

Інгібітори PD-1: нові горизонти в лікуванні меланоми та тричі негативного раку грудної залози

23-24 листопада 2023 року у м. Києві на базі Виставкового центру «Парковий» відбулася наймасштабніша подія у сфері онкології – конгрес «UPTODATE 4.0 + Молекулярні зустрічі». Захід об'єднав фахівців різних спеціальностей – онкологів, хірургів, радіологів, морфологів – для обміну досвідом, обговорення даних новітніх досліджень і технологій у галузі онкології. Відбулося кілька цікавих симпозіумів з актуальних питань онкології, серед яких хотілося б виділити два – присвячені сучасним аспектам лікування меланоми та тричі негативного раку грудної залози.

Сателітний симпозіум «Меланома»

Рак шкіри залишається вкрай актуальною медико-соціальною проблемою як в Україні, так і в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щороку реєструється понад 130 тисяч нових випадків меланоми. Саме тому питання профілактики, ранньої діагностики та ефективного лікування меланоми набуває особливого значення. На жаль, в Україні спостерігаються не найкращі показники щодо захворюваності та смертності як від меланоми, так і від інших злоякісних новоутворень шкіри. З метою покращення ситуації компанія MSD ініціювала проведення сателітного симпозіуму «Меланома», на якому провідні фахівці у цій сфері поділилися власним баченням сучасних підходів до діагностики та лікування меланоми.



Максим Сергійович Єрмаков, клінічний онколог Лікарні ізраїльської онкології LISOD (м. Київ) представив доповідь «Важливість етапів діагностики та стадіювання у виборі тактики лікування пацієнтів з меланою ранніх стадій».

– Меланома шкіри – одна з найнебезпечніших форм раку шкіри. Захворювання становить лише близько 1% усіх випадків раку шкіри, але при цьому спричиняє більшість смертей. В Україні меланома посідає 11-те місце серед усіх злоякісних пухлин. Щорічно реєструється понад 2800 нових випадків цієї хвороби. Станом на 2022 рік на обліку перебувало близько 30 000 пацієнтів з меланою. При цьому у більшості з них діагностується I-II стадія захворювання, але майже у 10% випадків стадія меланоми на момент встановлення діагнозу не визначена. Це вказує на недостатню якісну діагностику та стадіювання цієї форми раку в нашій країні. Адже саме від правильного визначення стадії залежать подальша тактика лікування пацієнта та прогноз щодо його виживаності.

Діагностика меланоми базується на:

- 1) візуальному огляді підозрілих утворень за правилом ABCDE (асиметрія, край, колір, діаметр, еволюція);
- 2) дерматоскопії – сучасному цифровому методі, що дозволяє проводити регулярний скринінг шкіри та відстежувати динаміку змін підозрілих утворень;
- 3) біопсії та гістологічному дослідженні для верифікації діагнозу.

Після встановлення діагнозу меланома важливо провести стадіювання – визначити поширеність пухлинного процесу в організмі за системою стадіювання TNM Американського об'єднаного комітету з вивчення раку (AJCC). Стадіювання меланоми має вирішальне значення для визначення прогнозу та виживаності пацієнтів. Так, меланома ІВ, ІІС та ІІІ стадій характеризується дуже високим ризиком рецидиву та прогресування, у зв'язку з чим потребує особливо ретельної діагностики та лікування.

Ретельне вивчення стану сторожових лімфатичних вузлів (СЛВ) та регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ) є обов'язковим елементом адекватного стадіювання меланоми та подальшого вибору оптимальної тактики лікування. Виділяють мікро- та макростази в лімфатичних вузлах (ЛВ). Клінічно приховані метастази (мікростази) – метастази у сторожових ЛВ, які

не визначаються клінічно або за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), ультразвукового дослідження (УЗД), позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ), підтверджені гістологічно та/або імуногістохімічно після виконання біопсії СЛВ. Метастази, що клінічно визначаються (макростази) – метастази в РЛВ, що визначаються клінічно або за допомогою КТ, УЗД, ПЕТ-КТ, підтверджені гістологічно та/або імуногістохімічно.

Важливо також зазначити, що статус ЛВ впливає на виживаність пацієнтів з меланою. Так, 10-річна виживаність при різних категоріях N складає 75% для N1 (метастази в 1 ЛВ); 68% для N2 (метастази в 2-3 ЛВ) та 47% для N3 (метастази в ≥4 ЛВ). Відповідно при менеджменті пацієнтів з меланою необхідно приділяти значну увагу саме адекватній діагностиці та оцінці статусу ЛВ, оскільки це є критичним фактором, що впливає на прогноз та вибір тактики лікування.

Отже, згідно з сучасними клінічними рекомендаціями, при веденні пацієнтів з меланою вкрай важливо відповідально поставитися до стадіювання захворювання, оскільки від цього залежить вибір тактики лікування та життя пацієнта.



Тему сучасних підходів до менеджменту хворих на меланому у своїй доповіді продовжила **Марія Миколаївна Кукушкіна, кандидат медичних наук, керівниця центру онкодерматології Медичної мережі «Добробут» (м. Київ)**.

– За останні роки досить активно оновлювалися рекомендації щодо ведення пацієнтів з меланою, адже цей напрям перебуває у стані перманентного розвитку – з'являються результати нових досліджень, описуються ефективні схеми лікування. Так, настанови Європейського товариства медичної онкології (ESMO) доповнили двома консенсусними рекомендаціями щодо лікування локорегіонарної хвороби та метастатичної меланоми, оновлюються рекомендації Європейської асоціації дерматоонкології (EADO) з діагностики та ведення меланоми, а також Національної онкологічної мережі США (NCCN). Що стосується українських реалій, то 9 червня 2023 року МОЗ України затвердило клінічну настанову з ведення меланоми та уніфікований клінічний протокол щодо неї. Ці документи містять узагальнені сучасні світові підходи, адаптовані до нашої системи охорони здоров'я.

Фокусуємо увагу на останніх оновленнях рекомендацій, слід детальніше розглянути ключові моменти. Ексцизійна біопсія є абсолютно обов'язковим і визначальним етапом у встановленні діагнозу меланоми. Адже саме результати гістологічного дослідження біопсійного матеріалу дозволяють верифікувати наявність злоякісної пухлини та визначити її основні характеристики. При проведенні біопсії ми отримуємо інформацію про два ключових параметри: товщину пухлини за Бреслоу та наявність чи відсутність звиразкування. Саме ці показники є визначальними для вибору подальшої тактики лікування. Це пов'язано з тим, що по-перше, від товщини пухлини залежить обсяг хірургічного втручання; по-друге, саме ці параметри є визначальними при прийнятті рішення щодо доцільності

виконання біопсії СЛВ. І від її результатів значною мірою залежить подальша лікувальна тактика.

Відповідно до наявних рекомендацій, пацієнти з меланою товщиною за Бреслоу <0,8 мм без звиразкування потребують лише хірургічного лікування у вигляді відступом по 1 см; біопсія СЛВ та ад'ювантна терапія не показані. При меланомі з товщиною за Бреслоу 0,8-1,0 мм без звиразкування або ≤1,0 мм зі звиразкуванням виконання біопсії СЛВ може обговорюватись, у тому числі може бути прорахований індивідуальний ризик ураження СЛВ,

Якщо товщина пухлини за Бреслоу >1,0 мм (T2-T4), біопсія СЛВ є обов'язковою діагностичною процедурою, яка дозволяє визначити наявність прихованих метастазів у лімфатичних вузлах та уточнити стадію захворювання: за відсутності ураження СЛВ пацієнту встановлюють I або II стадію, за наявності прихованих метастазів – III стадію.

За сучасними поглядами, при ІВ, ІІС та ІІІ стадіях меланоми наявний високий ризик розвитку рецидивів. Зокрема, при ІВ стадії частота рецидивів становить 30%, ІІС стадії – 45%, а при ІІІС – майже 75%; при цьому середній час до розвитку рецидиву дорівнює 23; 15 та 5 місяців відповідно. Саме тому для контролю захворювання та покращення виживаності цієї категорії пацієнтів своєчасне призначення ад'ювантної терапії набуває вирішального значення.

У контексті вибору оптимальної тактики лікування хворих на меланому досить гостро стоїть питання доцільності виконання біопсії СЛВ. Адже деякі дослідники пропонують відмовитися від цієї процедури та одразу розпочинати ад'ювантну терапію після хірургічного втручання. Проте наявні докази свідчать, що знання статусу СЛВ може істотно вплинути на прийняття рішення щодо подальшого лікування.

C. Sharon та співавт. (2023) у дослідженні щодо користі визначення статусу СЛВ для надання рекомендацій щодо ад'ювантної терапії визначили, що порівняно з ад'ювантним лікуванням усіх пацієнтів статус СЛВ був пов'язаний із інформуванням про чисту користь у ширшому діапазоні порогових значень від 30 до 78%. Важливість виконання біопсії СЛВ продемонстровано і в дослідженні A.N.R. Vargey та співавт. (2023), в якому проаналізовано дані Australian Melanoma Genome Project щодо ефективності ад'ювантної терапії та ролі біопсії СЛВ у пацієнтів з меланою II (ІВ-ІІС) стадії. Беручи до уваги отримані дані, можна з упевненістю стверджувати, що на сьогодні немає підстав для виключення процедури біопсії СЛВ з алгоритму обстеження та подальшого ведення хворих на меланому. Тому оптимальне лікування зони регіонарного лімфоколектору для первинних меланом високого ризику T2-T4 може бути досягнуто шляхом поєднання біопсії СЛВ та ад'ювантної імунотерапії, а не окремими методами.

Важливим елементом стадіювання та вибору тактики при поширених формах меланоми є оцінювання поширеності захворювання, зокрема за допомогою методів візуалізації. Віддалені метастази за наявності прихованих метастазів у СЛВ (N1a або N2a) виявляються менш ніж у 2% випадків, при метастазах у РЛВ, що визначаються клінічно, частота ураження внутрішніх органів збільшується до 4-16%, а при II стадії захворювання частота наявності віддалених метастазів значно нижча.

Дослідження KEYNOTE-716 було присвячене оцінці ефективності ад'ювантної імунотерапії у пацієнтів із ІВ-ІІС стадіями захворювання. У дослідженні взяли участь 976 пацієнтів з меланою ІВ та ІІС стадій, які були рандомізовані у групи ад'ювантної терапії пембролізумабом або плацебо. Результати дослідження продемонстрували зниження ризику розвитку рецидиву

на 38% у групі пембролізумабу порівняно з плацебо та зниження ризику виникнення віддалених метастазів у групі пембролізумабу на 41%. При цьому при застосуванні пембролізумабу частота утворення віддалених метастазів як першого рецидиву виявилася меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Меланома III стадії характеризується наявністю метастазів у РЛВ. Зважаючи на ризик подальшого прогресування, ведення таких пацієнтів потребує комбінованого підходу. Першим етапом залишається радикальне хірургічне втручання. При метастатичному ураженні СЛВ пацієнтам не рекомендують виконувати повну регіонарну лімфодисекцію, а за наявності метастазів у РЛВ, що визначаються клінічно, проведення повної регіонарної лімфодисекції обов'язкове. У разі відсутності даних про ураження внутрішніх органів пацієнтам з III стадією показана ад'ювантна системна терапія. Як ад'ювантне лікування може застосовуватися і таргетна терапія інгібіторами BRAF/MEK для носіїв мутації в гені *BRAF*, й імунотерапія інгібіторами PD-1 (пембролізумаб). Результати дослідження EORTC 1325/KEYNOTE-054 щодо вивчення ефективності ад'ювантної терапії пембролізумабом порівняно з плацебо у пацієнтів з меланою III стадії продемонстрували статистично значуще та клінічно важливе покращення безрецидивної та загальної виживаності в групі ад'ювантної терапії пембролізумабом порівняно з плацебо. Зокрема, частка пацієнтів без рецидиву захворювання склала 55% у групі пембролізумабу проти 38% у групі плацебо. П'ятирічна виживаність до розвитку віддалених метастазів становила 61% у групі пембролізумабу і 44% – плацебо.

Проведений аналіз сучасних підходів до ведення пацієнтів з меланою шкіри дозволяє констатувати таке. По-перше, прогноз захворювання та вибір оптимальної терапевтичної стратегії залежать від низки факторів, серед яких визначальне значення мають характеристики пухлини, статус РЛВ і наявність віддаленого метастазування. По-друге, результати рандомізованих клінічних досліджень переконливо демонструють високу ефективність імунотерапії з використанням препарату пембролізумаб як ад'ювантного лікування хворих на меланому II та III стадій.

Отже, реалізація сучасної концепції мультидисциплінарного ведення онкологічних хворих із використанням доказово ефективних схем лікування дає можливість досягти вагомому прогресу у боротьбі з меланою шкіри.

Сателітний симпозиум «Тричі негативний рак грудної залози»

Тричі негативний (ТН) рак грудної залози (РГЗ) становить приблизно 10-15% усіх випадків РГЗ. Він характеризується агресивним перебігом, швидким ростом і високою ймовірністю метастазування. На жаль, донедавна можливості терапії таких пухлин були обмеженими. Проте останні роки принесли певні зрушення у розумінні біологічних механізмів і лікуванні ТНРГЗ. З'являються обнадійливі дані щодо застосування імунотерапії, зокрема інгібіторів PD-1 у цієї категорії пацієнток. У рамках сателітного симпозиуму, присвяченого менеджменту пацієнток з ТНРГЗ, обговорювалися новітні підходи до терапії цього захворювання.



Денис Володимирович Помінчук, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», хірург-онколог, пластичний хірург, керівник Verum Mammology Expert Center (м. Київ) представив доповідь «Алгоритм ведення пацієнтки з ТНРГЗ: від діагностики до хірургії».

– При менеджменті пацієнток з ТНРГЗ важливим є саме комплексний підхід на всіх етапах – від скринінгу та ранньої діагностики до хірургічного лікування й подальшого динамічного спостереження, – який є запорукою успіху в боротьбі з цією хворобою. На етапі діагностики дуже важливо не пропустити можливості для виявлення ТНРГЗ на ранній стадії шляхом якісної маммографії, УЗД та, за потреби, магнітно-резонансна томографія грудних залоз.

Обов'язковим етапом обстеження кожної пацієнтки з ТНРГЗ є проведення комплексного генетичного аналізу методом секвенування наступного покоління (NGS). Генетичне дослідження дозволяє визначити наявність мутацій у «генах схильності до РГЗ», зокрема *BRCA1*, *BRCA2* та інших, і є обов'язковим для всіх пацієнток з ТНРГЗ будь-якого віку. Мутаційний статус цих генів істотно впливає на вибір терапевтичної, хірургічної тактики та прогноз захворювання. Зокрема, ризик розвитку раку контралатеральної грудної залози протягом 8 років після первинної діагностики становить 18% для носіїв мутації *BRCA1* та 12% – мутації *BRCA2*, за відсутності мутації *BRCA* ризик значно нижчий – лише 4%.

Відповідно до наявних рекомендацій, неоад'ювантна хімотерапія (НАХТ) визначається як основний і першочерговий етап специфічної терапії ТНРГЗ та призначається навіть при ранній стадії захворювання, виняток складають пухлини розмірами <5 мм без ураження пахвових ЛВ. Зазвичай застосовується комбінація антрациклінів, таксанів і похідних платини за різними схемами. Вибір схеми НАХТ базується на особливостях пухлини, мутаційному статусі *BRCA*, віці пацієнтки, наявності супутніх захворювань та інших факторах. Зокрема, за наявності мутації *BRCA* рекомендовано включати у схему неоад'ювантної терапії препарати платини. При ураженні ЛВ в доопераційному режимі найефективнішою є схема хімотерапії (ХТ) із включенням інгібіторів PD-1 (пембролізумаб). Після завершення НАХТ її ефективність оцінюється за допомогою інструментальних та лабораторних методів. На підставі цієї оцінки та інших даних про пухлинний процес приймається рішення про обсяг хірургічного втручання. Такий підхід дає можливість персоналізувати терапію та покращити її результати.

Проведення хірургічного лікування після НАХТ вимагає дотримання низки умов для досягнення найкращих результатів, а саме:

- трепанобіопсія первинної пухлини та маркування центру пухлини рентгеноконтрастним кліпсом/маркером на етапі діагностики;
- обов'язкова тонкоголова аспіраційна біопсія/трепанобіопсія пахвових ЛВ за підозри метастатичного ураження за даними фізикального огляду та/або УЗД і встановлення кліпсів в уражений ЛВ;
- інтраопераційний рентгенологічний контроль зразка, видаленого під час операції, для підтвердження адекватного висічення позначеної рентгеноконтрастним кліпсом ділянки ложа пухлини; наявність обладнання для біопсії СЛВ;
- інтраопераційне гістологічне експрес-дослідження та остаточний патогістологічний висновок щодо країв резекції та багато інших методів.

Наразі у підходах до хірургічного лікування РГЗ виділяють окремо хірургію грудної залози та ЛВ. Хірургія грудної залози передбачає вирішення питання об'єму резекції тканини залози або видалення всієї паренхіми зі збереженням естетичного вигляду органа. Спектр оперативних втручань варіює від органозбережних операцій до радикальних масктектомій. Перелік варіантів хірургічних втручань залежить від кваліфікації хірурга та матеріально-технічного забезпечення медичного закладу. Вибір методу залежить від розміру та локалізації пухлини, співвідношення з об'ємом грудної залози, наявності або відсутності мутації *BRCA*, а також бажання пацієнтки. На етапі хірургії РЛВ приймається рішення про обсяг оперативного втручання на лімфоколекторі (лімфодисекція, біопсія СЛВ чи комбіновані варіанти). Ключовим моментом є маркування ЛВ до початку НАХТ. Такий поділ дозволяє чітко структурувати хірургічну тактику, індивідуалізувати підхід та оптимізувати локорегіонарний контроль при лікуванні ТНРГЗ.

Важливо також зазначити, що хірургічна тактика щодо аксиллярних ЛВ залишається провідним компонентом лікування будь-якого підтипу РГЗ, незважаючи на проведення попередньої ХТ. Основна мета полягає в забезпеченні локорегіонарного контролю пухлини, а також стадіювання захворювання. Біопсія СЛВ на сьогодні залишається золотим стандартом хірургії РГЗ, оскільки дає найповнішу інформацію про стан регіонарних лімфатичних колекторів. В окремих випадках за наявності позитивної відповіді уражених ЛВ на попереднє лікування можливе виконання біопсії СЛВ, а у разі повної відповіді на ХТ – збереження лімфатичного колектору.

Отже, при менеджменті пацієнток з ТНРГЗ важливо дотримуватися комплексного підходу та мультидисциплінарної взаємодії на всіх етапах лікувально-діагностичного процесу для досягнення найкращих результатів у боротьбі з онкологічним захворюванням.



Продовжила тему сучасних підходів до терапії ТНРГЗ **Наталія Миколаївна Отченаш, лікар-онколог, хімотерапевт, завідувачка хімотерапевтичного відділення № 2 КНП «Харківський обласний центр онкології»** у доповіді «Досвід застосування імунотерапевтичної терапії для пацієнтів з ранніми стадіями ТНРГЗ».

– Пацієнтки з ТНРГЗ мають нижчу виживаність, ніж при інших підтипах РГЗ. Чотирирічна виживаність залежно від підтипу РГЗ складає 92,5% у групі HR+/HER-; 90,3% у групі HR+/HER-; 82,7% у групі HR-/HER+ та 77,0% при ТНРГЗ.

Важливо дотримуватися мультидисциплінарного підходу до лікування пацієнток з ТНРГЗ, який включає співпрацю онкомамолога, патологоанатома, рентгенолога, радіаційного та медичного онколога. Саме така команда має приймати рішення щодо плану лікування конкретної пацієнтки на основі клінічного обстеження та гістологічного дослідження біоптату пухлини.

Згідно з останньою версією рекомендацій NCCN, для лікування ТНРГЗ високого ризику (наявність метастазів у ЛВ, великі розміри пухлини, інвазія в шкіру чи строму) найефективнішою є така схема:

- 1-й етап: передопераційна терапія (НАХТ) пембролізумабом (анти-PD-1 імунотерапія) в комбінації з карбоплатином і паклітакселом;
- 2-й етап: передопераційна ХТ пембролізумабом в комбінації з циклофосфамідом і доксорубіцином/епірубіцином;
- 3-й етап: післяопераційна (ад'ювантна) терапія пембролізумабом. Така комбінація імунотерапії та ХТ з використанням кількох ліній лікування дозволяє значно покращити безрецидивну та загальну виживаність при цьому агресивному підтипі РГЗ.

У дослідженні KEYNOTE-522 оцінювали ефективність застосування пембролізумабу в комбінації з ХТ в неоад'ювантному та ад'ювантному режимах у пацієнток із раннім ТНРГЗ. Загалом до дослідження було включено 1174 пацієнтки із ТНРГЗ. Пембролізумаб застосовували протягом восьми циклів через кожні 3 тижні у поєднанні з ХТ. Для ХТ використовували паклітаксел з карбоплатином упродовж 4 циклів із наступним застосуванням доксорубіцину або епірубіцину у поєднанні з циклофосфамідом. Після оперативного втручання пацієнткам було проведено дев'ять додаткових циклів ад'ювантної терапії пембролізумабом або плацебо тривалістю 27 тижнів. Основними критеріями ефективності терапії визначалися виживаність без подій (EFS) та частота досягнення повної патоморфологічної відповіді (pCR). Пацієнток спостерігали в середньому 41 місяць.

Були отримані такі результати щодо ефективності: 3-річна EFS склала 84,5% у групі пембролізумабу проти 76,8% у контрольній групі; частота досягнення pCR становила 64,8 проти 51,2% на користь пембролізумабу; перевага пембролізумабу зберігалася незалежно від статусу ЛВ та стадії захворювання. Водночас наголошується, що навіть у разі досягнення pCR пацієнткам з ТНРГЗ все одно показана подальша ад'ювантна ХТ для запобігання рецидиву. Адже аналіз 5-річної виживаності у дослідженні KEYNOTE-522 показав переваги групи хворих, які продовжували отримувати пембролізумаб після операції. Також зазначається, що комбінація пембролізумабу з ХТ мала прийнятний профіль безпеки без істотного підвищення ризику небажаних явищ порівняно з лише ХТ.

Таким чином, результати сучасних клінічних досліджень свідчать, що додавання інгібітора PD-1 пембролізумабу до стандартної ХТ у неоад'ювантному та ад'ювантному режимах дозволяє значно покращити виживаність цих хворих. Крім того, така комбінована імунотерапія має прийнятний профіль безпеки.

Підготувала **Анна Сочнева**

КЛЮЧ ДО БІЛЬШИХ МОЖЛИВОСТЕЙ У ЛІКУВАННІ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ:

КІТРУДА® ПОКАЗАНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ 18 ТИПІВ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН¹



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

КІТРУДА®, Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембролізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембролізумабу. **Протипоказання.** Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембролізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Офіційні дослідження фармакокінетичної взаємодії інших лікарських засобів із пембролізумабом не проводилися. Оскільки пембролізумаб виводиться з системи кровообігу шляхом катаболізму, метаболічні взаємодії з іншими препаратами не очікуються.

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

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

Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на dproc.ukraine.cis@merck.com.

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

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