

## ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ КІТРУДА (пембролізумаб)

Представлено резюме плану управління ризиками (ПУР) для пембролізумабу. Цей ПУР містить інформацію про важливі ризики, пов'язані із застосуванням пембролізумабу, як можна мінімізувати ці ризики та як отримати додаткову інформацію про ризики, пов'язані із застосуванням пембролізумабу, та сумнівні фактори (відсутня інформація)

Інструкція з медичного застосування на пембролізумаб містить важливу інформацію для медичних спеціалістів та пацієнтів щодо застосування пембролізумаб.

#### I. Лікарський засіб і для чого він застосовується

Препарат КІТРУДА показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою.

Препарат КІТРУДА показаний для ад'ювантної терапії дорослих та дітей (віком від 12 років) з меланомою стадій ІВ, ІС або ІІІ після повної резекції.

Препарат КІТРУДА у комбінації з пеметрекседом і хіміотерапією препаратом платини, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним несквамозним недрібноклітинним раком легень (non-small cell lung cancer (NSCLC)), при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK.

Препарат КІТРУДА у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним плоскоклітинним NSCLC.

Препарат КІТРУДА як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 [Tumor Proportion Score (TPS)  $\geq 1\%$ ], що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі:

- ІІІ 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  $\geq 1\%$  пухлинних клітин експресують PD-L1 (TPS  $\geq 1\%$ ), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після хіміотерапії препаратами платини. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними абераціями, КІТРУДА може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених аберацій.

Препарат КІТРУДА як монотерапія показаний в якості ад'ювантного лікування після резекції та платиновмісної хіміотерапії дорослим пацієнтам з NSCLC стадії ІВ (T2a  $\geq 4$  см), ІІ або ІІІА.

Препарат КІТРУДА у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (head and neck squamous cell carcinoma (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 валідованим тестом.

## КІТРУДА (ПЕМБРОЛІЗУМАБ)

Резюме Плану Управління ризиками для громадськості Україна, версія 4.0

Препарат КІТРУДА показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування дорослих з рецидивуючою або рефрактерною класичною лімфомою Ходжкіна (classical Hodgkin lymphoma, cHL).

Препарат КІТРУДА призначений для лікування дітей з рефрактерною cHL або з рецидивом cHL після 2 або більше ліній терапії.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування дорослих і 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 циторедуктивної терапії.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциномою:

- яким не показана будь-яка платиновмісна хіміотерапія або
- у яких спостерігається прогресування захворювання при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії або протягом 12 місяців неoad'ювантної або ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування пацієнтів з раком сечового міхура високого ризику без проростання у м'язову стінку (non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)) при неефективності терапії БЦЖ (бацилою Кальметта-Герена), з карциномою *in situ* з папілярними пухлинами або без них, які не підлягають (або не згодні на) проведення цистектомії.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами, з високою мікросателітною нестабільністю (microsatellite instability-high cancer, MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (mismatch repair deficient, dMMR), що підтверджено валідованим тестом, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування.

Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату КІТРУДА дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено.

Препарат КІТРУДА показаний як терапія першої лінії для лікування пацієнтів з нерезектабельним або метастатичним колоректальним раком (colorectal cancer, CRC) з високою мікросателітною нестабільністю (MSI-H) або дефіцитом механізмів репарації (dMMR), що підтверджено валідованим тестом.

Препарат КІТРУДА у комбінації з трастузумабом, фторпіримідин- та платиновмісною хіміотерапією показаний як перша лінія лікування пацієнтів з місцево прогресуючою нерезектабельною або метастатичною HER2-позитивною аденокарциномою шлунка або гастроезофагеального з'єднання (gastroesophageal junction, GEJ).

Препарат КІТРУДА показаний для лікування пацієнтів з місцево прогресуючою або метастатичною карциномою стравоходу або гастроезофагеального з'єднання (GEJ) (центр пухлини розташований на 1–5 см вище GEJ), що не піддається хірургічній резекції або остаточному хіміопроменевому лікуванню:

- у комбінації з хіміотерапією на основі платини або фторпіримідину або

## КІТРУДА (ПЕМБРОЛІЗУМАБ)

Резюме Плану Управління ризиками для громадськості Україна, версія 4.0

- як монотерапія після однієї або декількох попередніх ліній системної терапії для пацієнтів з пухлинами плоскоклітинної гістології, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq$  10), що підтверджено валідованим тестом.

Препарат КІТРУДА в поєднанні з хіміотерапією, з бевацизумабом або без нього, показаний для лікування пацієнтів із персистуючим, рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки, у яких пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq$  1), що підтверджено валідованим тестом.

Препарат КІТРУДА як монотерапія показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq$  1), що підтверджено валідованим тестом.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (hepatocellular carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування дорослих і дітей з рецидивуючою місцево поширеною або метастатичною карциномою клітин Меркеля (Merkel cell carcinoma, MCC).

Препарат КІТРУДА у комбінації з акситинібом показаний для першої лінії терапії у дорослих пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (renal cell carcinoma (RCC)).

Препарат КІТРУДА показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з нирково-клітинним раком (RCC) при помірно високому або високому ризику рецидиву після нефректомії або після нефректомії та резекції метастатичних уражень.

Препарат КІТРУДА як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із прогресуючою карциномою ендометрію, яка є MSI-H або dMMR, що підтверджено валідованим тестом, у яких спостерігається прогресування захворювання після попередньої системної терапії в будь-яких умовах і які не підлягають хірургічному лікуванню або опроміненню.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування дорослих та дітей з нерезектабельними або метастатичними солідними пухлинами з високим мутаційним навантаженням (tumor mutational burden-high, TMB-H) [ $\geq$  10 мутацій на 1 мегабазу (мут/Мб)], що підтверджено валідованим тестом, у яких прогресування спостерігалось після попереднього лікування і для яких відсутні задовільні альтернативні варіанти лікування.

Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату КІТРУДА дітям з раком центральної нервової системи TMB-H не встановлено.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою або метастатичною плоскоклітинною карциномою шкіри (cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC) або місцево прогресуючою cSCC, яка не піддається хірургічному чи променевому лікуванню.

Препарат КІТРУДА показаний для лікування пацієнтів з тричі негативним раком грудної залози (triple-negative breast cancer, TNBC) ранніх стадій високого ризику в поєднанні з хіміотерапією в якості неоад'ювантної терапії та з подальшим застосуванням в якості ад'ювантної монотерапії після хірургічного втручання.

Препарат КІТРУДА у поєднанні з хіміотерапією показаний для лікування пацієнтів з місцево рецидивуючим нерезектабельним або метастатичним TNBC, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS  $\geq$  10), що підтверджено валідованим тестом.

Препарат КІТРУДА показаний для застосування в додатковій рекомендованій дозі 400 мг кожні 6 тижнів при класичній лімфомі Ходжкіна та первинній медіастинальній В-крупноклітинній лімфомі у дорослих. Це показання затверджено за процедурою прискореного схвалення на підставі фармакокінетичних даних, співвідношення

КІТРУДА (ПЕМБРОЛІЗУМАБ)

Резюме Плану Управління ризиками для громадськості Україна, версія 4.0

експозиції/ефективності та співвідношення експозиції/безпеки. Подальше схвалення цього дозування може залежати від перевірки та опису клінічної користі в підтверджувальних дослідженнях.

Розведений розчин вводять внутрішньовенно протягом 30 хвилин.

Рекомендована доза препарату КІТРУДА у дорослих становить:

200 мг кожні 3 тижні або

400 мг 1 раз на 6 тижнів.

Детальну інформацію про призначення дивіться у локальній інструкції для медичного застосування.

## **II. Ризики, асоційовані із застосуванням лікарського засобу, та заходи з мінімізації або подальшого опису ризиків**

Важливі ризики, пов'язані із застосуванням пембролізумабу, разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків та запропонованих досліджень для того, щоб дізнатися більше про ризики, пов'язані із застосуванням пембролізумабу, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, виявлених при застосуванні лікарських засобів, можуть бути наступними:

Конкретна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування, викладена в листку-вкладці та інструкції для медичного застосування, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;

Важливі поради на упаковці лікарського засобу;

Зареєстрований розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці обирається таким чином, щоб забезпечити правильне використання засобу;

Правовий статус лікарського препарату — спосіб, яким лікарський препарат видається пацієнту (наприклад, за рецептом або без нього), допоможе мінімізувати його ризики.

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Для пембролізумабу ці заходи доповнюються *додатковими заходами з мінімізації ризику*, зазначеними у відповідних важливих ризиках, наведених нижче. На додаток до цих заходів, інформація про побічні реакції безперервно збирається та регулярно аналізується, включаючи оцінку у ПОЗБ (PSUR), з тим щоб можна було негайно вжити необхідних заходів. Ці заходи складають *рутинні заходи з фармаконагляду*. Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання пембролізумабу ще не доступна, вона зазначається в розділі «відсутня інформація» нижче.

### **II.A Перелік важливих ризиків та відсутня інформація**

Важливими ризиками, пов'язаними із застосуванням пембролізумабу є ризики, які потребують спеціальних заходів щодо управління ризиками з метою подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб лікарський засіб міг застосовуватися безпечно. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики – це проблеми безпеки, для яких існує достатнє підтвердження зв'язку із застосуванням пембролізумабу. Потенційні ризики - це проблеми, щодо яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі доступних даних, але цей зв'язок ще не встановлено, і він потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація є інформацією щодо безпеки лікарського засобу, яка в даний час відсутня, і її потрібно зібрати (наприклад, щодо тривалого використання лікарського засобу).

Заходи з мінімізації ризиків, які рекомендують конкретні клінічні заходи для поводження з ризиками, стали повністю інтегрованими в стандартну клінічну практику, наприклад,

КІТРУДА (ПЕМБРОЛІЗУМАБ)

Резюме Плану Управління ризиками для громадськості Україна, версія 4.0

включення до протоколів лікування або клінічних рекомендацій. Ідентифіковані ризики: Імуноопосередковані побічні реакції (в тому числі імуноопосередкований пневмоніт; коліт; гепатит; нефрит; та ендокринопатії).

Потенційні ризики: підвищений ризик тяжких ускладнень аlogenної трансплантації стовбурових клітин (ТСК) у пацієнтів, які раніше отримували пембролізумаб та реакції «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) після введення пембролізумабу у пацієнтів з аlogenною трансплантацією стовбурових клітин (ТСК) в анамнезі.

<b>Таблиця П.А.1: Перелік важливих ризиків та відсутня інформація</b>	
<b>Перелік важливих ризиків та відсутня інформація</b>	
Важливі ідентифіковані ризики	Імуноопосередковані побічні реакції
Важливі потенційні ризики	Для гематологічних злоякісних захворювань: Підвищений ризик тяжких ускладнень аlogenної трансплантації стовбурових клітин (ТСК) у пацієнтів, які раніше отримували пембролізумаб  Реакції «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) після введення пембролізумабу у пацієнтів з аlogenною трансплантацією стовбурових клітин (ТСК) в анамнезі
Відсутня інформація	Немає

## **П.В Резюме важливих ризиків**

### **Таблиця П.В.1: Важливий ідентифікований ризик: Імуноопосередковані побічні реакції**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Огляд даних клінічних досліджень пембролізумабу, післяреєстраційний досвід та література щодо імуноопосередкованих побічних реакцій є достатніми доказами причинного зв'язку із застосуванням пембролізумабу. пембролізумаб KN001 дата припинення збору даних: 18 квітня 2014 р. пембролізумаб KN001 дата припинення збору даних щодо легень: 23 січня 2015 року пембролізумаб KN002 дата припинення збору даних: 28 лютого 2015 року пембролізумаб KN006 дата припинення збору даних: 03 березня 2015 року пембролізумаб KN010 дата припинення збору даних: 30 вересня 2015 року пембролізумаб KN013 дата припинення збору даних щодо лімфому Ходжкіна: 28 вересня 2018 року пембролізумаб KN024 дата припинення збору даних: 10 липня 2017 року пембролізумаб KN087 дата припинення збору даних: 21 березня 2019 року пембролізумаб KN045 дата припинення збору даних: 07 вересня 2016 року пембролізумаб KN052 дата припинення збору даних: 01 вересня 2016 року пембролізумаб KN021 дата припинення збору даних Когорта А: 07 листопада 2016 року, Когорта G/C: 31 травня 2017 року пембролізумаб KN189 дата припинення збору даних: 08 листопада 2017 року пембролізумаб KN040 дата припинення збору даних: 15 травня 2017 року пембролізумаб KN012 дата припинення збору даних: 26 квітня 2016 року пембролізумаб KN055 дата припинення збору даних: 22 квітня 2016 року пембролізумаб KN054 дата припинення збору даних: 02 жовтня 2017 року пембролізумаб KN407 дата припинення збору даних: 03 квітня 2018 року пембролізумаб KN426 дата припинення збору даних: 24 серпня 2018 року пембролізумаб KN048 дата припинення збору даних: 13 червня 2018 року пембролізумаб KN042 дата припинення збору даних: 26 лютого 2018 року пембролізумаб KN177 дата припинення збору даних: 19 лютого 2020 року пембролізумаб KN204 дата припинення збору даних: 16 січня 2020 року пембролізумаб KN590 дата припинення збору даних: 02 липня 2020 року пембролізумаб KN355 дата припинення збору даних: 11 грудня 2019 року пембролізумаб KN581 дата припинення збору даних: 28 серпня 2020 року пембролізумаб KN146 дата припинення збору даних: 18 серпня 2020 року пембролізумаб KN775 дата припинення збору даних: 26 жовтня 2020 року
--	---

	<p>пембролізумаб KN564 дата припинення збору даних: 14 грудня 2020 року</p> <p>пембролізумаб KN164 дата припинення збору даних Когорти А та В: 09 вересня 2019 року</p> <p>пембролізумаб KN826 дата припинення збору даних: 03 травня 2021 року</p> <p>пембролізумаб KN522 дата припинення збору даних: 23 березня 2021 року</p> <p>пембролізумаб KN716 дата припинення збору даних: 04 грудня 2020 року</p> <p>пембролізумаб KN158 дата припинення збору даних Когорта К: 05 жовтня 2020 року</p> <p>пембролізумаб KN091 дата припинення збору даних: 20 вересня 2021 року</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p><b>Пневмонія</b></p> <p>Пацієнти з анамнезом неінфекційного пневмоніту, який потребував застосування стероїдів, або наявним пневмонітом були виключені з клінічних досліджень. Цих пацієнтів вважають групою ризику розвитку пневмоніту; у проміжному аналізі когорти KN001 NSCLC ідентифіковані можливі фактори ризику, які можуть викликати схильність до пневмоніту, включали задокументований анамнез попереднього опромінення грудної клітки (<math>\geq 30\text{Gy}</math>). Згідно з літературою, фактори ризику виникнення інтерстиціальної хвороби легень можуть включати вплив токсинів, пов'язаний з видом професійної діяльності, опромінення грудної клітки, деякі види хіміотерапії, куріння та похилий вік.</p> <p><b>Коліт</b></p> <p>Ніяких конкретних факторів ризику виникнення коліту та діареї, пов'язаних з пембролізумабом, не виявлено.</p> <p><b>Гепатит</b></p> <p>Пацієнти з помірними та тяжкими порушеннями функції печінки були виключені з клінічних досліджень. Не проводився аналіз специфічних факторів ризику імуноопосередкованого гепатиту, пов'язаного із застосуванням пембролізумабу.</p> <p><b>Нефрит</b></p> <p>Пацієнти з тяжкими порушеннями функції нирок були виключені з клінічних досліджень. Ніяких конкретних факторів ризику виникнення нефриту, пов'язаного з пембролізумабом, не виявлено.</p> <p><b>Ендокринопатії</b></p> <p>Ніяких конкретних факторів ризику виникнення ендокринопатій, пов'язаних з пембролізумабом, не виявлено.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <p>Ризик виникнення імуноопосередкованих побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням пембролізумабу, описаний в інструкції для медичного використання, і особі, що призначає препарат, надані належні рекомендації щодо мінімізації цього ризику.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків: Немає</p>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду:</p> <p>Моніторинг безпеки в ході триваючих клінічних випробувань пембролізумабу, які фінансуються ВРП, при різних видах пухлин.</p>

**Таблиця П.В.2: Важливий потенційний ризик: Для гематологічних злоякісних захворювань: Підвищений ризик тяжких ускладнень аlogenної трансплантації стовбурових клітин (ТСК) у пацієнтів, які раніше отримували пембролізумаб**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Огляд даних клінічних досліджень пембролізумабу щодо підвищеного ризику тяжких ускладнень аlogenної трансплантації стовбурових клітин у пацієнтів, які раніше отримували пембролізумаб, надає наукові докази можливого причинного зв'язку із застосуванням пембролізумабу.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з гематологічними злоякісними захворюваннями з аlogenною ТСК, які раніше отримували інгібітор PD-1.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> <li>Для гематологічних злоякісних захворювань: Підвищений ризик тяжких ускладнень аlogenної ТСК у пацієнтів, які раніше отримували пембролізумаб, описаний у місцевій інструкції у розділі «Особливості застосування», і особі, що призначає препарат, надані належні рекомендації щодо мінімізації цього ризику.</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Додаткові заходи з фармаконагляду: Моніторинг безпеки в дослідженні HL (KN204), що триває.

**Таблиця П.В.3: Важливий потенційний ризик: Реакції «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) після введення пембролізумабу у пацієнтів з аlogenною трансплантацією стовбурових клітин (ТСК) в анамнезі**

Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Опублікована література Післяреєстраційні дані
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з аlogenною ТСК в анамнезі, які отримували інгібітор PD-1.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: <ul style="list-style-type: none"> <li>РТПХ після введення пембролізумабу у пацієнтів з аlogenною ТСК в анамнезі описані у локальній інструкції з медичного застосування, і особі, що призначає препарат, надані належні рекомендації щодо мінімізації цього ризику.</li> </ul>
Додаткові заходи з фармаконагляду	Рутинні заходи з мінімізації ризиків Додаткові заходи та плани, пов'язані з фармаконаглядом: Моніторинг безпеки в ході клінічних випробувань пембролізумабу, які фінансуються ВРП, при різних видах пухлини

**П.С. План розробки в постмаркетинговий період**

Відсутні дослідження, що є умовою для видачі реєстраційного посвідчення або особливих зобов'язань щодо пембролізумабу.