаб (інгібітор CTLA-4), ніволумаб, пембролізумаб (інгібітори PD-1), атезолізумаб, авелумаб, дурвалумаб (інгібітори PD-L1) та комбінацію іпіліумаб + ніволумаб.

? Як відмінності між імунотерапевтичними лікарськими засобами, хіміотерапевтичними та таргетними препаратами?

Усі напрями лікування раку (імунотерапія, хіміотерапія, таргетна терапія) зумовлюють побічні ефекти, проте вони є різними і потребують диференційованого підходу.

Хіміотерапія спрямована на пряме знищення ракових клітин чи пригнічення їх поділу. Хіміопрепарати призначені для впливу лише на ракові клітини, які діляться та розмножуються швидше, ніж здорові клітини організму, проте ця селективність є недосконалою. Наприклад, клітини кісткового мозку, слизового епітелію кишечника та волосяних фолікулів також характеризуються

швидким відновленням, що пояснює природу частих побічних ефектів хіміотерапії: панцитопенії, гастроінтестинальних розладів (нудоти, блювання, діареї), випадання волосся. Після закінчення курсу хіміотерапії та відновлення нормальних клітин побічні ефекти зникають.

Таргетна терапія використовується для лікування деяких типів раку у відібраній за молекулярними характеристиками пухлин групі пацієнтів. Як і інші види лікування раку, таргетна терапія супроводжується розвитком побічних ефектів, що залежать від мішені препарату. Найчастішими побічними ефектами є діарея, ураження печінки, шкіри, серцево-судинної системи. Враховуючи те, що більшість таргетних препаратів впроваджені порівняно недавно, не вистачає даних щодо віддалених побічних наслідків такого лікування.

На відміну від хіміо- та таргетних препаратів, імунотерапевтичні засоби діють опосередковано. Побічні ефекти імунотерапії зумовлені різними формами імунних реакцій. ІКТ можуть провокувати різні імунно-опосередковані реакції у вигляді аутоімунних проявів.

? Які побічні ефекти імунотерапії можливі?

Здебільшого побічні ефекти лікування ІКТ є легкими та зворотними, якщо пацієнт своєчасно звернувся за медичною допомогою.

Імунно-опосередковані побічні ефекти (ІПЕ) можуть розвиватися з боку будь-якого органа, найчастіше шкіри, товстої кишки, легенів, печінки та ендокринних залоз (Naanen et al., 2017). При виникненні будь-яких симптомів слід негайно звернутися до свого онколога, який зможе забезпечити ретельний моніторинг стану хворого та контроль за побічними ефектами. ІПЕ можуть виникнути як під час лікування, так і після його закінчення. Онколога слід повідомити про розвиток таких побічних явищ: підвищена втомлюваність, висип та свербіж шкіри,

гастроінтестинальні розлади (сильний абдомінальний біль, діарея, особливо за наявності крові та слизу у випорожненнях), ознаки порушення функції ендокринних залоз (втрата маси тіла, нудота, блювання, надмірна спрага, підвищений апетит), задишка, кашель, головний біль, біль чи слабкість у м'язах, оніміння кінцівок, болючість і набряк суглобів, лихоманка невідомого генезу, схильність до появи синців, погіршення зору.

Побічні ефекти на тлі прийому ІКТ зазвичай виникають досить рано (протягом перших 3 місяців лікування), проте перші прояви можливі навіть через кілька днів після початку терапії чи через 1 рік після її закінчення (Naanen et al., 2017). Вважається, що часовий діапазон ІПЕ відображає еволюцію імунної відповіді організму на рак, яка в результаті застосування ІКТ посилюється. Можлива надмірна активація імунної відповіді та розвиток аутоімунних процесів.

Загалом небажані явища з боку шкіри асоціюються з прийомом ІКТ обох типів, тоді як гастроінтестинальні прояви частіше виникають при використанні інгібіторів CTLA-4, а симптоми ураження легенів і щитоподібної залози – інгібіторів PD-1 (Naanen et al., 2017). Гепатотоксичність зустрічається рідше, її частота приблизно однакова при застосуванні ІКТ обох груп.

Побічні ефекти будь-якої терапії раку класифікують за тяжкістю симптомів на 4 ступені. Критерії оцінки для кожного побічного явища відрізняються. Наприклад, розглянемо ступені тяжкості найбільш поширеного побічного ефекту ІКТ – шкірного висипу:

- ступінь 1 – висип займає площу <10% поверхні тіла з симптомами або без них;
- ступінь 2 – висип займає площу <10-30% поверхні тіла з симптомами, які впливають на звичний спосіб життя, або без них;
- ступінь 3 – висип займає площу >30% поверхні тіла з симптомами, які впливають на здатність до догляду за собою, або без них;
- ступінь 4 – висип займає площу >30% поверхні тіла з супутнім інфікуванням чи іншим ускладненням, що потребує негайної госпіталізації пацієнта.

? Як розроблено методи корекції побічних ефектів імунотерапії?

При появі побічних ефектів ступенів 1 та 2 проводять симптоматичне лікування без припинення чи переривання основної терапії. При наявності стійких симптомів ступеня 2 пацієнту можуть рекомендувати пропустити прийом однієї чи кількох доз імунного препарату, а також проводять симптоматичне лікування. Розвиток побічних ефектів ступенів 3 та 4 є підставою для припинення імунотерапії та направлення хворого до вузького спеціаліста (наприклад, при ураженні шкіри – до дерматолога; рис.).

Важливо наголосити на тому, що побічні ефекти, які потребують припинення основного лікування, виникають відносно рідко. Ранні дані свідчать, що застосування системних кортикостероїдів чи сильніших імуносупресорів не вплине на те, як пухлина реагуватиме на введення ІКТ. Так само відміна ІКТ не призведе до погіршення відповіді на лікування (Champiat et al., 2016).

За матеріалами: Immunotherapy-related side effects. ESMO Patients Guide, 2017.

Переклала з англ. Ілона Цюпа

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.

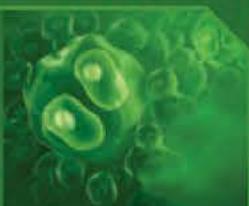
Монотерапія першої лінії для лікування пацієнтів з метастатичним НДРЛ, з високою експресією PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 50\%$], що підтверджено валідованим тестом, при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK.

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:

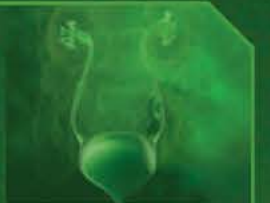


- солідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також за відсутності вибору альтернативного лікування, або
- колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом.

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.



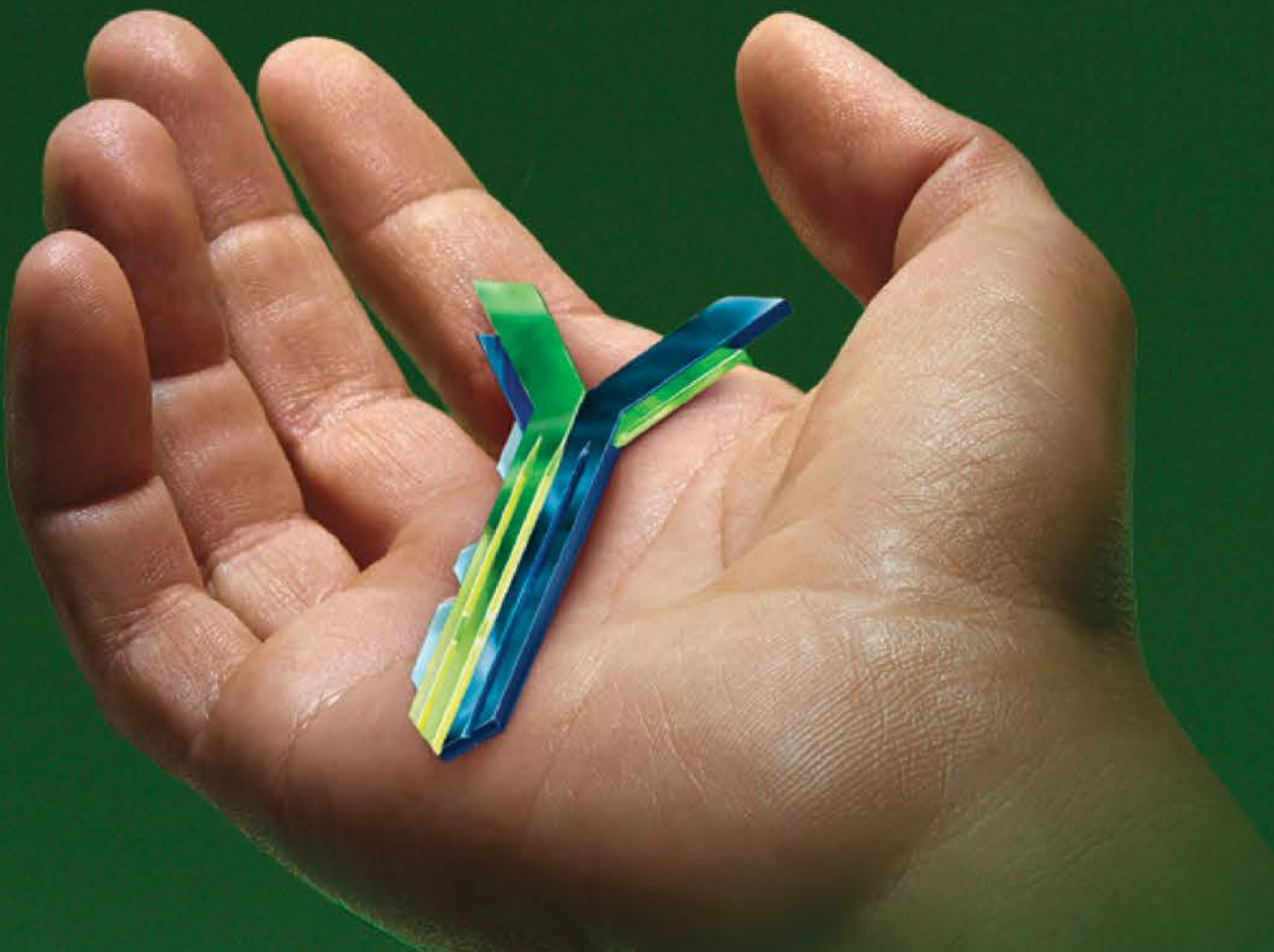
Для пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неоад'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

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 неплоскоклітинним 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 абераціями, Кітруда[®] може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій. *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, 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. 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 48 (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), екзофоліативний дерматит і бульозний емфігіод. 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 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 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, пишіть 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 пишіть pharmacovigilance.ukraine@merck.com. Авторські права © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені.