



Успешное применение комбинации иммунотерапии пембролизумабом и химиотерапии препаратом платины и пеметрекседом в качестве первой линии у пациента с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого

С.С. Сидорова, Д.Ю. Юкальчук, Д.М. Пономаренко, Д.А. Богомолов, И.Д. Климова, Е.В. Середкин

Адрес для переписки: Светлана Сергеевна Сидорова, s_koninina@mail.ru

Для цитирования: Сидорова С.С., Юкальчук Д.Ю., Пономаренко Д.М. и др. Успешное применение комбинации иммунотерапии пембролизумабом и химиотерапии препаратом платины и пеметрекседом в качестве первой линии у пациента с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 33. С. 24–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-33-24-28

В статье представлен случай успешного применения комбинации пембролизумаба с пеметрекседом и цисплатином в первой линии терапии у пациента с метастатическим неплоскоклеточным немелкоклеточным раком легкого.

Ключевые слова: пембролизумаб, немелкоклеточный рак легкого, PD-1, PD-L1

Введение

По заболеваемости рак легкого занимает первое место среди других злокачественных опухолей у мужчин в России, а по смертности – первое место среди мужчин и женщин как в России, так и в мире. В 2019 г. выявлено 49 145 случаев рака легкого, в Сибирском федеральном округе – 7020, Иркутской области – 991 новый случай. В большинстве случаев заболевание диагностировано на III–IV стадии. В Иркутской области у 50,4% пациентов рак легкого обнаружен на IV стадии. Практически половина таких больных умирает в течение первого года [1, 2].

До 80% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) не имеют драйверных мутаций. До недавнего времени основным методом лечения именно этой группы пациентов оставалась химиотерапия. Но частота объективного ответа на нее в первой линии не превышает 30%, а медиана общей выживаемости (ОВ), по разным данным, не превышает одного года. Кроме того,

химиотерапия сопровождается развитием множества побочных эффектов, что в ряде случаев приводит к нарушению сроков лечения или досрочному завершению терапии и, как следствие, ухудшению прогноза заболевания [3, 4].

Появление в клинической практике ингибиторов контрольных точек иммунитета стало настоящим прорывом в лечении больных метастатическим НМРЛ. В основе механизма действия этих препаратов лежит блокирование взаимодействия рецептора программируемой клеточной гибели PD-1 на мембране активированных Т-лимфоцитов и лигандов программируемой клеточной гибели PD-L1/PD-L2 на опухолевых клетках. Высокая экспрессия PD-L1/PD-L2 используется опухолью для блокирования иммунного ответа [5]. Монотерапия пембролизумабом в случае высокой экспрессии PD-L1 (не менее 50%) сегодня является традиционной опцией выбора и позволяет достигать 23% трехлетней безрецидивной выжи-

ваемости и 32% пятилетней ОВ у больных метастатическим НМРЛ [6]. Тем не менее высокая экспрессия PD-L1 ограничивает контингент больных, которым показана монотерапия пембролизумабом. Решением проблемы селективности моноиммунотерапии стало использование комбинированных режимов химиоиммунотерапии. Эффективность одной из таких комбинаций оценивали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании фазы III KEYNOTE-189. Преимущество от включения пембролизумаба в схему лечения отмечалось во всех подгруппах пациентов независимо от возраста, пола, статуса по шкале ECOG, курения, наличия метастазов в головном мозге, используемого производного платины, а также экспрессии PD-L1 [7].

Клинический случай

Пациент А., 60 лет, инженер, профессиональные вредности отсутствуют. Курение в течение 40 лет

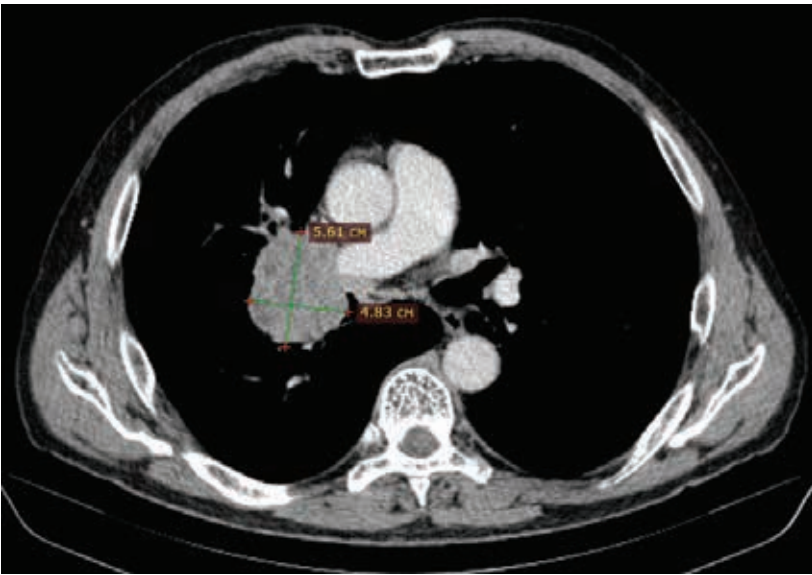


Рис. 1. В корне правого легкого образование неправильной формы

по одной пачке сигарет в день. В феврале 2019 г. появились непродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке, постепенное снижение массы тела. За медицинской помощью обратился в августе 2019 г. после обнаружения прожилок крови в мокроте. В лечебно-профилактическом учреждении по месту жительства выявлена опухоль легкого. Пациента направили в Иркутский областной онкологический диспансер (ИООД). На момент обращения больной отмечал общую слабость, утомляемость, потливость, непродуктивный кашель в течение дня, одышку при подъеме на второй этаж. Состояние по шкале ECOG – 1 балл, по шкале Карновского – 90%. В ИООД проведено комплексное обследование.

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ): в корне правого легкого образование неправильной формы (рис. 1) до 58 мм в диаметре с неровными бугристыми нечеткими контурами, солидной структуры, интенсивно и неоднородно накапливающее контраст. Полностью обтурирован среднедолевой бронх, деформирован и сдавлен просвет дистального отдела главного бронха. Сдавлена дистальная часть ствола правой легочной артерии в толще образования.

В S6 еще два образования, аналогичные по структуре и накоплению контраста, размерами 31 и 13 мм (рис. 2). Увеличен передний паратрахеальный лимфоузел до 20 мм (рис. 3). В проекции левого надпочечника забрюшинно определяется образование в виде эллипсоида с неровными, нечеткими контурами с неоднородной, мягкотканной структурой размерами 124 × 93 × 160 мм.

По данным эндоскопического исследования, промежуточный бронх правого легкого стенозирован инфильтрирующей опухолью, распространяющейся на устье верхнедолевого бронха и правый главный бронх с верхней границей на расстоянии менее 1 см от карины бифуркации трахеи. Выполнена биопсия опухоли в промежуточном бронхе правого легкого. При микроскопическом исследовании – фрагменты слизистой бронхиального типа с инфильтративным ростом немелкоклеточной карциномы. Активирующих мутаций EGFR, ALK, ROS1 в опухоли не обнаружено.

По результатам иммуногистохимического исследования с использованием антител PD-L1 клон DAKO 22C3, было выявлено до 30% окрашенных опухолевых клеток.

На основании данных обследования установлен диагноз: рак правого легкого, T3N2M1b, ста-

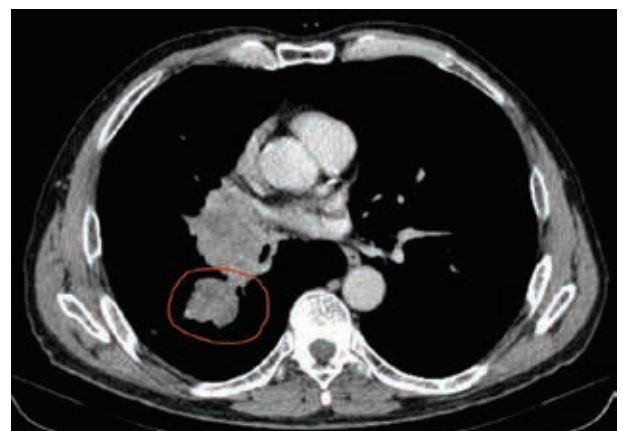
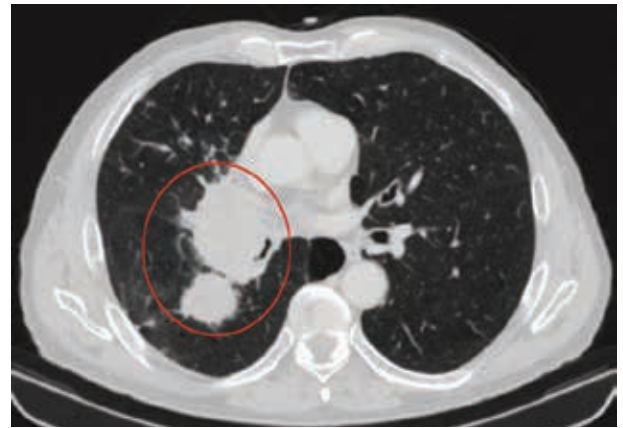


Рис. 2. В S6 еще два образования, аналогичные по структуре и накоплению контраста, 31 и 13 мм



Рис. 3. Передний паратрахеальный лимфоузел увеличен до 20 мм

дия IV. Метастатическое поражение левого надпочечника. На консилиуме ИООД было принято решение о назначении больному пембролизумаба в комбинации с цисплатином и пеметрекседом, в соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России, с оценкой эффекта после четырех циклов.

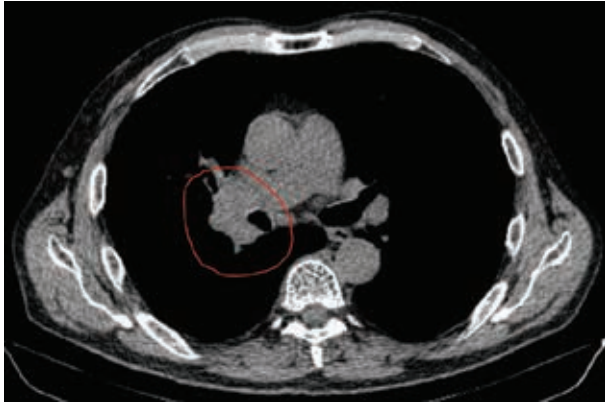
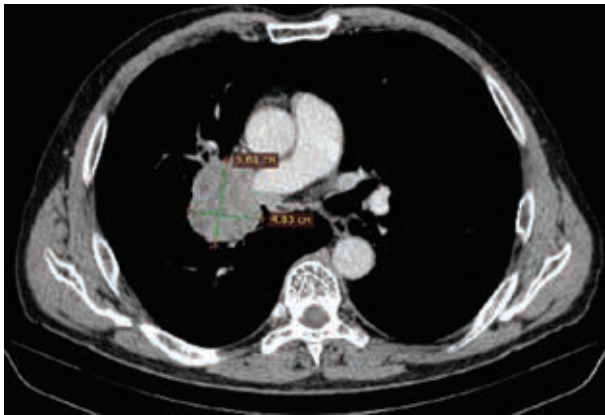


Рис. 4. Регресс метастатического образования в S6 правого легкого

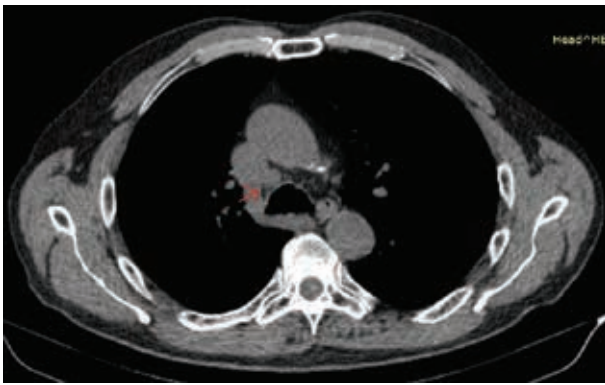


Рис. 5. Стойкий частичный ответ

Больной перенес лечение удовлетворительно. Нежелательных явлений 3–4-й степени по СТС АЕ не зафиксировано. Клинически достигнута положительная динамика, полностью купирована одышка, прекратился кашель. По данным контрольной МСКТ после четырех циклов терапии, достигнут частичный ответ опухоли с уменьшением размеров до 42%. Кроме того, отмечались уменьшение размеров опухоли в корне правого легкого, регресс метастатического образования в S6 правого легкого (рис. 4), уменьшение размеров метастаза нижнего правого паратрахеального лимфоузла до 10 мм (-7 мм). Средняя доля правого легкого расправилась. Размеры опухоли левого надпочечника уменьшились до 85 мм в наибольшем измерении. В настоящее время продолжается терапия по схеме: пембролизумаб 200 мг в первый день, пеметрексед 500 мг/м² в первый день, цикл – 21 день. Выполнено 18 введений. Клинически и рентгенологически достигнут стойкий частичный ответ (рис. 5).

Контрольная МСКТ (август 2020 г., спустя год от начала лечения) показала положительную динамику. Уменьшились размеры опухоли в корне правого легкого, а также размеры опухоли левого надпочечника – до 61 мм в наибольшем измерении (-24 мм).

Состояние пациента по ECOG – 0 баллов. Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Таким образом, у пожилого больного на фоне длительного приема пембролизумаба в комбинации с химиотерапией наблюдалось прогрессивное уменьшение размеров опухолевых образований. Терапия не прерывалась в связи с нежелательными явлениями, и лечение протекает на фоне сохранения высокого уровня качества жизни пациента.

Обсуждение

Длительное время стандартом лекарственной терапии первой линии больных метастатическим НМРЛ, кроме случаев с наличием активирующих мутаций (EGFR,

ALK, ROS1), считались платино-содержащие режимы, характеризующиеся низкой эффективностью: медиана ОВ – в пределах 8–13 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 4–7 месяцев [8, 9].

Иммунотерапия представляет собой принципиально новый подход к лечению больных раком легкого, позволяющий значительно увеличить показатели выживаемости при диссеминированном НМРЛ. Регистрация пембролизумаба в качестве стандарта лечения позволила расширить возможности терапии пациентов с распространенным НМРЛ [10–13].

Первым исследованием, в котором была продемонстрирована эффективность пембролизумаба в монотерапии у больных НМРЛ, стало исследование фазы I KEYNOTE-001 [14] с участием более тысячи больных метастатической меланомой и НМРЛ. Это исследование до сегодняшнего дня остается самым большим исследованием фазы I в истории онкологии. Результаты исследования продемонстрировали очевидное предиктивное значение PD-L1, уровень экспрессии которого на мембране опухолевых клеток положительно коррелировал с вероятностью ответа на иммунотерапию как в первой, так и в последующих линиях. Однако результаты, полученные в исследовании фазы I, требовали подтверждения. В исследовании фазы III KEYNOTE-024, в котором участвовали 305 пациентов, пембролизумаб продемонстрировал значительное преимущество перед стандартной химиотерапией у пациентов с ранее не леченным метастатическим НМРЛ с высоким уровнем экспрессии PD-L1 ($\geq 50\%$). В настоящее время доступны данные за пятилетний период наблюдения [15]. Согласно обновленным результатам, пятилетняя ОВ в группе пембролизумаба составила 31,9%, статистически значимо превысив выживаемость в контрольной группе. Трехлетняя ВБП достигла 22,8 и 4,1% соответственно. При этом 39 из 154 пациентов группы пембролизумаба завершили двухлетний курс тера-



пии, предусмотренный дизайном исследования, а 31 пациент жив в течение трех лет после окончания терапии без последующего лечения. Регистрация в 2019 г. еще одного монотерапевтического режима пембролизумаба при положительной экспрессии PD-L1 (не менее 1%) расширила возможности иммунотерапии, в частности, у больных, которым противопоказана химиотерапия [16]. Необходимо отметить, что при низкой экспрессии PD-L1 1–49% монотерапия не обеспечивает такого выраженного эффекта, как в комбинации с химиотерапией, и может использоваться только как исключительная опция. В нашем клиническом случае выбор в пользу комбинированной химиоиммунотерапии у больного с низкой положительной экспрессией PD-L1 был обусловлен распространенностью заболевания и соматическим состоянием пациента, тяжесть которого объяснялась основным заболеванием, а не сопутствующей патологией.

Вместе с тем не всем больным пембролизумаб показан в монорежиме, поскольку высокая экспрессия PD-L1 наблюдается не более чем у 25% пациентов. Для большинства больных метастатическим НМРЛ доступна опция комбинированной химиоиммунотерапии. В частности, эффективность комбинированного режима (пембролизумаб или плацебо в комбинации с пеметрекседом и препаратами платины в первой линии терапии неплоскоклеточного НМРЛ) оценивали в многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы III KEYNOTE-189 [7, 17].

В исследование было включено 616 пациентов независимо от уровня экспрессии PD-L1. Больные получали четыре цикла пембролизумаба в фиксированной дозе 200 мг либо плацебо в комбинации с препаратом платины (цисплатином или карбоплатином) и пеметрекседом каждые три недели с последующей терапией пембролизумабом либо плацебо (в течение двух лет либо до прогрессирования/развития неприем-

лемой токсичности). При прогрессировании разрешался кроссовер, и пациенты контрольной группы переходили на монотерапию пембролизумабом во второй линии. При медиане времени наблюдения 23,1 месяца медиана ОВ в группе пембролизумаба и химиотерапии не была достигнута. В группе химиотерапии медиана ОВ составила 22 месяца, а двухлетняя ОВ независимо от уровня экспрессии PD-L1 – 45,5% [18].

В данном клиническом наблюдении больной без признаков прогрессирования получает соответствующее лечение уже в течение года, и этот опыт подтверждает эффективность терапии, полученную в исследовании: одногодичная ВВП независимо от PD-L1 – 20,5%. В то же время в контрольной группе прогрессирование в течение года отмечалось у 98,5% больных. Важно также, что выбор комбинированной химиоиммунотерапии в первой линии обоснован результатами анализа ВВП2 – показателя, характеризующего время до повторного прогрессирования заболевания при последовательном назначении двух линий терапии. Результаты ВВП2, продемонстрированные в исследовании KEYNOTE-189, крайне актуальны и, на наш взгляд, показательны для данного больного, поскольку позитивный уровень экспрессии PD-L1 позволил бы назначить пембролизумаб во второй линии терапии, ограничившись в первой линии стандартной схемой на основе платиносодержащих агентов. Подобный сценарий был предусмотрен в KEYNOTE-189 в силу возможности кроссовера, частота которого (с учетом больных, получавших иммунотерапию во второй линии вне исследования) составила 53,9%.

Двухлетняя ВВП2 в группе пембролизумаба достигла 38,4% и в два с половиной раза превысила аналогичный показатель в контрольной группе (не более 14%). Подобные статистически значимые отличия (относительный риск (ОР) 0,49; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,4–0,59), безусловно, свидетельствуют в пользу выбора наи-

более эффективной схемы терапии в первой линии.

Несмотря на достаточно высокую частоту нежелательных явлений 3–4-й степени как в исследуемой, так и в контрольной группе (71,9 и 66,8% соответственно), в данном клиническом наблюдении не зарегистрировано нежелательных явлений, равно как и эпизодов прерывания терапии.

Результаты исследований иммунотерапии больных метастатическим НМРЛ свидетельствуют о значительном увеличении продолжительности жизни пациентов, ранее считавшихся инкурабельными. В связи с этим принципиальное значение приобретает вопрос сохранения качества жизни на фоне лечения. Согласно данным опросников качества жизни больных в KEYNOTE-189, медиана времени до ухудшения таких симптомов заболевания, как кашель, боль в груди или одышка, не была достигнута (95% ДИ 10,2 месяца – НД) в группе пембролизумаба и составила семь месяцев в группе плацебо (ОР 0,81; 95% ДИ 0,60–1,09; $p = 0,16$), хотя эти отличия не были статистически значимы [16]. В данном клиническом наблюдении у больного с первоначальным соматическим статусом 1 по шкале ECOG отмечалось улучшение общего состояния до ECOG 0.

Заключение

С началом эры иммунотерапии в современной онкологии расширились возможности лечения пациентов с НМРЛ. Иммунотерапия пембролизумабом обеспечивает адекватный выбор режима терапии в зависимости от уровня экспрессии PD-L1 либо в пользу монотерапии, либо в пользу комбинации с химиотерапевтическими агентами. Результаты клинических исследований и собственный опыт позволяют рекомендовать наиболее эффективные терапевтические режимы в первой линии больным метастатическим раком легкого, что обеспечивает не только длительный терапевтический эффект, но и высокое качество их жизни. ☺



Литература

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
3. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 19. P. 1823–1833.
4. Herbst R.S., Gandara D.R., Hirsch F.R. et al. Lung master protocol (Lung-MAP) – a biomarker-driven protocol for accelerating development of therapies for squamous cell lung cancer: SWOG S1400 // *Clin. Cancer Res.* 2015. Vol. 21. № 7. P. 1514–1524.
5. Саранцева К.А., Лактионова Л.В., Реутова Е.В. и др. Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты // Злокачественные опухоли. 2016. № 2. С. 5–13.
6. Brahmer J.R., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G. et al. KEYNOTE-024 5-year OS update: first-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$ // *Ann. Oncol.* 2020. Vol. 31. Suppl. 4. P. S1142–S1215.
7. Gandhi L., Rodriguez-Abreu D., Gadgeel S. et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 22. P. 2078–2092.
8. Родионов Е.О., Миллер С.В., Тузиков С.А. и др. Иммунотерапия рецидивного немелкоклеточного рака легкого в первой линии // Медицинский совет. 2019. № 19. С. 132–136.
9. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 2. P. 92–98.
10. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372. № 21. P. 2018–2028.
11. Herbst R.S., Baas P., Kim D.W. 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. Vol. 387. № 10027. P. 1540–1550.
12. Болотина Л.В., Каприн А.Д. Иммуноонкология: новые горизонты лекарственной терапии солидных опухолей // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2017. Т. 6. № 5. С. 74–80.
13. Chatterjee M., Turner D.C., Felip E. et al. Systematic evaluation of pembrolizumab dosing in patients with advanced non-small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* 2016. Vol. 27. № 7. P. 1291–1298.
14. Leigh N.B., Hellmann M.D., Hui R. et al. Pembrolizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-001): 3-year results from an open-label, phase 1 study // *Lancet Resp. Med.* 2019. Vol. 7. № 4. P. 347–357.
15. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A. et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater // *J. Clin. Oncol.* 2019. Vol. 37. № 7. P. 537–546.
16. Mok T.S.K., Kudaba I., Kowalski D.M. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial // *Lancet.* 2019. Vol. 393. № 10183. P. 1819–1830.
17. Garassino M.C., Gadgeel S., Esteban E. et al. Patient-reported outcomes following pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum in patients with previously untreated, metastatic, non-squamous non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-189): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21. № 3. P. 387–397.
18. Gadgeel S., Rodriguez-Abreu D., Speranz G. et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38. № 14. P. 1505–1517.

Successful Use of the Combination of Immunotherapy with Pembrolizumab and Chemotherapy with Platinum and Pemetrexed as the First Line in a Patient with Metastatic Non-Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer

S.S. Sidorova, D.Yu. Yukalchuk, D.M. Ponomarenko, D.A. Bogomolov, I.D. Klimova, Ye.V. Seredkin

Irkutsk Regional Oncological Dispensary

Contact person: Svetlana S. Sidorova, s_koninina@mail.ru

The article presents the case of successful use of the combination of pembrolizumab with pemetrexed and cisplatin in first-line therapy in a patient with metastatic non-squamous cell non-small cell lung cancer.

Key words: pembrolizumab, non-small cell lung cancer, PD-1, PD-L1

КИТРУДА®

меняет представления о выживаемости

Показания к применению препарата Китруда®¹



Рак легкого*

Меланома

Рак эндометрия
Рак шейки матки

Рак головы
и шеи

ПКР

Опухоли
с MSI-H

кЛХ

Уротелиальный
рак

Рак желудка

ГЦР

* Препарат Китруда® имеет показания к применению при немелкоклеточном и мелкоклеточном раке легкого
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Китруда®

Минимальная ключевая информация по безопасности лекарственного препарата Китруда® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛП-003972-100820

Торговое название: Китруда®. **МНН** – пембролизумаб. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома – для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. В качестве адъювантной терапии у пациентов с меланомой с поражением узлов. **Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)** – в комбинации с х/терапией, включающей препарат платины и пемтрескод в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В комбинации с карбоплатином и паклитаксолом или наб-паклитаксолом в 1-ой линии терапии у пациентов с метастатическим немелкоклеточным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками, при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK. В монотерапии для лечения пациентов с распространенным НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ опухолевыми клетками во второй линии. **Мелкоклеточный рак легкого** – для пациентов с метастатическим мелкоклеточным раком легкого в 3 и далее линиях терапии. **Рак головы и шеи** – в монотерапии или в комбинации с х/терапией в 1-ой линии терапии у пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРПШ при прогрессировании заболевания во время или после х/терапии, включающей препараты платины. **Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)** – для лечения взрослых и детей с рефрактерной кЛХ или с рецидивом заболевания после трех и более предшествующих линий терапии. **Уротелиальный рак** – пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, при невозможности терапии цисплатином, с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 10); а также при невозможности проведения х/терапии любыми препаратами платины, независимо от экспрессии PD L1. Пациентам с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком, которые ранее получили х/терапию, включающую препараты платины. **Рак желудка** – для лечения пациентов с рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищевода-желудочного перехода с CPS ≥ 1 , при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения двух и более линий предшествующей терапии. **Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности** – для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности которые ранее получили терапию. Гепатоцеллюлярный рак - для лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком, которые ранее получили анти-ангиогенную терапию ингибиторами тирозинкиназ. **Рак шейки матки** – для лечения пациенток с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с экспрессией PD L1 (CPS ≥ 1) при прогрессировании заболевания на фоне или после проведения х/терапии. **Почечно-клеточный рак** – в комбинации с акситинибом в качестве 1-ой линии терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. **Рак эндометрия** – в комбинации с левнатинибом для лечения пациенток с распространенным раком эндометрия без MSI-H или dMMR с прогрессированием заболевания после предшествующей системной терапии, которым не показано хирургическое лечение или лучевая терапия. **Противопоказания:** Тяжелая гиперчувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Почечная недостаточность тяжелой степени. Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени. Возраст до 18 лет (при лечении кЛХ – менее 2 лет). Беременность. Период грудного вскармливания. **Особые указания.** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции (НР). Большинство иммуноопосредованных НР, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Побочное действие:** Безопасность препарата Китруда® изучалась у 5884 пациентов с меланомой, НМРЛ, кЛХ, уротелиальным раком и раком головы и шеи. Наиболее частыми НР ($\geq 10\%$) при применении препарата Китруда® были усталость (32%), тошнота (20%) и диарея (20%). Большинство НР были 1–2 степени тяжести. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с х/терапией изучалась в клинических исследованиях у 1067 пациента с НМРЛ или ПРПШ. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были анемия (50%), тошнота (50%), запор (35%), диарея (30%), нейтропения (30%). Частота возникновения НР 3–5 степени тяжести у пациентов с НМРЛ составила 67% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 66% при применении только х/терапии, у пациентов с ПРПШ составила 85% при применении пембролизумаба в комбинации с х/терапией и 84% при применении х/терапии в комбинации с цетуксимабом. Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с акситинибом изучалась в клиническом исследовании у 429 пациентов с распространенным ПКР. В этой популяции пациентов наиболее частыми НР были диарея (54%), повышение артериального давления (45%), усталость (38%), гипотиреоз (35%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (28%). Безопасность пембролизумаба при применении в комбинации с левнатинибом изучалась у 94 пациентов с раком эндометрия. Наиболее частыми зарегистрированными НР 3–4 степени тяжести развивавшихся более чем у 2% пациентов, были: повышение артериального давления, тошнота, диарея, инфекция мочевыводящих путей, снижение веса, гипомагнемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии и одышка. Данные по **иммуноопосредованным нежелательным реакциям** основаны на информации пациентов, получавших пембролизумаб в клинических исследованиях. Иммуноопосредованные НР (все степени тяжести): гипотиреоз – 11,0%, гипертиреоз – 4,1%, пневмонит – 4,3%, колит – 1,8%, гепатит – 0,8%, гипофизит – 0,6%, нефрит – 0,4%, сахарный диабет 1 типа – 0,2%; тяжелые кожные реакции – 1,5%, тяжелые инфузионные реакции – 0,2%. RU-KEY-00557_09.2020



000 «МСД Фармасьютикалс»

Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11 строение 1. Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. www.msd.ru.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. RU-KEY-00613_10.2020