ЛП-№(000287)-(РГ-RU) от 30.03.2026

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Опдиво, 10 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание.

Ниволумаб является полностью человеческим моноклональным антителом (IgG4) к PD-1 (рецептор запрограммированной гибели), полученным из клеток яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота).

2.2. Качественный и количественный состав.

Действующее вещество: ниволумаб.

1 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 10 мг ниволумаба.

Каждый флакон 4 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 40 мг ниволумаба.

Каждый флакон 10 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит 100 мг ниволумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная или опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению.

Меланома

Препарат Опдиво в виде монотерапии или в комбинации и ипилимумабом показан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

• для лечения взрослых и детей (в возрасте ≥12 лет) с неоперабельной или метастатической меланомой.

По сравнению с монотерапией ниволумабом увеличение выживаемости без прогрессирования (ВВП) и общей выживаемости (ОВ) при комбинации ниволумаба с ипилимумабом установлено только у пациентов с низкой экспрессией PD-L1 в опухоли (см. разделы 4.4 и 5.1).»

Препарат Опдиво в виде монотерапии показан

• в качестве адъювантной терапии у взрослых и детей (в возрасте ≥12 лет) с полностью резецированной меланомой стадий IIB, IIC, III или IV (см. раздел 5.1).

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Препарат Опдиво в виде монотерапии показан

- при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии.

Препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами платиносодержащей химиотерапии показан

- при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) при отсутствии мутаций в генах EGFR (epidermal growth factor receptor – рецептор эпителиального фактора роста) или ALK (anaplastic lymphoma kinase – киназа анапластической лимфомы) у взрослых, ранее не получавших лечения.

Препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом показан

- при метастатическом или рецидивирующем немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) при отсутствии мутаций в генах EGFR или ALK у взрослых, ранее не получавших лечения.

Неоадъювантная терапия немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ)

- препарат Опдиво в комбинации с платиносодержащей химиотерапией показан при неоадъювантном лечении взрослых пациентов с операбельным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с высоким риском рецидива у пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1% в опухоли (см. раздел 5.1 для критериев отбора).

Неоадъювантное и адъювантное лечение резектабельного НМРЛ

- препарат Опдиво в сочетании с двухкомпонентной платиносодержащей химиотерапией показан в качестве неоадъювантной терапии, с последующей монотерапией препаратом Опдиво в качестве адъювантной терапии для лечения резектабельного (опухоли ≥4 см или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

поражение лимфатических узлов) НМРЛ с высоким риском рецидива у взрослых пациентов с экспрессией PD-L1 ≥ 1% в опухоли (см. раздел 5.1 для критериев отбора).

Почечно-клеточный рак (ПКР)

Препарат Опдиво в виде монотерапии показан

- при распространенном почечно-клеточном раке (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии;

Препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом показан

- при распространенном почечно-клеточном раке (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения (см. раздел 5.1).

Препарат Опдиво в комбинации с кабозантинибом показан

- при распространенном почечно-клеточном раке (ПКР) у взрослых, ранее не получавших лечения (см. раздел 5.1) .

Классическая лимфома Ходжкина (кЛХ)

- препарат Опдиво в виде монотерапии показан при рецидивирующей или рефрактерной классической лимфоме Ходжкина (кЛХ) у взрослых после предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток (аутоТСК) и терапии с использованием брентуксимаба ведотина или после 3-х и более линий системной терапии, включающей аутологичную трансплантацию стволовых клеток (аутоТСК).

Рак головы и шеи

- препарат Опдиво в виде монотерапии показан при рецидивирующем или метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи у взрослых пациентов с прогрессированием во время или после терапии препаратами платины (см. Раздел 5.1).

Уротелиальный рак

- препарат Опдиво в виде монотерапии показан при местнораспространенном неоперабельном или метастатическом уротелиальном раке у взрослых пациентов после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неоадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии.
- прерарат Опдиво в комбинации с цисплатином и гемцитабином показан в виде терапии первой линии при неоперабельном или метастатическом уротелиальном раке у взрослых пациентов.

Адъювантная терапия мышечно-инвазивного уротелиального рака (МИУР)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ТВ-0022)

- препарат Опдиво показан в виде монотерапии при адъювантном лечении мышечно-инвазивного уротелиального рака (МИУР) у взрослых пациентов с высоким риском рецидива после радикальной резекции и с экспрессией опухолевыми клетками PD-L1 ≥ 1 % (см. раздел 5.1).

Гепатоцеллюлярный рак

Препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом показан

- при лечении взрослых пациентов с гепатоцеллюлярным раком после предшествующей терапии сорафенибом.
- в виде терапии первой линии у взрослых пациентов с неоперабельным или распространённым гепатоцеллюлярным раком.

Колоректальный рак

Препарат Опдиво в качестве монотерапии показан

- при метастатическом колоректальном раке с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) после терапии с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана у взрослых пациентов;

Препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом показан при метастатическом колоректальном раке с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) в следующих случаях:

- в виде терапии первой линии при неоперабельном или метастатическом колоректальном раке у взрослых пациентов;
- при метастатическом колоректальном раке у взрослых пациентов после предшествующей комбинированной химиотерапии на основе фторпиримидина. оксалиплатина и иринотекана (см. раздел 5.1).

Мезотелиома плевры

- препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом показан при неоперабельной злокачественной мезотелиоме плевры у взрослых, ранее не получавших лечения.

Адъювантная терапия рака пищевода или пищеводно-желудочного перехода

- препарат Опдиво в виде монотерапии показан при адъювантном лечении взрослых пациентов с раком пищевода или пищеводно-желудочного перехода с микроскопической резидуальной опухолью после предшествующей неоадъювантной химиолучевой терапии (см. раздел 5.1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рак желудка или пищеводно-желудочного перехода или аденокарцинома пищевода (РПЖП)

- препарат Опдиво в комбинации с фторпиримидин- и платиносодержащей химиотерапией показан в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с HER2-отрицательным распространенным или метастатическим раком желудка, пищеводно-желудочного перехода или аденокарциномой пищевода с экспрессией лиганда рецептора запрограммированной гибели (PD-L1) (комбинированный показатель позитивности (combined positive score, CPS)) CPS ≥ 5.

Плоскоклеточный рак пищевода (РП)

Препарат Опдиво в качестве монотерапии показан

- при лечении взрослых пациентов с неоперабельным, распространенным, рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода после предшествующей химиотерапии на основе фторпиримидина и платины.

Препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом показан

- в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с неоперабельным, распространенным, рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 ≥ 1%.

Препарат Опдиво в комбинации с фторпиримидин- и платиносодержащей химиотерапией показан

- в качестве первой линии терапии у взрослых пациентов с неоперабельным, распространенным, рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком пищевода с экспрессией PD-L1 ≥ 1%.

4.2. Режим дозирования и способ применения.

Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Анализ экспрессии PD-L1

Если указано в показании, то при отборе пациентов для лечения препаратом Опдиво на основе экспрессии PD-L1 опухоли, она должна быть подтверждена с помощью валидированного теста (см. разделы 4.1, 4.4 и 5.1).

Анализ статуса MSI/MMR

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0822)

Если это предусмотрено показанием, при отборе пациентов для лечения препаратом Опдиво по статусу MSI-H/dMMR опухоли статус должен оцениваться с помощью диагностического теста in vitro (IVD) предназначенного для соответствующей цели. Если тест IVD недоступен, следует использовать альтернативный валидированный тест (см. разделы 4.1, 4.4 и 5.1).

Режим дозирования

Монотерапия препаратом Опдиво

Рекомендуемая доза Опдиво составляет 240 мг ниволумаба каждые 2 недели или 480 мг ниволумаба каждые 4 недели в зависимости от показаний и популяции пациентов (см. разделы 5.1 и 5.2), как представлено в таблице 1.

Таблица 1: Рекомендуемая доза и длительность внутривенной инфузии ниволумаба в качестве монотерапии

Показание к применению*	**Рекомендуемая доза и длительность инфузии**
Меланома (распространенная или адъювантная терапия)	Взрослые и подростки (12 лет и старше и массой тела не менее 50 кг): 240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 60 минут или более 30 минут (адъювантное лечение меланомы, см. раздел 5.1)
	Подростки (в возрасте 12 лет и старше и массой тела менее 50 кг): 3 мг/кг каждые 2 недели в течение 30 минут или 6 мг/кг каждые 4 недели в течение 60 минут
Почечно-клеточный рак Мышечно-инвазивный уротелиальный рак (МИУР) (адъювантная терапия)	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 60 минут
Колоректальный рак	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 30 минут
Рак пищевода или пищеводно-желудочного перехода (адъювантная терапия)	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 30 минут в течение первых 16 недель, затем 480 мг каждые 4 недели в течение 30 минут
Немелкоклеточный рак легкого Классическая лимфома Ходжкина Плоскоклеточный рак головы и шеи Уротелиальный рак Плоскоклеточный рак пищевода	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут

*В соответствии с показанием к монотерапии в разделе 4.1.

Если пациенты с меланомой, ПКР, РП, РПЖП или МИУР (адъювантная терапия) должны быть переведены с 240 мг каждые 2 недели на 480 мг каждые 4 недели, то первую дозу 480 мг следует вводить через 2 недели после последней дозы 240 мг. И наоборот, если пациентов необходимо перевести с режима 480 мг каждые 4 недели на режим 240 мг каждые 2 недели, первую дозу 240 мг следует вводить через 4 недели после последней дозы 480 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом

Меланома

У взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 50 кг рекомендуемая доза составляет 1 мг/кг ниволумаба в комбинации с 3 мг/кг ипилимумаба внутривенно каждые 3 недели в течение первых 4 доз. Затем следует вторая фаза, в которой монотерапию ниволумабом проводят внутривенно в дозе 240 мг каждые 2 недели или в дозе 480 мг каждые 4 недели (см. разделы 5.1 и 5.2), как представлено в таблице 2. В фазе монотерапии первую дозу ниволумаба следует вводить:

- через 3 недели после последней дозы комбинированной терапии ниволумаба и ипилимумаба при применении в дозе 240 мг каждые 2 недели; или
- через 6 недель после последней дозы комбинированной терапии ниволумаба и ипилимумаба при применении в дозе 480 мг каждые 4 недели.

У подростков 12 лет и старше с массой тела менее 50 кг рекомендуемая доза составляет 1 мг/кг ниволумаба в комбинации с 3 мг/кг ипилимумаба внутривенно каждые 3 недели в течение первых 4 доз. Затем следует вторая фаза, в которой монотерапию ниволумабом вводят внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели или 6 мг/кг каждые 4 недели (см. разделы 5.1 и 5.2), как представлено в таблице 2. В фазе монотерапии первую дозу ниволумаба следует вводить:

- через 3 недели после последней дозы комбинированной терапии ниволумаба и ипилимумаба при применении в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели; или
- через 6 недель после последней дозы комбинированной терапии ниволумаба и ипилимумаба при применении в дозе 6 мг/кг каждые 4 недели.

Таблица 2: Рекомендуемая доза и длительность инфузии для внутривенного введения ниволумаба в комбинации с ипилимумабом при меланоме

	Комбинированная фаза, каждые 3 недели в течение 4 циклов дозирования	**Фаза монотерапии**
Ниволумаб	Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: 1 мг/кг в течение 30 минут	Взрослые и подростки (12 лет и старше и массой тела не менее 50 кг): 240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 60 минут Подростки (в возрасте 12 лет и старше и массой тела менее 50 кг): 3 мг/кг каждые 2 недели в течение 30 минут или 6 мг/кг каждые 4 недели в течение 60 минут
Ипилимумаб	Взрослые и подростки в возрасте 12 лет и старше: 3 мг/кг в течение 30 минут	-

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Рекомендуемая доза составляет 360 мг ниволумаба внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба внутривенно в течение 30 минут каждые 6 недель. Лечение продолжается до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

Злокачественная мезотелиома плевры

Рекомендуемая доза составляет 360 мг ниволумаба внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба внутривенно в течение 30 минут каждые 6 недель. Лечение продолжается до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

Почечно-клеточный рак

Рекомендуемая доза составляет 3 мг/кг ниволумаба в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба внутривенно каждые 3 недели в течение первых 4 доз. Затем следует вторая фаза, в которой монотерапию ниволумабом проводят внутривенно в дозе 240 мг каждые 2 недели **или** 480 мг каждые 4 недели, как представлено в таблице 3. Для фазы монотерапии первую дозу ниволумаба следует вводить:

- через 3 недели после последней дозы комбинированной терапии ниволумаба и ипилимумаба при применении в дозе 240 мг каждые 2 недели; или
- через 6 недель после последней дозы комбинированной терапии ниволумаба и ипилимумаба при применении в дозе 480 мг каждые 4 недели.

Таблица 3: Рекомендуемая доза и длительность внутривенной инфузии ниволумаба в комбинации с ипилимумабом при ПКР

	Комбинированная фаза, каждые 3 недели в течение 4 циклов дозирования	**Фаза монотерапии**
Ниволумаб	3 мг/кг в течение 30 минут	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 60 минут
Ипилимумаб	1 мг/кг в течение 30 минут	-

Колоректальный рак с dMMR или MSI-H

Рекомендуемая доза для первой линии терапии КРР с dMMR или MSI-H составляет 240 мг ниволумаба в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба внутривенно каждые 3 недели (максимум 4 дозы), с последующей монотерапией ниволумабом внутривенно в дозе 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, как представлено в таблице 4. В фазу монотерапии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0021)

первую дозу ниволумаба следует вводить через 3 недели после введения последней дозы комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Лечение ниволумабом рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

Рекомендуемая доза у пациентов, которые ранее получали комбинированную химиотерапию на основе фторпиримидина по поводу КРР с dMMR или MSI-H, составляет 3 мг/кг ниволумаба в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба внутривенно каждые 3 недели в течение первых 4 доз, с последующей монотерапией ниволумабом внутривенно по 240 мг каждые 2 недели, как представлено в таблице 4. В фазу монотерапии первую дозу ниволумаба следует вводить через 3 недели после введения последней дозы комбинации ниволумаба и ипилимумаба.

Таблица 4: Рекомендуемая доза и длительность внутривенных инфузий ниволумаба в комбинации с ипилимумабом при КРР с dMMR или MSI-H

		Комбинированная фаза, каждые 3 недели в течение 4 циклов дозирования	**Фаза монотерапии**
Ниволумаб	Первая линия	240 мг в течение 30 минут	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 30 минут
	После предшествующей комбинированной химиотерапии на основе фторпиримидина	3 мг/кг в течение 30 минут	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут
Ипилимумаб		1 мг/кг в течение 30 минут	-

Плоскоклеточный рак пищевода

Рекомендуемая доза составляет либо 3 мг/кг ниволумаба каждые 2 недели, либо 360 мг ниволумаба каждые 3 недели внутривенно в течение 30 минут в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба внутривенно в течение 30 минут каждые 6 недель. Лечение рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Рекомендуемая доза составляет 1 мг/кг ниволумаба в сочетании с 3 мг/кг ипилимумаба, вводимого внутривенно каждые 3 недели до 4 доз. Затем следует вторая фаза, в которой монотерапия ниволумабом вводится внутривенно либо по 240 мг каждые 2 недели, либо по 480 мг каждые 4 недели (см. разделы 5.1 и 5.2), как показано в Таблице 5. Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до 24 месяцев. Для фазы монотерапии первую дозу ниволумаба следует вводить:
-через 3 недели после последней дозы комбинации ниволумаба и ипилимумаба при использовании 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Таблица 5: Рекомендуемые дозы и время инфузии для внутривенного введения ниволумаба в сочетании с ипилимумабом при гепатоцеллюлярной карциноме

	Комбинированная фаза, каждые 3 недели в течение 4 циклов дозирования	**Фаза монотерапии**
Ниволумаб	1 мг/кг в течение 30 минут	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 30 минут
Ипилимумаб	3 мг/кг в течение 30 минут	-

Препарат Опдиво в комбинации с кабозантинибом

Почечно-клеточный рак

Рекомендуемая доза ниволумаба внутривенно - 240 мг каждые 2 недели **или** 480 мг каждые 4 недели в комбинации с 40 мг кабозантиниба перорально каждый день.

Таблица 6: Рекомендуемые дозы и длительность инфузии для внутривенного введения ниволумаба в комбинации с пероральным применением кабозантиниба при ПКР

	Комбинированная фаза
Ниволумаб	240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут или 480 мг каждые 4 недели в течение 60 минут
Кабозантиниб	40 мг один раз в сутки

Опдиво в комбинации с ипилимумабом и химиотерапией

Немелкоклеточный рак легкого

Рекомендуемая доза составляет 360 мг ниволумаба внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба внутривенно в течение 30 минут каждые 6 недель и химиотерапия препаратами платины каждые 3 недели. После завершения 2 циклов химиотерапии лечение продолжают 360 мг ниволумаба внутривенно каждые 3 недели в комбинации с 1 мг/кг ипилимумаба каждые 6 недель. Лечение рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Опдиво в комбинации с химиотерапией

Неоадъювантное лечение немелкоклеточного рака легкого

Рекомендуемая доза составляет 360 мг ниволумаба внутривенно в течение 30 минут в комбинации с химиотерапией препаратами платины каждые 3 недели в течение 3 циклов (см. раздел 5.1).

Неоадъювантное и адъювантное лечение немелкоклеточного рака легкого

В неоадъювантной фазе рекомендуемая доза ниволумаба составляет 360 мг внутривенно в течение 30 минут в комбинации с химиотерапией препаратами платины каждые 3 недели в течение 4 циклов, с последующей адъювантной монотерапией ниволумабом 480 мг каждые 4 недели. Лечение рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания или рецидива, возникновения неприемлемой токсичности или до 13 циклов (см. раздел 5.1).

Плоскоклеточный рак пищевода

Рекомендуемая доза ниволумаба составляет 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели внутривенно в течение 30 минут в комбинации с химиотерапией на основе фторпиримидина и платины (см. раздел 5.1). Лечение ниволумабом рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

Аденокарцинома желудка, пищеводно-желудочного перехода или пищевода

Рекомендуемая доза составляет 360 мг ниволумаба внутривенно в течение 30 минут в комбинации с химиотерапией на основе фторпиримидина и препаратов платины каждые 3 недели **или** 240 мг ниволумаба внутривенно в течение 30 минут в комбинации с химиотерапией на основе фторпиримидина и препаратов платины каждые 2 недели (см. раздел 5.1). Лечение ниволумабом рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания.

Первая линия терапии неоперабельного или метастатического уротелиального рака

Рекомендуемая доза составляет 360 мг ниволумаба внутривенно в течение 30 минут в комбинации с цисплатином и гемцитабином каждые 3 недели до 6 циклов с последующей монотерапией ниволумабом внутривенно 240 мг каждые 2 недели в течение 30 минут **или** 480 мг каждые 4 недели в течение 30 минут (см. раздел 5.1). Лечение ниволумабом рекомендуется продолжать до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

токсичности или до 24 месяцев после введения первой дозы, в зависимости от того, что наступит первым.

Длительность лечения

Лечение Опдиво, либо в виде монотерапии, либо в комбинации с ипилимумабом или другими терапевтическими средствами, следует продолжать до тех пор, пока не будет наблюдаться клиническая польза или пока лечение переносится пациентом (и до максимальной продолжительности терапии, если она указана для конкретного показания).

Для адъювантной терапии максимальная продолжительность лечения препаратом Опдиво составляет 12 месяцев.

При применении препарата Опдиво в комбинации с кабозантинибом лечение препаратом Опдиво следует продолжать до прогрессирования заболевания, возникновения неприемлемой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания. Лечение кабозантинибом следует продолжать до наступления прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. См. Общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) для кабозантиниба.

Сообщалось об атипичных ответах, характеризующихся временным увеличением размеров опухоли или появлением небольших новых поражений в первые месяцы лечения, после чего размеры опухоли уменьшались. Рекомендуется продолжать лечение ниволумабом или ниволумабом в комбинации с ипилимумабом у клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания до подтверждения прогрессирования заболевания.

Увеличение или уменьшение дозы препарата Опдиво не рекомендуется при использовании в качестве монотерапии или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Приостановка введения или полная отмена препарата может потребоваться с учетом индивидуального профиля безопасности и переносимости. Рекомендации по полному прекращению или приостановке применения препарата описаны в таблице 7. Подробные рекомендации по лечению иммуноопосредованных нежелательных реакций описаны в разделе 4.4. Когда ниволумаб применяют в комбинации с другими терапевтическими средствами, необходимо изучить ОХЛП этих других терапевтических средств, входящих в состав комбинации, на предмет режима дозирования.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 7: Рекомендуемые модификации лечения для Опдиво или Опдиво в комбинации

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	**Степень тяжести**	**Изменение лечения**
Иммуноопосредованный пневмонит	Пневмонит 2-й степени	Приостановить введение препарата до тех пор, пока симптомы и рентгенологические изменения не исчезнут, а лечение кортикостероидами не будет завершено
	Пневмонит 3 или 4-й степени	Лечение окончательно прекратить
Иммуноопосредованный колит	Диарея или колит 2-й степени	Приостановить применение препарата до тех пор, пока симптомы не исчезнут и лечение кортикостероидами, при необходимости, не будет завершено
	Диарея или колит 3-й степени - Монотерапия препаратом Опдиво	Приостановить применение препарата до тех пор, пока симптомы не исчезнут и лечение кортикостероидами не будет завершено
	- препарат Опдиво + ипилимумаб[a]	Лечение окончательно прекратить
	Диарея или колит 4-й степени	Лечение окончательно прекратить
Иммуноопосредованный гепатит без гепатоцеллюлярной карциномы **ПРИМЕЧАНИЕ:** для пациентов с ПКР, получающих препарат **Опдиво в комбинации с кабозантинибом** с повышением уровня ферментов печени см. рекомендации по применению препарата после этой таблицы.	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) или общего билирубина 2-й степени	Приостановить введение препарата до тех пор, пока лабораторные показатели не вернутся к исходному уровню, а лечение кортикостероидами, при необходимости, не будет завершено
	Повышение уровня АСТ, АЛТ или общего билирубина 3 или 4-й степени	Лечение окончательно прекратить
Иммуноопосредованный гепатит с гепатоцеллюлярной карциномой	Если АСТ/АЛТ находится в пределах нормы на исходном уровне и увеличивается до > 3 и ≤ 10 раз от верхней границы нормы или Исходный АСТ/АЛТ составляет > 1 и ≤ 3 раза от верхней границы нормы и увеличивается до > 5 и ≤ 10 раз от верхней границы нормы или Исходный АСТ/АЛТ составляет > 3 и ≤ 5 раз от верхней границы нормы и увеличивается до > 8 и ≤ 10 раз от верхней границы нормы	Приостановить прием дозы(й) до тех пор, пока лабораторные показатели не вернутся к исходному уровню и не будет завершено лечение кортикостероидами (при необходимости)
	АСТ/АЛТ увеличивается более чем в 10 раз от верхней границы нормы или Общий билирубин увеличивается более чем в 3 раза от верхней границы нормы	Окончательно прекратить лечение
Иммуноопосредованный нефрит и нарушение функции почек	Повышение уровня креатинина 2 или 3-й степени	Приостановить введение препарата до тех пор, пока значения креатинина не вернутся к исходному уровню, а лечение кортикостероидами не будет завершено
	Повышение уровня креатинина 4-й степени	Лечение окончательно прекратить
Иммуноопосредованные эндокринопатии	Симптоматический гипотиреоз 2 или 3-й степени, гипертиреоз, гипофизит, недостаточность надпочечников 2-й степени Сахарный диабет 3-й степени	Приостановить применение препарата до тех пор, пока симптомы не исчезнут и лечение кортикостероидами, при необходимости для купирования симптомов острого воспаления, не будет завершено. Лечение следует продолжать на фоне заместительной гормональной терапии[b] до тех пор, пока не

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

		исчезнут симптомы
	Гипотиреоз 4-й степени Гипертиреоз 4-й степени Гипофизит 4-й степени Недостаточность надпочечников 3 или 4-й степени Сахарный диабет 4-й степени	Лечение окончательно прекратить
Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции	Сыпь 3-й степени	Приостановить применение препарата до тех пор, пока симптомы не исчезнут и лечение кортикостероидами не будет завершено
	Сыпь 4-й степени	Лечение окончательно прекратить
	Синдром Стивенса–Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Лечение окончательно прекратить (см. раздел 4.4).
Иммуноопосредованный миокардит	Миокардит 2-й степени	Приостановить применение препарата до тех пор, пока симптомы не исчезнут и лечение кортикостероидами не будет завершено[c]
	Миокардит 3 или 4-й степени	Лечение окончательно прекратить
	3-я степень (первый случай)	Приостановить применение препарата
Другие иммуноопосредованные нежелательные реакции	4-й степени или рецидивирующие 3-й степени; стойкие 2 или 3-й степени, несмотря на изменение лечения; невозможность снизить дозу кортикостероидов до 10 мг преднизолона или эквивалента в сутки	Лечение окончательно прекратить

Примечание: степени токсичности в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института рака, версия 4.0 (NCI-CTCAE v4).

[a] Во время второй фазы лечения (монотерапия ниволумабом) после комбинированного лечения следует окончательно прекратить лечение в случае возникновения диареи или колита 3-й степени.

[b] Рекомендации по применению заместительной гормональной терапии приведены в разделе 4.4.

[c] Данные по безопасности повторного применения ниволумаба или ниволумаба в комбинации с ипилимумабом у пациентов, ранее перенесших иммуноопосредованный миокардит, отсутствуют.

Применение препарата Опдиво в виде монотерапии или в комбинации с другими терапевтическими средствами следует окончательно прекратить в следующих случаях:

- Нежелательные реакции 4-й степени или рецидивирующие нежелательные реакции 3-й степени;
- Стойкие нежелательные реакции степени 2 или 3, несмотря на лечение.

Пациентам, получающим Опдиво, должна быть выдана памятка для пациента, и они должны быть проинформированы о рисках применения Опдиво (см. также листок-вкладыш).

При применении Опдиво в комбинации с ипилимумабом, если лечение одним из препаратов прекращено, лечение вторым препаратом следует продолжать. Если лечение возобновляется после приостановки, можно возобновить комбинированное лечение или монотерапию Опдиво на основе оценки состояния отдельного пациента.

Когда Опдиво применяют в комбинации с химиотерапией, необходимо изучить ОХЛП этих других терапевтических средств, входящих в состав комбинации, на предмет режима дозирования. Если лечение какими-либо препаратами комбинации приостановлено, лечение другими препаратами комбинации можно продолжить. Если лечение возобновляется после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

приостановки, можно возобновить комбинированное лечение, монотерапию Опдиво или монохимиотерапию на основе оценки состояния отдельного пациента.

Опдиво в комбинации с кабозантинибом при ПКР

При применении Опдиво в комбинации с кабозантинибом модификации лечения, указанные в таблице 6, также применяются к Опдиво. Кроме того, при повышении уровня ферментов печени у пациентов с ПКР, получающих лечение Опдиво в комбинации с кабозантинибом:

- Если АЛТ или АСТ > 3 раз выше ВГН, но ≤ 10 раз выше ВГН без сопутствующего значения общего билирубина ≥ 2 раз выше ВГН, прием как Опдиво, так и кабозантиниба следует приостановить до тех пор, пока интенсивность этих нежелательных реакций не снизится до степени 0–1. Может быть рассмотрена терапия кортикостероидами. Может быть рассмотрен вопрос о повторном назначении одного препарата или пробы с повторным назначением обоих препаратов после снижения интенсивности нежелательных реакций. В случае проведения пробы с повторным назначением кабозантиниба см. ОХЛП кабозантиниба.
- Если АЛТ или АСТ > 10 раз выше ВГН или > 3 раз выше ВГН с сопутствующим значением общего билирубина ≥ 2 раз выше ВГН, прием Опдиво и кабозантиниба должен быть окончательно прекращен, и может быть рассмотрена терапия кортикостероидами.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

На основании результатов популяционной фармакокинетики (см. раздел 5.2) коррекции дозы препарата при легкой и средней степени тяжести нарушения функции почек не требуется. Данные о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью слишком ограничены, чтобы делать выводы об этой группе населения.

Нарушение функции печени

На основании фармакокинетических данных в популяции пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Данные по применению у пациентов со средней или тяжёлой печёночной недостаточностью слишком ограничены, чтобы делать выводы об этой популяции. Опдиво следует назначать с осторожностью пациентам с тяжелым (общий билирубин > 3×ВГН и любое значение АСТ) нарушением функции печени.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата у пациентов 65 лет и старше не требуется.

Дети

Меланома

Неоперабельная или метастатическая меланома и адъювантная терапия меланомы (в виде монотерапии).

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет с массой тела > 50 кг не отличается от режима дозирования для взрослых (см. таблицу 1).

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет с массой тела менее 50 кг рекомендован в зависимости от массы тела (см. таблицу 1).

Неоперабельная или метастатическая меланома (в комбинации с ипилимумабом)

Режим дозирования для детей от 12 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых (см. таблицу 2).

Безопасность и эффективность препарата Опдиво по показанию меланома у детей в возрасте от 0 до 12 лет не установлены.

Безопасность и эффективность препарата Опдиво по остальным показаниям у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Опдиво вводят в виде 30-минутной внутривенной инфузии.

Доза препарата определяется как мг/кг или мг. На основании дозы, выписанной пациенту, определяют количество флаконов препарата, необходимых для введения. Для одного пациента может потребоваться более 1 флакона для приготовления разовой дозы для введения.

Препарат Опдиво может использоваться не разведенным после переноса во флакон стерильной инфузионной системы или после разведения стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5 % раствором декстрозы для инфузий.

Препарат должен вводиться через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков со стерильным, апирогенным проточным фильтром (размер пор 0,2─1,2 мкм).

Препарат нельзя вводить в виде быстрой внутривенной инъекции или в виде болюсной инъекции.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

При проведении комбинированной терапии с ипилимумабом и/или химиотерапией или другим лекарственным препаратом препарат Опдиво следует вводить первым с последующим введением ипилимумаба (если применимо) и затем химиотерапии или другого лекарственного препарата в тот же день. Для каждой инфузии используют отдельные флаконы/системы для инфузий и фильтры.

После введения каждой дозы препарата Опдиво необходимо промыть инфузионную систему стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5 % раствором декстрозы для инфузий.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузий перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания.

- Гиперчувствительность к ниволумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении.

Нежелательные реакции, связанные с влиянием на иммунную систему.

Препарат Опдиво или препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, нежелательные реакции, вызванные влиянием на иммунную систему и обусловленные специфическим механизмом его действия. Пациенты должны находиться под непрерывным контролем (как минимум 5 месяцев после введения последней дозы), так как нежелательные реакции, обусловленные воздействием препарата Опдиво или ипилимумаба, могут развиться в любой момент во время применения или после отмены терапии. При подозрении на развитие иммуноопосредованной нежелательной реакции должна быть проведена адекватная оценка для подтверждения или исключения иной этиологии. Основываясь на тяжести нежелательной реакции, применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть прекращено с последующим его возобновлением или без возобновления с назначением глюкокортикостероидов.

В случае проведения иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами, предназначенной для устранения нежелательных реакций, после улучшения состояния снижение дозы глюкокортикостероидов проводят медленно, в течение, по меньшей мере, 1 месяца. Быстрое снижение дозы может привести к ухудшению тяжести или рецидиву

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

нежелательных реакций. Иммуносупрессивная терапия препаратами, отличными от глюкокортикостероидов, назначается в случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения при применении глюкокортикостероидов.

Применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует прекратить во время получения пациентом иммуносупрессивной дозы глюкокортикостероидов или проведения другой иммуносупрессивной терапии.

Если препарат Опдиво применяется в комбинации с ипилимумабом, перед началом лечения прочтите ОХЛП препарата ипилимумаб. Оба препарата могут вызывать нежелательные реакции со стороны иммунной системы. В клинических исследованиях нежелательные реакции со стороны иммунной системы при применении ниволумаба в комбинации с ипилимумабом, возникали чаще, чем при применении ниволумаба в качестве монотерапии. Большая часть нежелательных реакций со стороны иммунной системы, при должном лечении, включая применение глюкокортикостероидов и модификацию лечения, разрешились или состояние, вызванное ими, улучшилось.

Препарат Опдиво или препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом должен быть отменен при любых рецидивирующих иммуноопосредованных нежелательных реакциях от средней до тяжелой степени и отменен без возобновления при тяжелом иммуноопосредованном пневмоните и иммуноопосредованном гепатите, а также жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакциях.

Необходимо назначение антибиотиков для профилактики развития оппортунистических инфекций у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию.

Пациентам с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с наличием активирующих мутаций гена EGFR или транслокации ALK рекомендуется назначать терапию препаратом Опдиво после получения ими соответствующей таргетной терапии.

Применение препарата Опдиво у пациентов с быстрым прогрессированием меланомы

Врач должен принимать во внимание эффект отсроченного действия препарата Опдиво при принятии решения о начале терапии у пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием.

Иммуноопосредованный пневмонит

При терапии препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом были отмечены случаи тяжелого пневмонита или интерстициального заболевания легких, включая случаи с летальным исходом. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов пневмонита, таких как рентгенографические изменения (например,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

затемнение по типу матового стекла, очаги воспаления), одышка и гипоксия. Инфекции и связанные с заболеванием симптомы должны быть исключены.

При пневмоните 3 или 4 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует отменить без возобновления и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 2─4 мг/кг/день метилпреднизолона.

При пневмоните 2 степени тяжести (симптоматической) применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 2─4 мг/кг/день метилпреднизолона, и применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть отменено без возобновления.

Иммуноопосредованный колит

При терапии препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом были отмечены случаи тяжелой диареи или колита. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков диареи и дополнительных симптомов колита, таких как боль в животе, слизь или кровь в стуле. Инфекции и связанные с ними симптомы должны быть исключены. Развитие цитомегаловирусной инфекции/реактивация инфекции было отмечено у пациентов с иммуноопосредованным колитом, рефрактерным к терапии глюкокортикостероидами. Обследования на наличие инфекций (включая цитомегаловирус, прочие культуры вирусной этиологии, Clostridium difficile, простейшие и яйца глистов) должны быть выполнены при жалобах на диарею или колит для исключения инфекционной или другой альтернативной этиологии. При диарее или колите 4 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует отменить окончательно и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона.

При диарее 3 степени тяжести применение препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует отменить окончательно и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

При диарее или колите 3 степени тяжести применение препарата Опдиво в качестве монотерапии следует приостановить и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Опдиво в качестве монотерапии может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, применение препарата Опдиво в качестве монотерапии должно быть отменено без возобновления.

При диарее или колите 2 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить. Персистирующую диарею или колит следует устранять при помощи введения глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 0,5–1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона, и применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть отменено без возобновления.

Добавление альтернативной иммуносупрессивной терапии к глюкокортикостероидам или замену глюкокортикостероидной терапии следует рассматривать у пациентов с иммуноопосредованным колитом, рефрактерным к терапии глюкокортикостероидами, в случае, если исключены другие причины его развития (включая цитомегаловирусную инфекцию/реактивацию инфекции, подтвержденную методом ПЦР после биопсии и другую вирусную, бактериальную и паразитарную этиологию).

Иммуноопосредованный гепатит

При терапии препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом были отмечены случаи тяжелого гепатита. Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов гепатита, таких как повышение активности трансаминаз и общего билирубина. Инфекции и связанные с заболеванием симптомы должны быть исключены.

При повышении активности трансаминаз и уровня общего билирубина 3 или 4 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

ипилимумабом следует отменить без возобновления и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона.

При повышении активности трансаминаз и уровня общего билирубина 2 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить. Персистирующий подъем уровня этих лабораторных показателей должен быть устранен при помощи введения глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 0,5─1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона, и применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть отменено без возобновления.

Препарат Опдиво в сочетании с кабозантинибом может приводить к развитию гепатотоксичности с более высокой частотой повышения активности АЛТ и АСТ 3 и 4 степени по сравнению с монотерапией препаратом Опдиво и монотерапией кабозантинибом. Перед началом лечения и в течение всего периода лечения следует контролировать активность печеночных ферментов. Следует соблюдать медицинские рекомендации по применению обоих препаратов (см. инструкцию по применению кабозантиниба).

Контроль повышенной активности трансаминаз у пациентов с гепатоцеллюлярным раком

У пациентов с гепатоцеллюлярным раком применение ниволумаба следует временно приостановить или отменить без возобновления на основании следующих критериев и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона:

- при активности трансаминаз от >1 до 3 х ВГН в начале лечения с повышением в течение лечения от >5 до 10 х ВГН – применение ниволумаба следует приостановить.
- при активности трансаминаз от >3 до 5 х ВГН в начале лечения с повышением в течение лечения от >8 до 10 х ВГН – применение ниволумаба следует приостановить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

- независимо от активности трансаминаз в начале лечения - при повышении в течение лечения активности трансаминаз до >10 х ВГН или повышении уровня общего билирубина 3 или 4 степени тяжести - применение ниволумаба следует отменить без возобновления.

Иммуноопосредованные нефрит и почечная дисфункция

При терапии препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом были отмечены случаи тяжелого нефрита и почечной дисфункции, поэтому пациенты должны наблюдаться на наличие их признаков и симптомов. У большинства пациентов отмечено бессимптомное повышение сывороточного креатинина. Должна быть исключена этиология, связанная с заболеванием.

При повышении уровня сывороточного креатинина 4 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует отменить окончательно и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона.

При повышении уровня сывороточного креатинина 2 или 3 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и начать прием глюкокортикостероидов в дозе, эквивалентной 0,5─1 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. В случае наступления ухудшения или отсутствия улучшения, которые продолжаются несмотря на прием глюкокортикостероидов, дозу глюкокортикостероидов следует увеличить до эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона и применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть отменено без возобновления.

Иммуноопосредованная эндокринопатия

При терапии препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом были отмечены случаи тяжелой эндокринопатии, включая гипотиреоз, гипертиреоз, недостаточность коры надпочечников (включая вторичную недостаточность коры надпочечников), гипофизит (включая гипопитуитаризм), сахарный диабет и диабетический кетоацидоз.

Пациенты должны наблюдаться на наличие признаков и симптомов эндокринопатий и изменения функции щитовидной железы (в начале лечения, периодически во время лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

и основываясь на клинической оценке). У пациентов может отмечаться утомляемость, головная боль, изменение психического состояния, боль в животе, необычный ритм работы кишечника и гипотензия или неспецифические симптомы, которые могут иметь сходство с другими состояниями, такими как метастазы в головной мозг или сопутствующие заболевания. В случае отсутствия выявления иной этиологии, признаки и симптомы эндокринопатий должны считаться иммуноопосредованными.

При симптоматическом гипотиреозе применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и, в случае необходимости, провести заместительную терапию гормонами щитовидной железы. При симптоматическом гипертиреозе применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и, в случае необходимости, провести терапию антитиреоидными препаратами. В случае острого тиреоидита должны назначаться глюкокортикостероиды в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. Необходимо продолжать наблюдение за функцией щитовидной железы для контроля адекватности проводимой заместительной гормональной терапии гормонами щитовидной железы. При развитии жизнеугрожающего (4 степени тяжести) гипертиреоза и гипотиреоза применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть отменено.

При симптоматической недостаточности коры надпочечников 2 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и, в случае необходимости, провести физиологическое замещение глюкокортикостероидов. При тяжелой (3 степени тяжести) или жизнеугрожающей (4 степени тяжести) недостаточности коры надпочечников применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует отменить окончательно. Необходимо продолжать наблюдение за функцией надпочечников и уровнем гормонов для контроля адекватности проводимой заместительной терапии глюкокортикостероидами.

При симптоматическом гипофизите 2─3 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и провести, в случае необходимости, гормонозаместительную терапию. В случае острого гипофизита назначаются глюкокортикостероиды в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

метилпреднизолона. При наступлении улучшения применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом может быть продолжено после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. При жизнеугрожающем гипофизите 4 степени терапия препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом должна быть отменена окончательно. Необходимо продолжать наблюдение за функцией гипофиза и уровнем гормонов для контроля адекватности проводимой гормонозаместительной терапии.

При симптоматическом диабете применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и провести, в случае необходимости, заместительную терапию инсулином. Необходим мониторинг уровня сахара в крови для контроля адекватности проводимой заместительной терапии инсулином. При развитии жизнеугрожающего диабета 4 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть отменено окончательно.

Иммуноопосредованные кожные реакции

При терапии препаратом Опдиво были отмечены случаи развития тяжелой формы сыпи. При терапии препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом тяжелые формы сыпи развивались чаще. Применение ниволумаба или ниволумаба в комбинации с ипилимумабом следует приостановить при сыпи 3 степени тяжести и отменить без восстановления при 4 степени тяжести. При сыпи тяжелой степени назначается лечение глюкокортикостероидами в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день метилпреднизолона.

Препарат Опдиво или препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует назначать с осторожностью у пациентов, у которых ранее отмечались тяжелые или жизнеугрожающие нежелательные кожные реакции при лечении иными иммуностимулирующими противоопухолевыми препаратами.

Наблюдались редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, некоторые из них со смертельным исходом. При возникновении симптомов или признаков синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза, применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить, а пациента необходимо перевести в специализированное отделение для мониторинга состояния и лечения. При подтвержденном синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе, пациенту рекомендуется полное прекращение применения препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Иммуноопосредованный энцефалит

При терапии препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом были отмечены случаи иммуноопосредованного энцефалита при отсутствии ясной альтернативной этиологии. Обследование пациентов с неврологическими симптомами может включать консультацию невролога, МРТ (магнитно-резонансную томографию) головного мозга и люмбальную пункцию (но не ограничиваться ими).

Применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить у пациентов с впервые возникшими неврологическими признаками или симптомами умеренной или тяжелой степени и провести обследование для исключения инфекции или других причин неврологических нарушений умеренной или тяжелой степени. При исключении другой этиологии энцефалита, пациентам с иммуноопосредованным энцефалитом следует назначить кортикостероиды в дозе, эквивалентной 1─2 мг/кг/день преднизона, с последующим постепенным снижением дозы глюкокортикостероидов. При развитии иммуноопосредованного энцефалита препарат Опдиво или препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует полностью отменить.

Иные иммуноопосредованные нежелательные реакции

Следующие иммуноопосредованные нежелательные реакции были отмечены у менее 1 % пациентов, получавших лечение препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом во время проведения клинических исследований при любом дозировании и типе опухоли: панкреатит, увеит, ирит, ревматическая полимиалгия, демиелинизация, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), синдром Гийена-Барре, гипопитуитаризм, синдром системного воспалительного ответа, миастенический синдром, энцефалит, гастрит, саркоидоз, дуоденит, двигательная дисфункция, миозит, миокардит, рабдомиолиз, лимфаденит Кикучи, васкулит, апластическая анемия, перикардит. В пострегистрационных наблюдениях во время терапии препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом были отмечены случаи развития синдрома Фогта-Коянаги-Хорада.

При подозрении на иммуноопосредованные нежелательные реакции должна быть проведена адекватная оценка для подтверждения их этиологии или исключения иных причин их появления. Исходя из тяжести нежелательной реакции, применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом следует приостановить и начать терапию глюкокортикостероидами. При наступлении улучшения прием препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом может быть продолжен после медленного снижения дозы глюкокортикостероидов. Препарат Опдиво или препарат Опдиво в комбинации с ипилимумабом должен быть отменен без возобновления при проявлении любых рецидивирующих тяжелых иммуноопосредованных нежелательных реакций и любых жизнеугрожающих иммуноопосредованных нежелательных реакций.

При применении препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом отмечались случаи миотоксичности (миозит, миокардит, рабдомиолиз), некоторые со смертельным исходом.

Ввиду того, что в некоторых случаях миокардит может протекать бессимптомно, диагностика миокардита требует высокого индекса клинического подозрения. В связи с этим, пациенты с сердечными или сердечно-легочными симптомами должны пройти неотложное диагностическое обследование для оценки наличия миокардита при тщательном мониторинге. Тропонин является чувствительным, но не диагностическим маркером миокардита. При подозрении на миокардит безотлагательно начинают лечение высокими дозами глюкокортикостероидов (преднизолоном в дозе 1─2 мг/кг/день или метилпреднизолоном в дозе 1─2 мг/кг/день), и проводят срочную консультацию кардиолога с диагностическим обследованием, включающим электрокардиографию, тропонин и эхокардиографию. Исходя из заключения кардиолога, может понадобиться дополнительное исследование, включающее магнитную резонансную томографию сердца. В случае постановки диагноза применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть приостановлено. При миокардите 3 степени тяжести применение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть прекращено (см. также таблицу 1 в разделе 4.2.).

Отторжение трансплантата солидного органа было отмечено в пострегистрационных наблюдениях у пациентов, получавших терапию PD-1/PD-L1 ингибиторами. Лечение препаратом Опдиво может увеличивать риск отторжения у реципиентов трансплантата солидного органа.

Внезапно возникающие и тяжелые реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ), иногда с летальным исходом, были отмечены в пострегистрационных наблюдениях у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию стволовых клеток и впоследствии получавших PD-1/PD-L1 ингибиторы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Осложнения аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) после лечения ингибиторами PD-1/PD-L1

Применение ингибиторов PD-1/PD-L1, включая ниволумаб, назначаемых перед аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), может ассоциироваться с повышенным риском связанных с трансплантацией осложнений, включая реакцию ТПХ. Случаи летального исхода были отмечены в рамках клинических исследований. Необходимо осуществлять тщательный мониторинг пациентов для выявления признаков осложнений, связанных с трансплантацией, на ранних этапах.

Инфузионные реакции

Во время клинических исследований отмечались случаи тяжелых инфузионных реакций. В случае развития тяжелых или жизнеугрожающих инфузионных реакций, введение препарата Опдиво или препарата Опдиво в комбинации с ипилимумабом должно быть прекращено с назначением соответствующей лекарственной терапии. Пациенты с легкой или умеренной инфузионной реакцией могут продолжать терапию препаратом Опдиво или препаратом Опдиво в комбинации с ипилимумабом под непрерывным наблюдением и проведением премедикации в соответствии с действующими стандартами профилактики инфузионных реакций.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с активными метастазами в головной мозг (или лептоменингеальными метастазами), активными аутоиммунными заболеваниями, пациенты, получающие терапию системными иммуносупрессорами, а также пациенты с исходным функциональным статусом по шкале ECOG (Eastern cooperative oncology group – Восточная совместная группа по изучению онкологический заболеваний) ≥ 2 были исключены из всех регистрационных исследований ниволумаба и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. В отсутствии данных ниволумаб следует применять с осторожностью у данных групп пациентов после тщательной оценки соотношения польза-риск, основанной на индивидуальных показателях.

Гепатоцеллюлярная карцинома

Пациенты с исходным баллом ECOG ≥ 2, предшествующей трансплантацией печени, заболеванием печени класса С по Чайлд-Пью, анамнезом сопутствующих метастазов в мозг, анамнезом печеночной энцефалопатии (в течение 12 месяцев после рандомизации),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

клинически значимым асцитом, инфекцией ВИЧ или активной коинфекцией вирусом гепатита B (HBV) и вирусом гепатита C (HCV) или HBV и вирусом гепатита D (HDV), активным аутоиммунным заболеванием или медицинскими состояниями, требующими системной иммуносупрессии, были исключены из клинического исследования при ГЦК (см. разделы 4.5 и 5.1). Ограниченные данные доступны по пациентам с ГЦК с классом B по Чайлд-Пью. При отсутствии данных ниволумаб в сочетании с ипилимумабом с последующим ниволумабом следует использовать с осторожностью в этих группах после тщательного рассмотрения потенциальной пользы/риска на индивидуальной основе.

При ГЦК наблюдалось большее количество смертей в течение 6 месяцев при применении ниволумаба в сочетании с ипилимумабом по сравнению с ленватинибом или сорафенибом. Более высокий риск смерти может быть связан с плохими прогностическими признаками. Врачи должны учитывать этот риск перед началом лечения ниволумабом в сочетании с ипилимумабом у пациентов с плохими прогностическими признаками.

Пациенты на диете с контролируемым содержанием натрия

Каждый миллилитр лекарственного препарата Опдиво содержит 0,1 ммоль (или 2,5 мг) натрия, что должно учитываться при лечении пациентов, находящихся на диете с контролируемым содержанием натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

Фармакокинетические взаимодействия

Ниволумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело. Ввиду того, что антитела не подвергаются метаболизму при участии изоферментов цитохрома P450 и других изоферментов, ингибирование или индукция этих ферментов при совместном применении с другими лекарственными препаратами не оказывают влияние на фармакокинетику ниволумаба.

Другие формы взаимодействий

Системная иммуносупрессия

В связи с возможностью фармакодинамического взаимодействия следует избегать применения системных глюкокортикостероидов и других иммунодепрессантов перед

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0012)

началом терапии препаратом Опдиво. После начала терапии препаратом Опдиво глюкокортикостероиды и другие иммунодепрессанты могут применяться для коррекции иммуноопосредованных побочных реакций, вызванных воздействием препарата на иммунную систему. Применение системных глюкокортикостероидов после начала лечения препаратом не снижает эффективности препарата Опдиво.

4.6. Фертильность, беременность и лактация.

Женщины с детородным потенциалом

Во время лечения и на период как минимум 5 месяцев после последнего введения препарата Опдиво женщинам детородного возраста рекомендуется применение контрацепции.

Беременность

Исследований применения препарата Опдиво у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность ниволумаба. Иммуноглобулин IgG4 может проникать через плацентарный барьер, поэтому вероятно воздействие препарата на плод. Применение препарата Опдиво при беременности противопоказано.

Лактация

Исследований касательно проникновения ниволумаба в грудное молоко женщин в период лактации не проводилось. Согласно общим сведениям, попадание антител в грудное молоко возможно, поэтому нельзя исключить риск для новорожденного при применении препарата в период грудного вскармливания. Ввиду потенциальной опасности развития серьезных побочных реакций у ребенка, применение препарата Опдиво в период грудного вскармливания противопоказано.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Ввиду возможного появления нежелательных реакций, таких как утомляемость, пациентам следует воздерживаться от вождения автотранспорта и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в период лечения препаратом Опдиво до установления факта, что данные нежелательные реакции у них отсутствуют.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

4.8. Нежелательные реакции.

Ниволумаб в качестве монотерапии (см. раздел 4.2)

Краткая характеристика профиля безопасности

В объединенном наборе данных для монотерапии ниволумабом при разных типах опухолей (n = 4646) с минимальным периодом наблюдения от 2,3 до 28 месяцев самыми частыми нежелательными реакциями (≥ 10%) были утомляемость (44%), костно-мышечная боль (28%), диарея (26%), сыпь (24%), кашель (22%), тошнота (22%), зуд (19%), снижение аппетита (17%), артралгия (17%), запор (16%), одышка (16%), боль в животе (15%), инфекция верхних дыхательных путей (15%), лихорадка (13%), головная боль (13%), анемия (13%) и рвота (12%). Большинство нежелательных реакций были легкими или умеренными (степень 1 или 2). Частота нежелательных реакций степени 3–5 составила 44%, из них 0,3% были с летальным исходом. При минимальном 63-месячном последующем наблюдении за пациентами с НМРЛ новых сигналов безопасности выявлено не было.

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции в объединенном наборе данных пациентов, получавших монотерапию ниволумабом (n = 4646), представлены в таблице 8. Эти нежелательные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения. Частота определяется как очень часто (≥ 1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10000 и < 1/1 000); очень редко (< 1/10000) и неизвестно (невозможно оценить на основе данных пострегистрационного применения). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 8: Нежелательные реакции при монотерапии ниволумабом

	Монотерапия ниволумабом
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Очень часто	Инфекция верхних дыхательных путей
Часто	Пневмония[a], бронхит
Редко	Асептический менингит
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Редко	Гистиоцитарный некротизирующий лимфаденит (лимфаденит Кикучи)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	Лимфопения[b], анемия[b,i], лейкопения[b], нейтропения[a,b], тромбоцитопения[b]
Нечасто	Эозинофилия
Неизвестно	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто	Инфузионная реакция (включая синдром высвобождения цитокинов), гиперчувствительность (включая анафилактическую реакцию)
Нечасто	Саркоидоз

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Неизвестно	Отторжение трансплантата солидных органов[l]
Нарушения со стороны эндокринной системы	
Часто	Гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит
Нечасто	Надпочечниковая недостаточность, гипопитуитаризм, гипофизит, сахарный диабет
Редко	Диабетический кетоацидоз, гипопаратиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто	Снижение аппетита, гипергликемия [b]
Часто	Обезвоживание, снижение массы тела, гипогликемия [b]
Нечасто	Метаболический ацидоз
Неизвестно	Синдром лизиса опухоли [g]
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	Головная боль
Часто	Периферическая нейропатия, головокружение
Нечасто	Полинейропатия, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевых и отводящих нервов)
Редко	Синдром Гийена-Барре, демиелинизация, миастенический синдром, энцефалит[a,k]
Неизвестно	Миелит (включая поперечный миелит)
	Монотерапия ниволумабом
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	Нечеткость зрения, сухость глаз
Нечасто	Увеит
Неизвестно	Синдром Фогта-Коянаги-Харада[l]
Нарушения со стороны сердца	
Часто	Тахикардия, мерцание предсердий
Нечасто	Миокардит, нарушения со стороны перикарда h, аритмия (включая желудочковую аритмию)
Нарушения со стороны сосудов	
Часто	Артериальная гипертензия
Редко	Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	Одышка [a], кашель
Часто	Пневмонит [a], плевральный выпот
Нечасто	Инфильтрация легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто	Диарея, рвота, тошнота, боль в животе, запор
Часто	Колит [a], стоматит, сухость во рту
Нечасто	Панкреатит, гастрит
Редко	Язва двенадцатиперстной кишки, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, целиакия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто	гепатит, холестаз
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Очень часто	Сыпь[c], зуд
Часто	Витилиго, сухость кожи, эритема, алопеция
Нечасто	Псориаз, розацеа, многоформная эритема, крапивница
Редко	Токсический эпидермальный некролиза[d], синдром Стивенса-Джонсона[a]
Неизвестно	Склеротический лишай g, другие лишаи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей	
Очень часто	Костно-мышечная боль[e], артралгия
Часто	Артрит
Нечасто	Ревматическая полимиалгия
Редко	Синдром Шегрена, миопатия, миозит (включая полимиозит)[a], рабдомиолиз[a, d]
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	Почечная недостаточность (включая острое повреждение почек)[a]
Редко	Тубулоинтерстициальный нефрит, цистит неинфекционный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	Утомляемость, лихорадка
Часто	Боль, боль в груди, отек[l]
Лабораторные и инструментальные данные [b]	
Очень часто	Повышение уровня АСТ, гипонатриемия, гипоальбуминемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение уровня креатинина, повышение уровня АЛТ, повышение уровня липазы, гиперкалиемия, повышение уровня амилазы, гипокальциемия, гипомагниемия, гипокалиемия, гиперкальциемия
Часто	Повышение общего билирубина, гипернатриемия, гипермагниемия

Частота нежелательных реакций, представленная в таблице 8, не может быть полностью связана с монотерапией ниволумабом, поскольку может также зависеть от основного заболевания.

[a] Случаи с летальным исходом были зарегистрированы в завершенных или продолжающихся клинических исследованиях.

[b] Частота лабораторных терминов отражает долю пациентов, у которых наблюдалось ухудшение результатов лабораторных показателей по сравнению с исходным уровнем. См. «Описание отдельных нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей от нормы» ниже.

[c] Сыпь представляет собой составной термин, который включает макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь, зудящую сыпь, фолликулярную сыпь, макулярную сыпь, морбиллиформную сыпь, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, везикулярную сыпь, эксфолиативную сыпь, дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит, атопический дерматит, буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, псориазиформный дерматит, лекарственную сыпь и пемфигоид.

[d] Сообщалось также в исследованиях, не включенных в объединенный набор данных. Частота основана на воздействии в рамках всей программы.

[e] Костно-мышечная боль - это составной термин, который включает боль в спине, боль в костях, костно-мышечную боль в грудной клетке, костно-мышечный дискомфорт, миалгию, межреберную миалгию, боль в шее, боль в конечностях и боль в позвоночнике.

[f] Явление при пострегистрационном применении препарата (см. также раздел 4.4).

[g] Сообщалось в клинических исследованиях и в условиях пострегистрационного применения.

[h] Нарушения со стороны перикарда - это составной термин, который включает перикардит, перикардиальный выпот, тампонаду сердца и синдром Дресслера.

[i] Анемия - это составной термин, который включает, среди прочих причин, гемолитическую анемию и аутоиммунную анемию, снижение уровня гемоглобина, железодефицитную анемию и снижение количества эритроцитов.

[j] Включает надпочечниковую недостаточность, острую надпочечниковую недостаточность и вторичную надпочечниковую недостаточность.

[k] Включает энцефалит и энцефалит с поражением лимбической системы.

[l] Отек - это составной термин, который включает генерализованный отек, периферический отек, периферическую припухлость и припухлость.

Ниволумаб в комбинации с другими терапевтическими средствами (см. раздел 4.2)

Краткая характеристика профиля безопасности

Когда ниволумаб применяют в комбинации, необходимо изучить раздел о профиле безопасности ОХЛП этих других терапевтических средств, входящих в состав комбинации, до начала лечения.

Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее)

В объединенном наборе данных для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее) по всем типам опухолей (n = 2626) с минимальным периодом наблюдения от 6 до 47 месяцев наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10%) были утомляемость (47%), диарея (35%), сыпь (37%), тошнота (27%), зуд (29%), костно-мышечная боль (26%), лихорадка (23%), снижение аппетита (22%), кашель (21%), боль в животе (18%),

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ЧЮЛ, ДЕЕСПОСОБНОСТЬ 0022)

рвота (18%), запор (18%), артралгия (18%), одышка (17%), гипотиреоз (16%), головная боль (15%), инфекция верхних дыхательных путей (13%), отек (13%) и головокружение (10%). Частота нежелательных реакций степени 3–5 составила 66% для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), из них 1,0% были с летальным исходом. Среди пациентов, получавших ниволумаб в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при меланоме, частота возникновения утомляемости (62%), сыпи (57%), диареи (52%), тошноты (42%), зуда (40%), пирексии (36%) и головной боли (26%) была на ≥ 10% выше, чем в сводном наборе данных о частоте возникновения ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее). Среди пациентов, получавших ниволумаб в дозе 360 мг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг и химиотерапией при НМРЛ, анемия (32%) и нейтропения (15%) были зарегистрированы с частотой возникновения на ≥ 10% выше, чем в объединенном наборе данных ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее).

Ниволумаб в комбинации с химиотерапией

В объединенном наборе данных для ниволумаба 240 мг каждые 2 недели или 360 мг каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией по типам опухолей (n = 1572) с минимальным периодом наблюдения от 7,4 до 20 месяцев у пациентов с аденокарциномой желудка, ПЖП или пищевода, ПКРП или уротелиальным раком, или после 3 циклов лечения операбельного НМРЛ самыми частыми нежелательными реакциями (≥ 10%) были тошнота (51%), утомляемость (41%), периферическая нейропатия (34%), снижение аппетита (32%), запор (31%), диарея (30%), рвота (26%), стоматит (19%), боль в животе (19%), сыпь (19%), костно-мышечная боль (18%), лихорадка (17%), отек (включая периферический отек) (13%), кашель (12%), зуд (11%) и гипоальбуминемия (10%). Частота нежелательных реакций 3–5 степени составила 72% для ниволумаба в комбинации с химиотерапией, при этом 1,3% нежелательных реакций с летальным исходом были связаны с ниволумабом в комбинации с химиотерапией. Медиана продолжительности лечения составила 6,44 месяца (95% ДИ: 5,95; 6,80) в группе ниволумаба в комбинации с химиотерапией, 4,34 месяца (95% ДИ: 4,04, 4,70) в группе химиотерапии у пациентов с аденокарциномой желудка, ПЖП или пищевода, или ПКРП, и 7,39 месяца (95% ДИ: 7,06, 8,38) у пациентов с уротелиальным раком. При операбельном НМРЛ 93% пациентов получили 3 цикла ниволумаба в комбинации с химиотерапией.

Ниволумаб в комбинации с кабозантинибом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(РАССЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

В наборе данных для ниволумаба 240 мг каждые 2 недели в комбинации с кабозантинибом 40 мг один раз в сутки по поводу почечно-клеточного рака (n = 320) с минимальным периодом наблюдения 16,0 месяцев наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 10%) были диарея (64,7%), усталость (51,3%), синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (40,0%), стоматит (38,8%), костно-мышечная боль (37,5%), гипертония (37,2%), сыпь (36,3%), гипотиреоз (35,6%), снижение аппетита (30,3%), тошнота (28,8%), боль в животе (25,0%), дисгевзия (23,8%), инфекция верхних дыхательных путей (20,6%), кашель (20,6%), зуд (20,6%), артралгия (19,4%), рвота (18,4%), дисфония (17,8%), головная боль (16,3%), диспепсия (15,9%), головокружение (14,1%), запор (14,1%), лихорадка (14,1%), отек (13,4%), спазма мышц (12,2%), одышка (11,6%), протеинурия (10,9%) и гипертиреоз (10,0%). Частота нежелательных реакций степени 3–5 составила 78%, из них 0,3% были с летальным исходом.

Сводная таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в объединенном наборе данных для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее) (n = 2626), ниволумаба в комбинации с химиотерапией (n = 1572) и ниволумаба в комбинации с кабозантинибом (n = 320), представлены в таблице 9. Эти нежелательные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения. Частота определяется как очень часто (≥ 1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10000 и < 1/1 000) и неизвестно (невозможно оценить на основе данных пострегистрационного применения). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности.

Таблица 9: Нежелательные реакции при применении ниволумаба в комбинации с другими терапевтическими средствами

	Комбинация с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее)	**Комбинация с химиотерапией**	**Комбинация с кабозантинибом**
Инфекционные и паразитарные заболевания			
Очень часто	Инфекция верхних дыхательных путей		Инфекция верхних дыхательных путей
Часто	пневмония, бронхит, конъюнктивит	инфекция верхних дыхательных путей, пневмония[a]	пневмония
Редко	асептический менингит		
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Очень часто	анемия[b,j] тромбоцитопения[b], лейкопения[b], лимфопения[b], нейтропения[b]	нейтропенияb, анемия[b, j] лейкопения[b], лимфопения[b], тромбоцитопения[b]	анемия[b], тромбоцитопения[b], лейкопения[b], лимфопения[b], нейтропения[b]
Часто	эозинофилия	фебрильная нейтропения[a]	эозинофилия
Нечасто	фебрильная нейтропения	эозинофилия	
Неизвестно	Гемофагоцитарный		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	лимфогистиоцитоз		
Нарушения со стороны иммунной системы			
Часто	инфузионная реакция (включая синдром высвобождения цитокинов), гиперчувствительность	гиперчувствительность, инфузионная реакция (включая синдром высвобождения цитокинов)	гиперчувствительность (включая анафилактическую реакцию)
Нечасто			инфузионная реакция гиперчувствительности
Редко	Саркоидоз		
Неизвестно	отторжение трансплантата солидных органов [f]		
	Комбинация с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее)	**Комбинация с химиотерапией**	**Комбинация с кабозантинибом**
Нарушения со стороны эндокринной системы			
Очень часто	гипотиреоз		гипотиреоз, гипертиреоз
Часто	гипертиреоз, тиреоидит, надпочечниковая недостаточность, гипофизит, гипопитуитаризм, сахарный диабет	гипотиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет	недостаточность функции надпочечников
Нечасто	диабетический кетоацидоз	надпочечниковая недостаточность, тиреоидит, гипопитуитаризм, гипофизит	гипофизит, тиреоидит
Редко	гипопаратиреоз		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
Очень часто	снижение аппетита, гипергликемия[b], гипогликемия[b]	снижение аппетита, гипоальбуминемия, гипергликемия[b], гипогликемия[b]	снижение аппетита, гипогликемия[b], гипергликемия[b], снижение массы тела
Часто	обезвоживание, гипоальбуминемия, гипофосфатемия, снижение массы тела	гипофосфатемия	обезвоживание
Нечасто	метаболический ацидоз		
Редко		синдром лизиса опухоли	
Неизвестно	Синдром лизиса опухоли [h]		
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень часто	головная боль,	периферическая нейропатия	дисгевзия, головокружение, головная боль
Часто	головокружение, периферическая нейропатия	парестезия, головокружение, головная боль	периферическая нейропатия
Нечасто	полинейропатия, паралич малоберцового нерва, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нерва), энцефалит, миастения		аутоиммунный энцефалит, синдром Гийена-Барре, миастенический синдром
Редко	Синдром Гийена-Барре, неврит, миелит (включая поперечный миелит)	синдром Гийена-Барре, энцефалит	
Неизвестно		миелит (включая поперечный миелит)	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия			
Часто			звон в ушах
Нарушения со стороны органа зрения			
Часто	нечеткость зрения, сухость глаз	сухость глаз, нечеткость зрения	сухость глаз, нечеткость зрения
Нечасто	увеит, эписклерит	Увеит	Увеит
Редко	Синдром Фогта-Коянаги-Харада		
	Комбинация с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее)	**Комбинация с химиотерапией**	**Комбинация с кабозантинибом**
Нарушения со стороны сердца			
Часто	тахикардия, мерцание предсердий	тахикардия, мерцание предсердий	мерцание предсердий, тахикардия
Нечасто	миокардит, аритмия (включая желудочковую аритмию)[a], брадикардия	миокардит	миокардит
Неизвестно	нарушения со стороны перикарда[i]		
Нарушения со стороны сосудов			
Очень часто			артериальная гипертензия
Часто	артериальная гипертензия	тромбоз[a, k], артериальная гипертензия, васкулит	Тромбоз[k]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
Очень часто	кашель, одышка	кашель	дисфония, одышка, кашель
Часто	пневмонит [a], тромбоэмболия легочной артерии[a], плевральный выпот	пневмонит а, одышка	пневмонит, тромбоэмболия легочной артерии, плевральный выпот, носовое кровотечение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта			
Очень часто	диарея, рвота, тошнота, боль в животе, запор	диарея, стоматит, рвота, тошнота, боль в животе, запор	диарея, рвота, тошнота, запор, стоматит, боль в животе, диспепсия
Часто	колит[a], панкреатит, стоматит, гастрит, сухость во рту	колит, сухость во рту	колит, гастрит, боль в полости рта, сухость во рту, геморрой
Нечасто	дуоденит	панкреатит	панкреатит, перфорация тонкой кишки [a], глоссодиния
Редко	перфорация тонкой кишки а, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, целиакия		
Неизвестно		экзокринная недостаточность поджелудочной железы, целиакия	экзокринная недостаточность поджелудочной железы, целиакия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			
Часто	гепатит		гепатит
Нечасто		гепатит	
	Комбинация с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее)	**Комбинация с химиотерапией**	**Комбинация с кабозантинибом**
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки			
Очень часто	сыпь[c], зуд	сыпь[c], зуд	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь с, зуд
Часто	алопеция, витилиго, крапивница, сухость кожи,	синдром ладонно-подошвенной	алопеция, сухость кожи, эритема, изменение цвета волос

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	эритема,	эритродизестезии, гиперпигментация кожи, алопеция, сухость кожи, эритема	
Нечасто	Синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, псориаз, другие лишаи		псориаз, крапивница
Редко	токсический эпидермальный некролиз[a,e] склеротический лишай		
Неизвестно			склеротический лишай, другие лишаи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной тканей			
Очень часто	костно-мышечная боль[f], артралгия	костно-мышечная боль[f]	костно-мышечная боль[f], артралгия, мышечный спазм
Часто	мышечные спазмы, мышечная слабость, артрит	артралгия, мышечная слабость	артрит
Нечасто	полимиалгия ревматическая, миопатия, миозит (включая полимиозит)[a]		миопатия, остеонекроз челюсти, свищ
Редко	спондилоартропатия, синдром Шегрена, рабдомиолиз[a]		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Очень часто			протеинурия
Часто	почечная недостаточность (включая острое повреждение почек)[a]	почечная недостаточность[a]	почечная недостаточность, острое повреждение почек
Нечасто	тубулоинтерстициальный нефрит, нефрит	неинфекционный цистит, нефрит	нефрит
Редко	неинфекционный цистит		неинфекционный цистит[h]
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Очень часто	утомляемость, лихорадка, отек (включая периферический отек)	утомляемость, лихорадка, отек (включая периферический отек)	утомляемость, лихорадка, отек
Часто	боль в грудной клетке, боль, озноб	недомогание	боль, боль в груди
	Комбинация с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее)	**Комбинация с химиотерапией**	**Комбинация с кабозантинибом**
Лабораторные и инструментальные данные			
Очень часто	повышение уровня щелочной фосфатазы[b], повышение уровня АСТ[b], повышение уровня АЛТ[b], повышение уровня общего билирубина [b], повышение уровня креатинина[b], повышение уровня амилазы[b], повышение уровня липазы[b], гипонатриемия[b], гиперкалиемия [b], гипокалиемия[b], гиперкальциемия[b], гипокальциемия[b]	гипокальциемия[b], повышение уровня АСТ[b], повышение уровня АЛТ[b], гипонатриемия[b], повышение уровня амилазы[b], гипомагниемия[b], повышение уровня щелочной фосфатазы[b], гипокалиемия[b], повышение уровня креатинина[b], повышение уровня липазы[b], гиперкалиемия[b], повышение уровня общего билирубина[b]	повышение уровня щелочной фосфатазы[b], повышение уровня АЛТ[b], повышение уровня АСТ[b], повышение уровня общего билирубина[b], повышение уровня креатинина[b], повышение уровня амилазы [b], повышение уровня липазы [b], гипокалиемия [b], гипомагниемия [b], гипонатриемия b, гипокальциемия[b], гиперкальциемия[b], гипофосфатемия[b], гиперкалиемия[b], гипермагниемия b,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

			гипернатриемия b
Часто	гипернатриемия[b], гипермагниемия [b], повышение уровня тиреотропного гормона, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы	гипернатриемия[b], гиперкальциемия[b], гипермагниемия[b]	повышение уровня холестерина крови, гипертриглицеридемия

Частота нежелательных реакций, представленная в таблице 9, не может быть полностью связана с монотерапией ниволумабом или с комбинированной терапией с другими терапевтическими средствами, поскольку может также зависеть от основного заболевания или от лекарственного препарата, являющегося частью комбинации.

[a] Случаи с летальным исходом были зарегистрированы в завершенных или продолжающихся клинических исследованиях.

[b] Частота лабораторных терминов отражает долю пациентов, у которых наблюдалось ухудшение результатов лабораторных показателей по сравнению с исходным уровнем. См. «Описание отдельных нежелательных реакций, отклонений лабораторных показателей от нормы» ниже.

[c] Сыпь представляет собой составной термин, который включает макулопапулезную сыпь, эритематозную сыпь, зудящую сыпь, фолликулярную сыпь, макулярную сыпь, морбиллиформную сыпь, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, папуло-сквамозную сыпь, везикулярную сыпь, генерализованную сыпь, эксфолиативную сыпь, дерматит, акнеформный дерматит, аллергический дерматит, атопический дерматит, буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, псориазиформный дерматит, лекарственную сыпь, узелковую сыпь и пемфигоид.

d Лишай — составной термин, включающий лишай кератоз и красный плоский лишай.

e Сообщалось также в исследованиях, не включенных в объединенный набор данных. Частота основана на воздействии в рамках всей программы.

f Костно-мышечная боль - это составной термин, который включает боль в спине, боль в костях, костно-мышечную боль в грудной клетке, костно-мышечный дискомфорт, миалгию, межреберную миалгию, боль в шее, боль в конечностях и боль в позвоночнике.

g Явление при пострегистрационном применении препарата (см. также раздел 4.4).

h Сообщалось в клинических исследованиях и в условиях пострегистрационного применения.

i Перикардиальные расстройства — составной термин, включающий перикардит, перикардиальный выпот, тампонаду сердца и синдром Дресслера.

j Анемия - это составной термин, который включает, среди прочих причин, гемолитическую анемию и аутоиммунную анемию, снижение уровня гемоглобина, железодефицитную анемию и снижение количества эритроцитов.

k Тромбоз представляет собой составной термин, который включает тромбоз воротной вены, тромбоз легочной вены, тромбоз легочной вены, тромбоз аорты, тромбоз артерии, тромбоз глубоких вен, тромбоз тазовой вены, тромбоз полой вены, венозный тромбоз, тромбоз вены конечности.

Описание отдельных нежелательных реакций

Ниволумаб или ниволумаб в комбинации с другими терапевтическими средствами ассоциируется с иммуноопосредованными нежелательными реакциями. При соответствующей медикаментозной терапии иммуноопосредованные нежелательные реакции в большинстве случаев разрешались. Прекращение лечения на постоянной основе обычно было необходимым у большей доли пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с другими средствами, чем у пациентов, получавших монотерапию ниволумабом. В таблице 10 представлена доля пациентов в процентах с иммуноопосредованными нежелательными реакциями, у которых терапия была отменена на постоянной основе, по режиму дозирования.

Кроме того, среди пациентов, у которых возникли НЯ, в таблице 10 представлена доля

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

пациентов в процентах, которым потребовались высокие дозы кортикостероидов (по меньшей мере 40 мг в сутки аналогов преднизолона), по режиму дозирования. Рекомендации по лечению этих нежелательных реакций описаны в разделе 4.4.

Таблица 10: Иммуноопосредованные нежелательные реакции, приводящие к полной отмене терапии или требующие высоких доз кортикостероидов, по режиму дозирования (монотерапия ниволумабом, ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), ниволумаб в комбинации с химиотерапией или ниволумаб в комбинации с кабозантинибом)

	Монотерапия ниволумабом, %	Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), %	Ниволумаб в комбинации с химиотерапией, %	Ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, %
Иммуноопосредованная нежелательная реакция, приведшая к прекращению лечения				
Пневмонит	1,4	2,1	1,8	2,5
Колит	1,2	6	1,8	2,5
Гепатит	1,1	5	0,8	4,1
Нефрит и нарушение функции почек	0,3	1,1	3,3	0,6
Эндокринопатия	0,5	2,2	0,6	1,3
Кожа	0,8	1,0	1,0	2,2
Гиперчувствительность/инфузионная реакция	0,1	0,3	1,8	0
Иммуноопосредованная нежелательная реакция, потребовавшая применения высоких доз кортикостероидов[a,b]				
Пневмонит	65	59	58	56
Колит	14	32	8	8
Гепатит	21	39	8	23
Нефрит и нарушение функции почек	22	27	7	9
Эндокринопатия	5	18	5	4,2
Кожа	3,3	8	6	8
Гиперчувствительность/инфузионная реакция	18	18	22	0

[a] по меньшей мере 40 мг в сутки аналогов преднизолона

[b] частота основана на количестве пациентов, у которых наблюдалась иммуноопосредованная нежелательная реакция

Иммуноопосредованный пневмонит

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, частота пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких и инфильтрацию легких, составляла 3,3% (155/4646). Большинство случаев были 1 или 2-й степени тяжести у 0,9% (42/4646) и 1,7% (77/4646) пациентов, соответственно. Случаи 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 0,7% (33/4646) и <0,1% (1/4646) пациентов, соответственно. У 6 пациентов (0,1%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 15,1 недели (диапазон: 0,7-85,1). НЯ разрешились у 107 пациентов (69,0 %) с медианой времени до разрешения 6,7 недель (диапазон: $0,1^{+}$ – $109,1^{+}$); знак "+" обозначает цензурированное наблюдение.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

без нее), частота пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составляла 6,5% (150/2294). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 3,0% (78/2626), 1,0% (27/2626) и 0,3% (8/2626) пациентов, соответственно. У 4 пациентов (0,2%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 2,7 месяца (диапазон: 0,1-56,8). НЯ разрешились у 129 пациентов (82,2%) с медианой времени до разрешения 6,1 недели (диапазон: $0,1^{+}$ -$149,3^{+}$).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, частота пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составляла 4,3% (67/1572). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 2.1% (33/1572), 0.9% (14/1572), и 0,2% (3/1572) пациентов, соответственно. У 2 пациентов (0,1%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 25 недель (диапазон: 1,6-96,9). НЯ разрешились у 48 пациентов (71,6%) с медианой времени до разрешения 10,4 недель (диапазон: $0,3^{+}$ -$121,3^{+}$).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, частота пневмонита, включая интерстициальное заболевание легких, составляла 5,6% (18/320). Случаи 2-й и 3-й степени были зарегистрированы у 1,9 % (6/320) и 1,6 % (5/320) пациентов соответственно. Медиана времени до начала заболевания составила 26,9 недели (диапазон: 12,3-74,3 недель). НЯ разрешились у 14 пациентов (77,8%) с медианой времени до разрешения 7,5 недель (диапазон: 2,1-$60,7^{+}$ недель).

Иммуноопосредованный колит

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, частота возникновения диареи, колита или частых актов дефекации составила 15,4% (716/4646). Большинство случаев были 1 или 2-й степени тяжести у 9,9% (462/4646) и 4,0% (186/4646) пациентов, соответственно. Случаи 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 1,4% (67/4646) и <0,1% (1/4646) пациентов, соответственно. Медиана времени до развития явления составила 8,3 недели (диапазон: 0,1-115,6). НЯ разрешились у 639 пациентов (90,3%) с медианой времени до разрешения 2,9 недель (диапазон: 0,1-$124,4^{+}$).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), частота диареи или колита составляла 26,0% (682/2626). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 8,1% (212/2626), 6,4% (167/2626) и 0,2% (4/2626) пациентов, соответственно. У двух пациентов (<0,1%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 1,4 месяца (диапазон: 0,0-48,9). НЯ разрешились у 618 пациентов (91%) с медианой времени до разрешения 2,9 недель (диапазон: 0,1-$170,0^{+}$). Среди пациентов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

получавших ниволумаб в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при меланоме, частота диареи или колита составляла 46,7%, включая степень тяжести 2 (13,6%), степень тяжести 3 (15,8%) и степень тяжести 4 (0,4%).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, частота диареи или колита, составляла 24,0% (377/1572). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 7,3% (115/1572), 3,2% (51/1572), и 0,4% (6/1572) пациентов, соответственно. У 1 пациента (< 0,1%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 4,4 недели (диапазон: 0,1-93,6). НЯ разрешились у 329 пациентов (87,7%) с медианой времени до разрешения 1,6 недель (диапазон: 0,1-212,3^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, частота возникновения диареи, колита, частых актов дефекации или энтерита составила 59,1% (189/320). Случаи 2 и 3-й степени были зарегистрированы у 25,6% (82/320) и 6,3% (20/320) пациентов соответственно. Случаи 4-й степени были зарегистрированы у 0,6% (2/320). Медиана времени до начала заболевания составила 12,9 недели (диапазон: 0,3-110,9 недель). НЯ разрешились у 143 пациентов (76,1%) с медианой времени до разрешения 12,9 недель (диапазон: 0,1-139,7^{+} недель).

Иммуноопосредованный гепатит

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, частота отклонений от нормы биохимических показателей функции печени составила 8,0% (371/4646). Большинство случаев были 1 или 2-й степени тяжести у 4,3% (200/4646) и 1,8% (82/4646) пациентов, соответственно. Случаи 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 1,6% (74/4646) и 0,3% (15/4646) пациентов, соответственно. Медиана времени до развития явления составила 10,6 недели (диапазон: 0,1-132,0). НЯ разрешились у 298 пациентов (81,4%) с медианой времени до разрешения 6,1 недели (диапазон: 0,1-126,4^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), частота отклонений от нормы биохимических показателей функции печени составляла 21,2% (556/2626). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 5,0% (132/2626), 8,3% (218/2626) и 1,3% (34/2626) пациентов, соответственно. У семи пациентов (0,3%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 1,5 месяца (диапазон: 0,0-36,6). НЯ разрешились у 482 пациентов (87,0%) с медианой времени до разрешения 5,9 недели (диапазон: 0,1-175,9^{+}). Среди пациентов, получавших ниволумаб в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при меланоме, частота отклонений

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

от нормы биохимических показателей функции печени составляла 30,1%, включая степень тяжести 2 (6,9%), степень тяжести 3 (15,8%) и степень тяжести 4 (1,8%).

Среди пациентов, получавших ниволумаб в дозе 1 мг/кг в сочетании с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг для лечения гепатоцеллюлярной карциномы, частота отклонений показателей функции печени составила 34,3%, включая 2-ю степень (8,4%), 3-ю степень (14,2%) и 4-ю степень (2,7%).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, частота отклонений от нормы биохимических показателей функции печени составила 18,6% (293/1572). Случаи 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 5,6% (88/1572), 2,9% (45/1572) и < 0,1% (1/1572) пациентов, соответственно. Медиана времени до развития явления составила *7,7* недели (диапазон: 0,1-99,0). НЯ разрешились у 231 пациента (79,9%) с медианой времени до разрешения 7,4 недели (диапазон: 0,4-240,0^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, частота отклонений от нормы биохимических показателей функции печени составила 41,6% (133/320). Случаи 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 14,7% (47/320), 10,3% (33/320) и 0,6% (2/320) пациентов соответственно. Медиана времени до начала заболевания составила 8,3 недели (диапазон: 0,1-107,9 недель). НЯ разрешились у 101 пациентов (75,9%) с медианой времени до разрешения 9,6 недели (диапазон: 0,1-89,3^{+} недель).

Иммуноопосредованный нефрит и нарушение функции почек

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, частота нефрита или нарушения функции почек составила 2,6% (121/4646). Большинство случаев были 1 или 2-й степени тяжести у 1,5% (69/4646) и 0,7% (32/4646) пациентов, соответственно. Явления 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 0,4% (18/4646) и <0,1% (2/4646) пациентов, соответственно. Медиана времени до развития явления составила 12,1 недели (диапазон: 0,1-79,1). НЯ разрешились у 80 пациентов (69,0%) с медианой времени до разрешения 8,0 недель (диапазон: 0,3-79,1^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), частота нефрита или нарушения функции почек составляла 5,4% (141/2626). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 2,0% (52/2626), 0,8% (21/2626) и 0,4% (11/2626) пациентов, соответственно. У 2 пациентов (< 0,1%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 2,6 месяца (диапазон: 0,0-34,8). НЯ разрешились у 110 пациентов (78,0%) с медианой времени до разрешения 5,9 недель (диапазон: 0,1-172,1^{+}).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, частота нефрита или нарушения функции почек составляла 10,8% (170/1572). Случаи 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 4,1% (64/1572), 1,5% (24/1572) и 0,1% (2/1572) пациентов, соответственно. У 2 пациентов (0,1%) был летальный исход. Медиана времени до развития явления составила 6,9 недели (диапазон: 0,1-60,7). НЯ разрешились у 111 пациентов (65,3%) с медианой времени до разрешения 11,6 недели (диапазон: 0,1-226,0^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, частота возникновения нефрита, иммуноопосредованного нефрита, почечной недостаточности, острого повреждения почек, повышения уровня креатинина в крови или мочевины в крови составляла 10,0% (32/320). Случаи 2 и 3-й степени были зарегистрированы у 3,4% (11/320) и 1,3% (4/320) пациентов соответственно. Медиана времени до начала заболевания составила 14,2 недели (диапазон: 2,1-87,1 недель). НЯ разрешились у 18 пациентов (58,1%) с медианой времени до разрешения 10,1 недели (диапазон: 0,6-90,9^{+} недель).

Иммуноопосредованные эндокринопатии

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, частота возникновения нарушений со стороны щитовидной железы, включая гипотиреоз или гипертиреоз, составила 13% (603/4646). Большинство случаев были 1 или 2-й степени тяжести у 6,6% (305/4646) и 6,2% (290/4646) пациентов, соответственно. Нарушения со стороны щитовидной железы 3-й степени отмечались у 0,2% (8/4646) пациентов. Сообщалось о гипофизите (3 степени 1, 7 случаев 2-й степени, 9 степени 3 и 1 степени 4), гипопитуитаризме (6 степени 2 и 1 степени 3), недостаточности надпочечников (включая вторичную недостаточность коры надпочечников, острую недостаточность коры надпочечников и снижение уровня кортикотропина в крови (2 степени 1, 23 степени 2 и 11 степени 3), сахарном диабете (включая сахарный диабет 1 типа и диабетический кетоацидоз) (1 степени 1, 3 степени 2, 8 степени 3 и 2 степени 4). Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 11,1 недели (диапазон: 0,1-126,7). Явления разрешились у 323 пациентов (48,7%). Медиана времени до разрешения составила 48,6 недели (диапазон: 0,4-204,4^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), частота нарушений со стороны щитовидной железы составляла 23,2% (608/2626). Нарушения со стороны щитовидной железы 2 и 3-й степени были зарегистрированы у 12,7% (333/2626) и 1,0% (27/2626) пациентов, соответственно.

Гипофизит 2 и 3-й степени (включая лимфоцитарный гипофизит) был зарегистрирован у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

1,9% (49/2626) и 1,5% (40/2626) пациентов, соответственно. Гипопитуитаризм 2 и 3-й степени был зарегистрирован у 0,6% (16/2626) и 0,5% (13/2626) пациентов, соответственно. Недостаточность надпочечников 2, 3 и 4-й степени (включая вторичную недостаточность коры надпочечников, острую недостаточность коры надпочечников, снижение уровня кортикотропина в крови и иммуноопосредованную недостаточность надпочечников) была зарегистрирована у 2,7% (72/2626), 1,6% (43/2626) и 0,2% (4/2626) пациентов, соответственно. Сахарный диабет 1, 2, 3 и 4-й степени (включая сахарный диабет 1 типа и диабетический кетоацидоз) был зарегистрирован у < 0,1% (1/2626), 0,3% (8/2626), 0,2% (7/2626), и 0,2% (6/2626) пациентов, соответственно.

Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 2,1 месяца (диапазон: 0,0-28,1). Явления разрешились у 254 пациентов (39,1%). Время до разрешения составило от 0,3 до 257,1^{+} недели.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, частота нарушений со стороны щитовидной железы составляла 12,7% (199/1572). Нарушения со стороны щитовидной железы 2-й степени отмечались у 6,2% (97/1572) пациентов. Гипофизит 3-й степени был зарегистрирован у 0,1% (2/1572) пациентов. Гипопитуитаризм 2 и 3-й степени был зарегистрирован у 0,2% (3/1572) и 0,3% (4/1572) пациентов, соответственно. Недостаточность коры надпочечников 2, 3 и 4-й степени была зарегистрирована у 0,6% (9/1572), 0,2% (3/1572) и < 0,1% (1/1572) пациентов, соответственно. У 1 пациента (<0,1%) был летальный исход из-за недостаточности надпочечников. Сообщалось о сахарном диабете, включая сахарный диабет 1 типа, фульминантный сахарный диабет 1 типа и диабетический кетоацидоз (3 случая степени 2, 2-й степени 3 и 1-й степени 4). Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 14,7 недели (диапазон: 1,1-124,3). Явления разрешились у 81 пациента (37.2%). Время до разрешения составило от 0,4 до 233,6^{+} недель.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, частота нарушений со стороны щитовидной железы составляла 43,1% (138/320). Нарушения со стороны щитовидной железы 2 и 3-й степени были зарегистрированы у 23,1% (74/320) и 0,9% (3/320) пациентов соответственно. Гипофизит 2-й степени был зарегистрирован у 0,6% (2/320) пациентов. Надпочечниковая недостаточность (включая вторичную недостаточность коры надпочечников) наблюдалась у 4,7% (15/320) пациентов. Недостаточность коры надпочечников 2 и 3-й степени была зарегистрирована у 2,2% (7/320) и 1,9% (6/320)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

пациентов соответственно. Медиана времени до начала этих эндокринопатий составила 12,3 недели (диапазон: 2,0-89,7 недель). НЯ разрешились у 50 пациентов (35,2%). Время до разрешения составило от 0,9 до 132,0^{+} недель и более.

Иммуноопосредованные кожные нежелательные реакции

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, частота сыпи составила 30,0% (1396/4646). Большинство случаев были 1-й степени тяжести у 22,8% (1060/4646) пациентов. Явления 2 и 3-й степени были зарегистрированы у 5,9% (274/4646) и 1,3% (62/4646) пациентов, соответственно. Медиана времени до развития явления составила 6,7 недели (диапазон: 0,1-121,1). НЯ разрешились у 896 пациентов (64,6%) с медианой времени до разрешения 20,1 недели (0,1–192,7^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), частота сыпи составляла 46,1% (1210/2626). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 14,3% (375/2626), 4,6% (120/2626) и < 0,1% (3/2626) пациентов, соответственно. Медиана времени до развития явления составила 0,7 месяца (диапазон: 0,0-33,8). НЯ разрешились у 843 пациентов (70%) с медианой времени до разрешения 12,1 недели (диапазон: 0,1-268,7^{+}). Среди пациентов, получавших ниволумаб в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг при меланоме, частота сыпи составляла 65,2%, включая степень тяжести 2 (20,3%) и степень тяжести 3 (7,8%).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, частота сыпи составляла 25,6% (402/1572). Явления 2 и 3-й степени были зарегистрированы у 6,2% (97/1572) и 2,5% (39/1572) пациентов, соответственно. Медиана времени до развития явления составила 7,0 недель (диапазон: 0,1-97,4). НЯ разрешились у 273 пациентов (68,1%) с медианой времени до разрешения 12,3 недели (диапазон: 0,1-258,7^{+}).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, частота сыпи составляла 62,8% (201/320). Случаи 2 и 3-й степени были зарегистрированы у 23,1% (74/320) и 10,6% (34/320) пациентов соответственно. Медиана времени до начала заболевания составила 6,14 недели (диапазон: 0,1-104,4 недель). НЯ разрешились у 137 пациентов (68,2%) с медианой времени до разрешения 18,1 недели (диапазон: 0,1-130,6^{+} недель).

Наблюдались редкие случаи ССД и ТЭН, некоторые из них с летальным исходом (см. разделы 4.2 и 4.4).

Инфузионные реакции

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, частота реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

гиперчувствительности/инфузионных реакций составила 4,0% (188/4646), включая 9 случаев 3-й степени тяжести и 3 случая 4-й степени тяжести.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций составляла 4,5% (118/2626). Явления 1, 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 1,9% (49/2626), 2,4% (62/2626), 0,2% (6/2626) и < 0,1% (1/2626) пациентов, соответственно. Среди пациентов со ЗМП, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций составила 12%.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций, составляла 8,5% (134/1572). Явления 2, 3 и 4-й степени были зарегистрированы у 4,8% (76/1572), 1,1% (18/1572) и 0,2% (3/1572) пациентов, соответственно.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, частота реакций гиперчувствительности/инфузионных реакций, составляла 2,5% (8/320). У всех 8 пациентов явления были 1 или 2-й степени тяжести. Случаи 2-й степени отмечались у 0,3% (1/320) пациентов.

Осложнения аллогенной ТГСК при классической лимфоме Ходжкина

Сообщалось о быстром начале РТПХ при применении ниволумаба до и после аллогенной ТГСК (см. раздел 4.4).

У 62 обследованных пациентов из двух исследований классической лимфомы Ходжкина, перенесших аллогенную ТГСК после прекращения монотерапии ниволумабом, острая РТПХ 3 или 4-й степени была зарегистрирована у 17/62 пациентов (27,4%). Гиперострая РТПХ, определяемая как острая РТПХ, возникающая в течение 14 дней после инфузии стволовых клеток, была зарегистрирована у четырех пациентов (6%). В течение первых 6 недель после трансплантации у шести пациентов (12%) был зарегистрирован лихорадочный синдром, требующий применения стероидов, без выявленной инфекционной причины. Стероиды использовались у четырех пациентов, и три пациента ответили на стероиды. Печеночная веноокклюзионная болезнь развилась у двух пациентов, один из которых умер от РТПХ и полиорганной недостаточности. 19 из 62 пациентов (30,6%) умерли от осложнений аллогенной ТГСК после ниволумаба. Медиана периода последующего наблюдения у 62 пациентов после последующей аллогенной ТГСК составила 38,5 месяца (диапазон: 0-68 месяцев).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Повышение уровня печеночных ферментов при сочетании ниволумаба с кабозантинибом у пациентов с ПКР

В клиническом исследовании ранее нелеченных пациентов с ПКР, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, наблюдалась более высокая частота повышения уровня АЛТ 3 и 4-й степени (10,1%) и повышения уровня АСТ (8,2%) по сравнению с монотерапией ниволумабом у пациентов с распространенным ПКР. У пациентов с повышением АЛТ или АСТ степени ≥ 2 (n=85) медиана времени до начала заболевания составила 10,1 недели (диапазон: от 2,0 до 106,6 недель), 26% получали кортикостероиды в течение медианной продолжительности 1,4 недели (диапазон: от 0,9 до 75,3 недели), и разрешение до степени 0–1 произошло в 91% с медианным временем разрешения 2,3 недели (диапазон: от 0,4 до 108,1^{+} недель). Среди 45 пациентов с повышенным уровнем АЛТ или АСТ ≥ 2-й степени, которым повторно назначили ниволумаб (n=10) или кабозантиниб (n=10) в качестве монотерапии или комбинированной терапии (n=25), рецидив повышенного уровня АЛТ или АСТ ≥ 2-й степени наблюдался у 3 пациентов, получавших Опдиво, 4 пациентов, получавших кабозантиниб, и 8 пациентов, получавших Опдиво и кабозантиниб.

Отклонения лабораторных показателей от нормы

У пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, доля пациентов, у которых наблюдались отклонения лабораторных показателей от нормы от исходного уровня до 3 или 4-й степени, была следующей: 3,4% для анемии (все 3-й степени), 0,7% для тромбоцитопении, 0,7% для лейкопении, 8,7% для лимфопении, 0,9% для нейтропении, 1,7% для повышенного уровня щелочной фосфатазы, 2,6% для повышенного уровня АСТ, 2,3% для повышенного уровня АЛТ, 0,8% для повышенного общего билирубина, 0,7% для повышенного креатинина, 2,0% для гипергликемии, 0,7% для гипогликемии, 3,8% для повышения уровня амилазы, 6,9% для повышения уровня липазы, 4,7% для гипонатриемии, 1,6% для гиперкалиемии, 1,3% для гипокалиемии, 1,1% для гиперкальциемии, 0,6% для гипермагниемии, 0,4% для гипомагниемии, 0,6% для гипокальциемии, 0,6% для гипоальбуминемии и <0,1% для гипернатриемии.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (с химиотерапией или без нее), доля пациентов, у которых наблюдалось ухудшение лабораторных показателей от исходного уровня до 3 или 4-й степени, была следующей: 4,8% - анемия, 1,8% - тромбоцитопения, 2,2% - лейкопения, 6,9% - лимфопения, 3,3% - нейтропения, 2,7% - повышение щелочной фосфатазы, 9,8% - повышение АСТ, 9,3% - повышение АЛТ, 2,3% -

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

повышение общего билирубина, 1,8% - повышение креатинина, 1,4%-гипоальбуминемия, 7,1% - гипергликемия, 0,7% - гипогликемия, 7,8% - повышение уровня амилазы, 16,3% - повышение уровня липазы, 0,8% - гипокальциемия, 0,2%- гипернатриемия, 0,8% - гиперкальциемия, 2,0% - гиперкалиемия, 0,8% - гипермагниемия, 0,4% - гипомагниемия, 3,0% - гипокалиемия и 8,7% - гипонатриемия.

Среди пациентов, получавших ниволумаб в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг при меланоме, у большей части пациентов наблюдалось ухудшение от исходного уровня до повышения уровня АЛТ степени 3 или 4 (15,3%).

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с химиотерапией, доля пациентов, у которых наблюдалось ухудшение лабораторных показателей от исходного уровня до 3 или 4-й степени, была следующей: 15,8% - анемия, 6,9% - тромбоцитопения, 12,2% - лейкопения, 14,6% - лимфопения, 27,6% - нейтропения, 2,4% - повышение щелочной фосфатазы, 3,4% - повышение АСТ, 2,6% - повышение АЛТ, 2,0% - повышение билирубина, 1,4% - повышение креатинина, 4,5% - повышение амилазы, 5,2% - повышение липазы, 0,5% - гипернатриемия, 8,8% - гипонатриемия, 1,9% - гиперкалиемия, 5,6% - гипокалиемия, 0,8% - гиперкальциемия, 1,9% - гипокальциемия, 1,5% - гипермагниемия, 2,9% - гипомагниемия, 3,5% - гипергликемия и 0,7% - гипогликемия.

У пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, доля пациентов, у которых наблюдалось ухудшение лабораторных показателей от исходного уровня до 3 или 4-й степени, была следующей: 3,5% для анемии (все 3-й степени), 0,3% для тромбоцитопении, 0,3% для лейкопении, 7,5% для лимфопении, 3,5% для нейтропении, 3,2% для повышенного уровня щелочной фосфатазы, 8,2% для повышенного уровня АСТ, 10,1% для повышенного уровня АЛТ, 1,3% для повышенного общего билирубина, 1,3% для повышенного креатинина, 11,9% для повышенной амилазы, 15,6% для повышенной липазы, 3,5% для гипергликемии, 0,8% для гипогликемии, 2,2% для гипокальциемии, 0,3% для гиперкальциемии, 5,4% для гиперкалиемии, 4,2% для гипермагниемии, 1,9% для гипомагниемии 3,2% для гипокалиемии, 12,3% для гипонатриемии и 21,2% для гипофосфатемии.

Иммуногенность

Из 3529 пациентов, которые получали монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели и у которых могли оценить наличие антител к препарату, у 328 пациентов (9,3%) был получен положительный результат на антитела к препарату, возникшие после

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

начала лечения, а у 21 пациента (0,6%) был положительный результат на нейтрализующие антитела.

Одновременное применение с химиотерапией не влияло на иммуногенность ниволумаба. Из пациентов, получавших ниволумаб в дозе 240 мг каждые 2 недели или 360 мг каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией и поддающихся оценке на наличие антител к продукту, у 7,5% был положительный результат на антитела к препарату, появившиеся после лечения, а у 0,5% был положительный результат на нейтрализующие антитела.

Среди пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом и поддающихся оценке на наличие антител к ниволумабу, частота появления антител к ниволумабу составляла 26,0% при приеме ниволумаба в дозе 3 мг/кг и ипилимумаба в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, 24,9% при приеме ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели и ипилимумаба в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель и 37,8% при приеме ниволумаба в дозе 1 мг/кг и ипилимумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели. Частота появления нейтрализующих антител к ниволумабу составляла 0,8% при применении ниволумаба в дозе 3 мг/кг и ипилимумаба в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели, 1,5% при применении ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели и ипилимумаба в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель и 4,6% при применении ниволумаба в дозе 1 мг/кг и ипилимумаба в дозе 3 мг/кг каждые 3 недели. Среди пациентов, поддающихся оценке на наличие антител к ипилимумабу, частота антител к ипилимумабу составляла от 6,3 до 13,7%, а нейтрализующих антител к ипилимумабу от 0 до 0,4%.

Среди пациентов, получавших лечение ниволумабом в комбинации с ипилимумабом и химиотерапией и поддающихся оценке на наличие антител к ниволумабу или нейтрализующих антител к ниволумабу, частота антител к ниволумабу составила 33,8%, а частота нейтрализующих антител 2,6%. Среди пациентов, получавших лечение ниволумабом в комбинации с ипилимумабом и химиотерапией и поддающихся оценке на наличие антител к ипилимумабу или нейтрализующих антител к ипилимумабу, частота антител к ипилимумабу составляла 7,5%, а нейтрализующих антител 1,6%.

Несмотря на то, что клиренс ниволумаба увеличивался на 20% при наличии антител к ниволумабу, не было никаких доказательств потери эффективности или изменения профиля токсичности в присутствии антител к ниволумабу на основе фармакокинетического анализа и анализа ответа на воздействие как для монотерапии, так и для комбинации.

Пациенты детского возраста

Безопасность ниволумаба в качестве монотерапии (3 мг/кг каждые 2 недели) и в комбинации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

с ипилимумабом (ниволумаб 1 мг/кг или 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 3 недели в течение первых 4 доз, а затем ниволумаб 3 мг/кг в качестве монотерапии каждые 2 недели) оценивалась у 97 пациентов детского возраста в возрасте от ≥ 1 года до < 18 лет (включая 53 пациентов в возрасте от 12 до < 18 лет) с рецидивирующими или рефрактерными солидными или гематологическими опухолями, включая распространенную меланому, в клиническом исследовании CA209070. Профиль безопасности у пациентов детского возраста в целом был аналогичен таковому у взрослых, получавших ниволумаб в виде монотерапии или в комбинации с ипилимумабом. Новых сигналов безопасности не наблюдалось. Данные долгосрочного применения по безопасности при применении ниволумаба у подростков в возрасте 12 лет и старше отсутствуют.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями (зарегистрированными по меньшей мере у 20% пациентов детского возраста), получавших монотерапию ниволумабом, были усталость (35,9%) и снижение аппетита (21,9%). Большинство нежелательных реакций, зарегистрированных при монотерапии ниволумабом, были 1 или 2-й степени тяжести. У двадцати одного пациента (33%) была одна или более нежелательных реакций 3–4-й степени.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями (зарегистрированными по меньшей мере у 20% пациентов детского возраста), получавших ниволумаб в комбинации с ипилимумабом, были усталость (33,3%) и макуло-папулезная сыпь (21,2%). Большинство нежелательных реакций, зарегистрированных при комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом, были 1 или 2-й степени тяжести. У десяти пациентов (30%) была одна или более нежелательных реакций 3–4-й степени.

В клиническом исследовании CA209908 у 151 пациента детского возраста с первичными злокачественными новообразованиями центральной нервной системы (ЦНС) высокой степени злокачественности не наблюдалось новых сигналов по безопасности (см. раздел 5.1) по сравнению с данными, полученными в исследованиях у взрослых по всем показаниям.

Взрослые

Не сообщалось об общих различиях в безопасности между пожилыми (≥ 65 лет) и более молодыми пациентами (< 65 лет). Данные пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, адъювантной меланомой и адъювантным раком пищевода или гастроэзофагеального соединения в возрасте 75 лет и старше слишком ограничены, чтобы делать выводы об этой популяции (см. раздел 5.1). Данные о пациентах с КРР с dMMR или MSI-H в возрасте 75 лет и старше ограничены (см. раздел 5.1). Данные пациентов с КЛХ в возрасте 65 лет и старше

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

слишком ограничены, чтобы делать выводы об этой популяции (см. раздел 5.1). Среди пациентов с ЗМП наблюдалась более высокая частота серьезных нежелательных реакций и частота прекращения лечения из-за нежелательных реакций у пациентов в возрасте 75 лет и старше (68% и 35% соответственно) по сравнению со всеми пациентами, получавшими ниволумаб в комбинации с ипилимумабом (54% и 28% соответственно).

У пациентов с гепатоцеллюлярным раком наблюдались более высокие показатели серьезных побочных реакций и случаи прекращения лечения из-за побочных реакций у пациентов в возрасте 75 лет и старше (67% и 35% соответственно) по сравнению со всеми пациентами, получавшими ниволумаб с ипилимумабом (53% и 27% соответственно).

Среди пациентов, получавших ниволумаб в комбинации с кабозантинибом, данные по пациентам с ПКР в возрасте 75 лет и старше слишком ограничены, чтобы делать выводы об этой популяции (см. раздел 5.1).

Нарушение функции печени или почек

В исследовании неплоскоклеточного НМРЛ (CA209057) профиль безопасности у пациентов с исходной почечной или печеночной недостаточностью был сопоставим с таковым в общей популяции. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за небольшого размера выборки в подгруппах.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или

Сайт в информационно телекоммуникационной сети

«Интернет»: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, район Байконыр, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

4.9. Передозировка.

Случаев передозировки выявлено не было.

При передозировке лечение должно заключаться в симптоматической лекарственной терапии в соответствии с возникающими побочными реакциями при тщательном наблюдении за пациентом.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток I / его лиганд).

Код АТХ: L01FF01

Механизм действия

Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4), его приблизительная молекулярная масса составляет 146 кДа.

PD-1 рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов. Ниволумаб препятствует связыванию PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, таким образом предотвращая ингибирование активированных Т-лимфоцитов,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

что ведет к потенцированию иммунного ответа организма. В исследованиях на мышиных моделях блокирование активности PD-1 приводило к уменьшению роста опухоли.

Комбинация ниволумаба (анти-PD-1) и ипилимумаба (анти-CTLA-4) приводит к усилению активации Т-клеток, которая оказалась выше, чем эффект каждого из антител в отдельности, это повышает противоопухолевый ответ при меланоме и почечно-клеточном раке. На сингенных моделях опухоли у мышей двойная блокада PD-1 и CTLA-4 оказала синергическую противоопухолевую активность.

Клиническая эффективность и безопасность

Меланома

Лечение распространенной меланомы

Рандомизированное исследование фазы 3 в сравнении с дакарбазином (CA209066)

Безопасность и эффективность ниволумаба в дозе 3 мг/кг для лечения распространенной (нерезектабельной или метастатической) меланомы оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 (CA209066). В исследование были включены взрослые пациенты (18 лет и старше) с подтвержденной, ранее не леченной меланомой III или IV стадии без активирующих мутаций в гене BRAF и оценкой общего состояния по шкале ECOG 0 или 1. Из исследования исключались пациенты с активными аутоиммунными заболеваниями, увеальной меланомой, активными метастазами в головной мозг или лептоменингеальную область.

В общей сложности 418 пациентов были рандомизированы на получение ниволумаба (n = 210), внутривенно в течение 60 минут в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели или дакарбазина (n = 208) в дозе 1000 мг/м² каждые 3 недели. Стратификация при рандомизации проводилась по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли и стадии M (M0/M1a/M1b или M1c). Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Лечение после прогрессирования заболевания разрешалось пациентам, у которых наблюдалась клиническая польза и не было существенных нежелательных явлений, связанных с приемом исследуемого препарата, по мнению исследователя. Оценка состояния опухоли в соответствии с критериями оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), версия 1.1, проводилась через 9 недель после рандомизации и продолжалась каждые 6 недель в течение первого года, а затем каждые 12 недель. Первичным показателем эффективности была ОВ. Основными вторичными показателями эффективности были ВБП и частота объективных ответов (ЧОО), оцененные исследователями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 65 лет (диапазон: 18–87), 59% составляли мужчины, 99,5% — представители европеоидной расы. Статус по шкале ECOG составил 0 у 64% пациентов и 1 у 34% пациентов. У шестидесяти одного процента пациентов на момент включения в исследование была стадия заболевания M1c. У 74% пациентов была меланома кожи, у 11% – меланома слизистой оболочки, у 35% пациентов – меланома с положительной экспрессией PD-L1 (экспрессия на мембране опухолевых клеток ≥ 5%). 16% пациентов получали предшествующую адъювантную терапию; наиболее распространенным видом адъювантного лечения был интерферон (9%). У четырех процентов пациентов были в анамнезе метастазы в головной мозг, а у 37% пациентов исходный уровень ЛДГ на момент включения в исследование превышал ВГН.

Кривые выживаемости Каплана–Мейера для общей выживаемости представлены на рисунке 1.

Рисунок 1: График Каплана–Мейера для ОВ (CA209066)

Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб						
210	185	150	105	45	8	0
Дакарбазин						
208	177	123	82	22	3	0

—△—— Ниволумаб (события: 50/210), медиана и 95% ДИ: Н/П
- - -○- - - Дакарбазин (события: 96/208), медиана и 95% ДИ: 10,84 (9,33, 12,09)

Наблюдаемое преимущество в отношении общей выживаемости было последовательно продемонстрировано во всех подгруппах пациентов, включая подгруппы по исходному статусу ECOG, стадии M, наличию метастазов в головной мозг в анамнезе и исходному уровню ЛДГ. Преимущество с точки зрения выживаемости наблюдалось независимо от того, были ли опухоли отнесены к PD-L1-отрицательным или PD-L1-положительным (пороговое значение для экспрессии на мембране опухоли 5% или 10%).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Имеющиеся данные указывают на отсроченное развитие эффекта ниволумаба, поэтому преимущество перед химиотерапией может стать очевидным через 2-3 месяца.

Результаты по эффективности приведены в таблице 11.

Таблица 11: Результаты оценки эффективности (CA209066)

	ниволумаб (n = 210)		дакарбазин (n = 208)
Общая выживаемость			
НЯ	50 (23,8%)		96 (46,2%)
Отношение рисков		0,42	
99,79% ДИ		(0,25, 0,73)	
95% ДИ		(0,30, 0,60)	
p-значение		< 0,0001	
Медиана (95% ДИ)	Не достигнута		10,8 (9,33, 12,09)
Показатель (95% ДИ)			
Через 6 месяцев	84,1 (78,3, 88,5)		71,8 (64,9, 77,6)
Через 12 месяцев	72,9 (65,5, 78,9)		42,1 (33,0, 50,9)

	ниволумаб (n = 210)		дакарбазин (n = 208)
Выживаемость без прогрессирования			
События	108 (51,4%)		163 (78,4%)
Отношение рисков		0,43	
95% ДИ		(0,34, 0,56)	
p-значение		< 0,0001	
Медиана (95% ДИ)	5,1 (3,48, 10,81)		2,2 (2,10, 2,40)
Показатель (95% ДИ)			
Через 6 месяца	48,0 (40,8, 54,9)		18,5 (13,1, 24,6)
Через 12 месяцев	41,8 (34,0, 49,3)		Н/П
Объективный ответ	84 (40,0%)		29 (13,9%)
(95% ДИ)	(33,3, 47,0)		(9,5, 19,4)
Отношение шансов (95% ДИ)		4,06 (2,52, 6,54)	
p-значение		< 0,0001	
Полный ответ (ПО)	16 (7,6%)		2 (1,0%)
Частичный ответ (ЧО)	68 (32,4%)		27 (13,0%)
Стабильное заболевание (СЗ)	35 (16,7%)		46 (22,1%)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	Не достигнута (0^{+}-$12,5^{+}$)		6,0 (1,1-10,0+)
Медиана времени до достижения ответа			
Месяцы (диапазон)	2,1 (1,2-7,6)		2,1 (1,8-3,6)

«$^{+}$» обозначает цензурированное наблюдение.

Рандомизированное исследование фазы 3 в сравнении с химиотерапией (CA209037)

Безопасность и эффективность ниволумаба в дозе 3 мг/кг для лечения распространенной (нерезектабельной или метастатической) меланомы оценивали в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA209037). В исследование были включены взрослые пациенты с прогрессированием заболевания во время или после приема ипилимумаба и прогрессированием мутации в гене BRAF V600 во время или после терапии ингибитором киназы BRAF. Пациенты с активным аутоиммунным заболеванием, меланомой глазного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 3002)

яблока, активными метастазами в головной мозг или лептоменингеальными метастазами или с известным анамнезом предшествующих связанных с ипилимумабом нежелательных реакций высокой степени тяжести (степень 4 по CTCAE v4.0), за исключением разрешившейся тошноты, утомляемости, инфузионных реакций или эндокринопатий, были исключены из исследования.

В общей сложности 405 пациентов были рандомизированы на получение либо ниволумаба (n = 272) внутривенно в течение 60 минут в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, либо химиотерапии (n = 133), которая включала, по выбору исследователя, дакарбазин (1000 мг/м² каждые 3 недели) либо карбоплатин (AUC 6 каждые 3 недели) и паклитаксел (175 мг/м² каждые 3 недели). Рандомизация была стратифицирована по статусу мутации гена BRAF, статусу PD-L1 опухоли и наилучшему ответу на предшествующий ипилимумаб.

Первичными совместными конечными точками эффективности были подтвержденная ЧОО у первых 120 пациентов, получавших ниволумаб, которая оценивалась независимым радиологическим комитетом (НРК) с использованием критериев RECIST, версия 1.1, и сравнение ОВ при применении ниволумаба и химиотерапии. Дополнительные конечные точки эффективности включали продолжительность и время ответа.

Медиана возраста составила 60 лет (диапазон: 23-88). Шестьдесят четыре процента пациентов были мужчинами, а 98% были европеоидной расы. Оценки общего состояния по шкале ECOG составили 0 для 61% пациентов и 1 для 39% пациентов. У большинства пациентов (75%) на момент включения в исследование была стадия заболевания M1c. У 73% пациентов была меланома кожи, а у 10% - меланома слизистой оболочки. Количество предшествующих линий системной терапии составило 1 у 27% пациентов, 2 у 51% пациентов и > 2 у 21% пациентов. У 22% пациентов были опухоли с мутацией BRAF, и у 50% пациентов были опухоли с положительной экспрессией PD-L1. У 64% пациентов ранее не наблюдалось клинической пользы (ПО/ЧО или СЗ) при лечении ипилимумабом. Группы были сбалансированы по исходным характеристикам, за исключением доли пациентов с метастазами в головной мозг в анамнезе (19% в группе ниволумаба против 13% в группе химиотерапии) и доли пациентов с исходным уровнем ЛДГ выше ВГН (51% против 35% соответственно).

В окончательном анализе ЧОО проанализированы результаты 120 пациентов группы ниволумаба и 47 пациентов группы химиотерапии с периодом наблюдения не менее 6 месяцев. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 12.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022

Таблица 12: Наилучший общий ответ, время и продолжительность ответа (CA209037)

	ниволумаб (n = 120)	химиотерапия (n = 47)
Подтвержденный объективный ответ (НРК)	38 (31,7%)	5 (10,6%)
(95% ДИ)	(23,5, 40,8)	(3,5,23,1)
Полный ответ (ПО)	4 (3,3%)	0
Частичный ответ (ЧО)	34 (28,3%)	5 (10,6%)
Стабильное заболевание (СЗ)	28 (23,3%)	16 (34,0%)
Медиана продолжительности ответа		
Месяцы (диапазон)	Не достигнута	3,6 (Н/П)
Медиана времени до достижения ответа		
Месяцы (диапазон)	2,1 (1,6-7,4)	3,5 (2,1-6,1)

Имеющиеся данные указывают на отсроченное развитие эффекта ниволумаба, поэтому преимущество перед химиотерапией может стать очевидным через 2-3 месяца.

Обновленный анализ (24-месячный период последующего наблюдения)

Среди всех рандомизированных пациентов ЧОО составила 27,2% (95% ДИ: 22,0, 32,9) в группе ниволумаба и 9,8% (95% ДИ: 5,3, 16,1) в группе химиотерапии. Медиана продолжительности ответа составила 31,9 месяц (диапазон: 1,4+-31,9) и 12,8 месяцев (диапазон: 1,3+-13,6+), соответственно. ОР ВБП для ниволумаба по сравнению с химиотерапией составляло 1,03 (95% ДИ: 0,78; 1,36). ЧОО и ВБП оценивались НРК в соответствии с критериями RECIST версии 1.1.

В окончательном анализе ОВ не было статистически значимой разницы между ниволумабом и химиотерапией. Первичный анализ ОВ не был скорректирован с учетом последующей терапии, при этом 54 (40,6%) пациента в группе химиотерапии впоследствии получали лечение антителами против PD1. Результаты по ОВ могли быть искажены выбыванием пациентов, дисбалансом последующей терапии и различиями исходных факторов. У большего числа пациентов в группе ниволумаба были неблагоприятные прогностические факторы (повышенный уровень ЛДГ и метастазы в головной мозг), чем в группе химиотерапии.

Эффективность по статусу мутации в гене BRAF: Объективные ответы на ниволумаб (в соответствии с определением сопутствующей первичной конечной точки) наблюдались у пациентов с меланомой с мутацией в гене BRAF или без нее. ЧОО в подгруппе с положительной мутацией в гене BRAF составляла 17% (95% ДИ: 8,4, 29,0) для ниволумаба и 11% (95% ДИ: 2,4, 29,2) для химиотерапии, а в подгруппе с отсутствием активирующей мутации в гене BRAF - 30% (95% ДИ: 24,0, 36,7) и 9% (95% ДИ: 4,6, 16,7) соответственно.

ОР ВБП для ниволумаба по сравнению с химиотерапией составляло 1,58 (95% ДИ: 0,87, 2,87) для пациентов с мутацией в гене BRAF и 0,82 (95% ДИ: 0,60, 1,12) для пациентов без

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

активирующих мутаций в гене BRAF. ОР ОВ для ниволумаба по сравнению с химиотерапией составляло 1,32 (95% ДИ: 0,75, 2,32) для пациентов с мутацией в гене BRAF и 0,83 (95% ДИ: 0,62, 1,11) для пациентов без активирующих мутаций в гене BRAF.

Эффективность по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли: Объективные ответы на ниволумаб наблюдались независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Однако роль этого биомаркера (экспрессия PD-L1 в опухоли) не была полностью установлена.

У пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% ЧОО составила 33,5% для ниволумаба (n = 179; 95% ДИ: 26,7, 40,9) и 13,5% для химиотерапии (n = 74; 95% ДИ: 6,7, 23,5). У пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках < 1% ЧОО по заключению НРК составила 13,0% (n = 69; 95% ДИ: 6,1, 23,3) и 12,0% (n = 25; 95% ДИ: 2,5, 31,2) соответственно.

ОР ВБП для ниволумаба по сравнению с химиотерапией составляло 0,76 (95% ДИ: 0,54, 1,07) у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% и 1,92 (95% ДИ: 1,05, 3,5) у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках < 1%.

ОР ОВ для ниволумаба по сравнению с химиотерапией составляло 0,69 (95% ДИ: 0,49, 0,96) у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% и 1,52 (95% ДИ: 0,89, 2,57) у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках < 1%.

Результаты этих анализов в подгруппах следует интерпретировать с осторожностью, учитывая небольшой размер подгрупп и отсутствие статистически значимых различий в ОВ во всей рандомизированной популяции.

Открытое исследование фазы 1 с повышением дозы (MDX1106-03)

Безопасность и переносимость ниволумаба были исследованы в открытом исследовании фазы 1 с повышением дозы при различных типах опухолей, включая злокачественную меланому. Из 306 ранее получавших лечение пациентов, включенных в исследование, 107 пациентов с меланомой получали ниволумаб в дозе 0,1 мг/кг, 0,3 мг/кг, 1 мг/кг, 3 мг/кг или 10 мг/кг в течение максимум 2 лет. В этой популяции пациентов объективный ответ был зарегистрирован у 33 пациентов (31%) со медианой продолжительности ответа 22,9 месяца (95% ДИ: 17,0, НД). Медиана ВБП составила 3,7 месяца (95% ДИ: 1,9; 9,3). Медиана ОВ составила 17,3 месяца (95% ДИ: 12,5, 37,8), а расчетные показатели ОВ составили 42% (95% ДИ: 32, 51) через 3 года, 35% (95% ДИ: 26, 44) через 4 года и 34% (95% ДИ: 25, 43) через 5 лет (минимальный период наблюдения 45 месяцев).

Несравнительное исследование фазы 2 (CA209172)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Исследование CA209172 представляло собой открытое несравнительное исследование монотерапии ниволумабом у пациентов с метастатической (нерезектабельной) меланомой III или IV стадии после предшествующего лечения моноклональным антителом к CTLA-4. Безопасность была первичной конечной точкой, а эффективность - вторичной конечной точкой. Из 1008 получавших лечение пациентов у 103 (10%) была меланома глазного яблока/увеальная меланома, у 66 (7%) была оценка общего состояния по шкале ECOG 2, у 165 (16%) пациентов были бессимптомные пролеченные и нелеченые метастазы в ЦНС, у 13 (1,3%) были леченые лептоменингеальные метастазы, у 25 (2%) пациентов было аутоиммунное заболевание и у 84 (8%) были иммуноопосредованные НЯ 3–4 степени, развившиеся на фоне предшествующей терапии антителами к CTLA-4. Никаких новых сигналов по безопасности не было выявлено у всех пролеченных пациентов, и общий профиль безопасности ниволумаба был сходным во всех подгруппах. Результаты эффективности, основанные на оцененных исследователем показателях ответа на неделе 12, представлены в таблице 13 ниже.

Таблица 13: Частота ответа на неделе 12, все пациенты, поддающиеся оценке ответа, и по подгруппам (CA209172)*

	Всего	Меланома глаза/увеальная меланома	Оценка общего состояния по шкале ECOG 2	Метастазы в ЦНС	Аутоиммунное заболевание	Иммуноопосредованные НЯ степени 3–4 на фоне терапии антителами к CTLA-4
N (%)[a]	161/588 (27,4)	4/61 (6,6)	4/20 (20,0)	20/73 (27,4)	3/16 (18,8)	13/46 (28,3)

[a] Ответы оценивались в соответствии с критериями RECIST 1.1 у 588/1008 (58,3%) пациентов, которые продолжали лечение до недели 12 и которым была выполнена КТ в период последующего наблюдения на неделе 12.

Рандомизированное исследование фазы 3 ниволумаба в комбинации с ипилимумабом или ниволумабом в качестве монотерапии по сравнению с ипилимумабом в качестве монотерапии (CA209067)

Безопасность и эффективность ниволумаба в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг или монотерапии ниволумабом в дозе 3 мг/кг по сравнению с монотерапией ипилимумабом 3 мг/кг для лечения распространенной (нерезектабельной или метастатической) меланомы оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 (CA209067). Различия между двумя группами, получавшими ниволумаб, оценивали описательно. В исследование были включены взрослые пациенты с подтвержденной нерезектабельной меланомой III или IV стадии. Оценка общего состояния по шкале ECOG у пациентов должна была составлять 0 или 1. В исследование были включены пациенты,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

которые ранее не получали системную противоопухолевую терапию по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы. Предшествующая адъювантная или неоадъювантная терапия была разрешена, если она была завершена по крайней мере за 6 недель до рандомизации. Из исследования исключались пациенты с активными аутоиммунными заболеваниями, увеальной меланомой, активными метастазами в головной мозг или лептоменингеальную область.

В общей сложности 945 пациентов были рандомизированы на получение ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (n = 314), монотерапии ниволумабом (n = 316) или монотерапии ипилимумабом (n = 315). Пациенты в группе комбинированного лечения получали ниволумаб в дозе 1 мг/кг в течение 60 минут и ипилимумаб в дозе 3 мг/кг в течение 90 минут внутривенно каждые 3 недели в течение первых 4 введений, а затем ниволумаб в дозе 3 мг/кг в качестве монотерапии каждые 2 недели. Пациенты в группе монотерапии ниволумабом получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Пациенты в группе препарата сравнения получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг и плацебо в комбинации с ниволумабом внутривенно каждые 3 недели в течение 4 доз, а затем плацебо каждые 2 недели. Рандомизацию стратифицировали по статусу экспрессии PD-L1 (≥ 5% и < 5% экспрессии в мембране опухолевых клеток), статусу мутации в гене BRAF и стадии M согласно системе стадирования Американского объединенного комитета по раку (AJCC). Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Оценку опухоли проводили через 12 недель после рандомизации, затем каждые 6 недель в течение первого года и каждые 12 недель после этого. Первичными показателями исхода были выживаемость без прогрессирования и ОВ. Также оценивали ЧОО и продолжительность ответа.

Три группы лечения не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 61 год (диапазон: от 18 до 90 лет), 65% пациентов были мужского пола, а 97% были европеоидами. Оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (73%) или 1 (27%). У большинства пациентов было заболевание стадии IV по классификации AJCC (93%); у 58% было заболевание стадии M1c на момент включения в исследование. Двадцать два процента пациентов ранее получали адъювантную терапию. У тридцати двух процентов пациентов была меланома с положительной мутацией в гене BRAF; у 26,5% пациентов наблюдалась экспрессия PD-L1 ≥ 5% в мембране опухолевых клеток. У четырех процентов пациентов были в анамнезе метастазы в головной мозг, а у 36% пациентов исходный уровень ЛДГ на

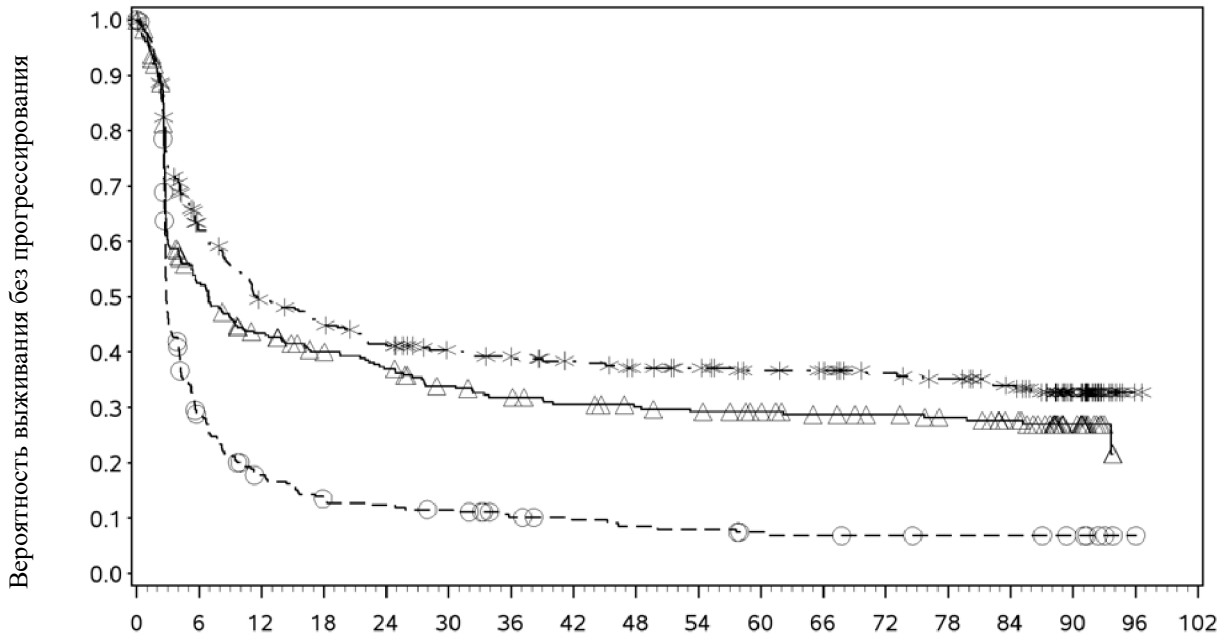
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

момент включения в исследование превышал ВГН. Пациенты с поддающейся количественной оценке экспрессией PD-L1 в опухоли были равномерно распределены по трем группам лечения. Экспрессию PD-L1 в опухоли определяли с помощью иммуногистохимического исследования PD-L1 28-8 pharmDx.

При первичном анализе (минимальный период последующего наблюдения 9 месяцев) медиана ВБП составила 6,9 месяцев в группе ниволумаба по сравнению с 2,9 месяцев в группе ипилимумаба (ОР = 0,57, 99,5% ДИ: 0,43, 0,76; p < 0.0001). Медиана ВБП составила 11,5 месяцев в группе ниволумаба в комбинации с ипилимумабом по сравнению с 2,9 месяца в группе ипилимумаба (ОР = 0,42, 99,5% ДИ: 0,31; 0,57; p < 0,0001).

Результаты ВБП из описательного анализа (с минимальным периодом последующего наблюдения 90 месяцев) показаны на рисунке 2 (вся рандомизированная популяция), рисунке 3 (при пороговой экспрессии PD-L1 5% в опухоли) и рисунке 4 (при пороговой экспрессии PD-L1 1% в опухоли).

Рисунок 2: Выживаемость без прогрессирования (CA209067)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
314	175	138	126	112	103	99	93	87	84	78	76	70	66	57	33	1	-
Ниволумаб																	
316	151	120	106	97	84	78	73	69	66	62	57	54	50	44	21	0	-
Ипилимумаб																	
315	78	46	34	31	28	21	18	16	15	12	11	10	9	9	7	1	-

---*--- Ниволумаб + ипилимумаб (события: 189/314), медиана и 95% ДИ: 11,50 (8,90; 20,04)
Показатель ВБП через 12 месяцев и 95% ДИ: 49% (44, 55), показатель ВБП через 60 месяцев и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

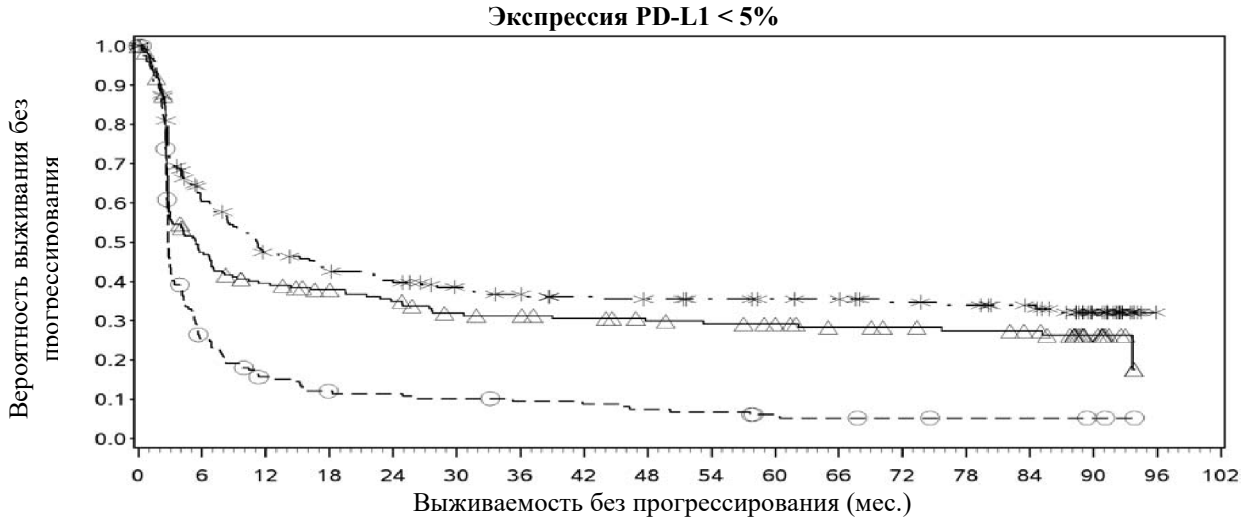
95% ДИ: 36% (32, 42), показатель ВБП через 90 месяцев и 95% ДИ: 33% (27, 39)

—△—— Ниволумаб (события: 208/316), медиана и 95% ДИ: 6,93 (5,13; 10,18)
Показатель ВБП через 12 месяцев и 95% ДИ: 42% (36, 47), показатель ВБП через 60 месяцев и 95% ДИ: 29% (24, 35), показатель ВБП через 90 месяцев и 95% ДИ: 27% (22, 33)

- - -○- - - Ипилимумаб (события: 261/315), медиана и 95% ДИ: 2,86 (2,79; 3,09)
Показатель ВБП через 12 месяцев и 95% ДИ: 18% (14, 23), показатель ВБП через 60 месяцев и 95% ДИ: 8% (5, 12), показатель ВБП через 90 месяцев и 95% ДИ: 7% (4, 11)

Ниволумаб+ипилимумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,42 (0,35; 0,51);
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,53 (0,44; 0,64);
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,79 (0,65, 0,97)

Рисунок 3: Выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии PD-L1: пороговое значение 5% (CA209067)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
210	113	87	78	71	64	60	56	54	52	50	49	45	43	39	22	0	-
Ниволумаб																	
208	91	73	66	60	51	49	46	42	40	38	33	31	29	27	12	0	-
Ипилимумаб																	
202	45	26	19	18	16	14	13	11	10	7	6	5	4	4	3	0	-

- - -*- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 127/210), медиана и 95% ДИ: 11,17 (7,98, 17,51)

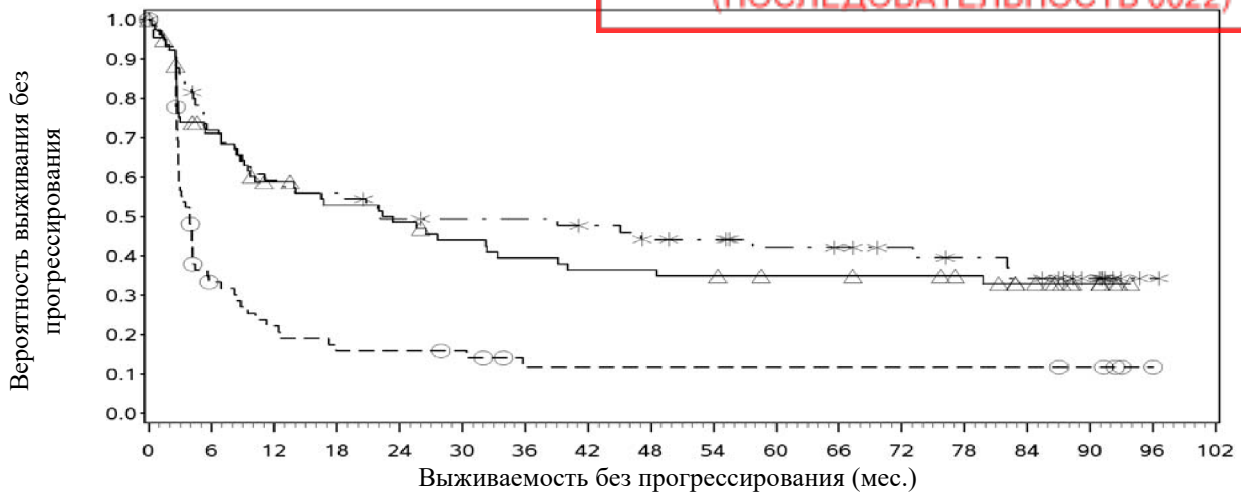
—△—— Ниволумаб (события: 139/208), медиана и 95% ДИ: 5,39 (2,96, 7,13)

- - -○- - - Ипилимумаб (события: 171/202), медиана и 95% ДИ: 2,79 (2,76, 3,02)

Ниволумаб+ипилимумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,42 (0,33, 0,53)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,54 (0,43, 0,68)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,77 (0,61, 0,98)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Экспрессия PD-L1 ≥ 5%



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
68	45	37	35	30	29	29	27	24	23	20	19	17	15	13	8	1	-
Ниволумаб																	
80	52	41	36	33	29	26	24	24	23	21	21	20	18	14	7	0	-
Ипилимумаб																	
75	21	14	10	10	9	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	1	-

- - -✳- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 36/68), медиана и 95% ДИ: 22,11 (9,72, 82,07)
—△—— Ниволумаб (события: 48/80), медиана и 95% ДИ: 22,34 (9,46, 39,13)
- - -○- - - Ипилимумаб (события: 60/75), медиана и 95% ДИ: 3,94 (2,79, 4,21)

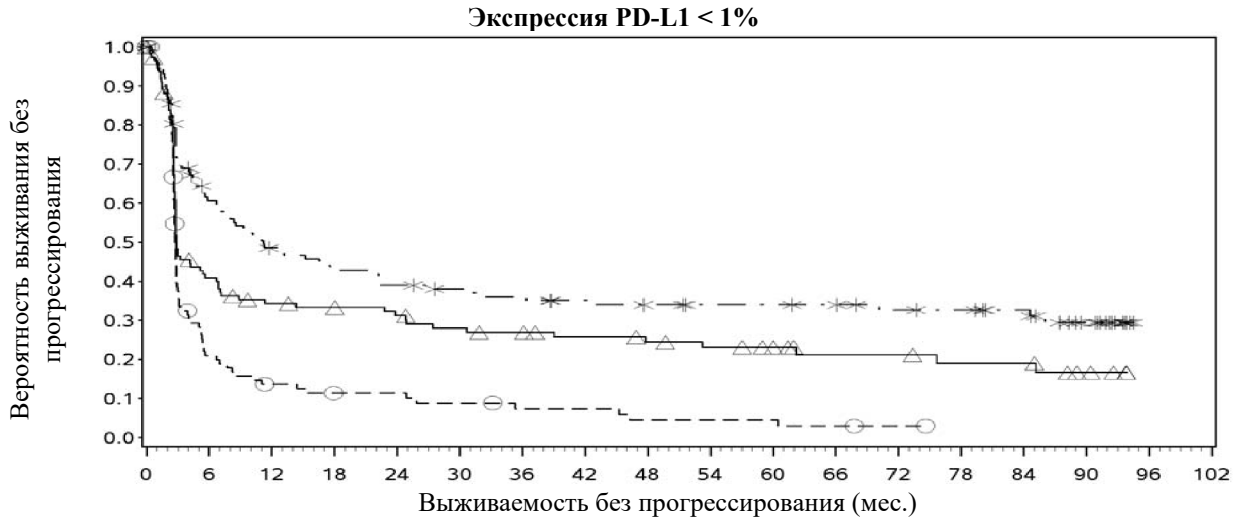
Ниволумаб+ипилимумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,38 (0,25, 0,58)

Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,43 (0,29, 0,64)

Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,89 (0,58, 1,35)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 4: Выживаемость без прогрессирования по статусу экспрессии PD-L1: пороговое значение 1% (CA209067)



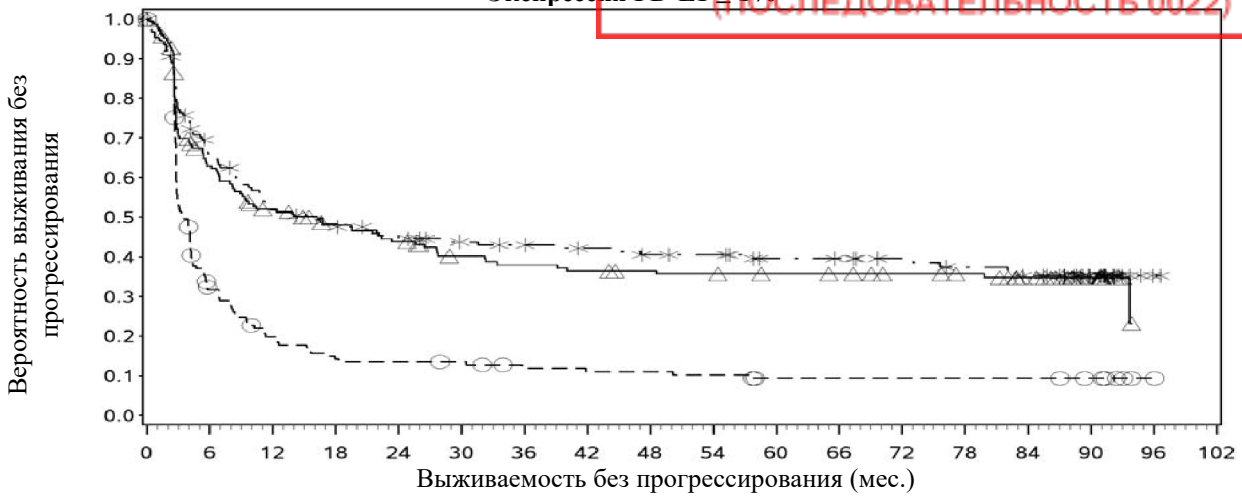
Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
123	65	51	46	41	38	36	33	31	29	29	28	25	24	21	13	0	-
Ниволумаб																	
117	44	35	33	30	26	24	21	19	17	15	11	11	9	9	5	0	-
Ипилимумаб																	
113	20	12	9	9	7	5	5	3	3	3	2	1	0	0	0	0	-

- - -✳- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 76/123), медиана и 95% ДИ: 11,17 (6,93, 22,18)
—△—— Ниволумаб (события: 85/117), медиана и 95% ДИ: 2,83 (2,76, 5,62)
- - -○- - - Ипилимумаб (события: 94/113), медиана и 95% ДИ: 2,73 (2,66, 2,83)
Ниволумаб+ипилимумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,39 (0,28, 0,53)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,59 (0,44, 0,79)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,66 (0,48, 0,90)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Экспрессия PD-L1 ≥ 1%



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
155	93	73	67	60	55	53	50	47	46	41	40	37	34	31	17	1	-
Ниволумаб																	
171	99	79	69	63	54	51	49	47	46	44	43	40	38	32	14	0	-
Ипилимумаб																	
164	46	28	20	19	18	14	13	13	12	9	9	9	9	9	7	1	-

- - -✳- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 90/155), медиана и 95% ДИ: 16,13 (8,90, 45,08)
—△—— Ниволумаб (события: 102/171), медиана и 95% ДИ: 16,20 (8,11, 27,60)
- - -○- - - Ипилимумаб (события: 137/164), медиана и 95% ДИ: 3,48 (2,83, 4,17)
Ниволумаб+ипилимумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,42 (0,32, 0,55)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,45 (0,35, 0,59)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - отношение рисков и 95% ДИ: 0,92 (0,69, 1,22)

Окончательный (первичный) анализ ОВ проводили после того, как все пациенты завершили минимальный период последующего наблюдения в 28 месяцев. Через 28 месяцев медиана ОВ не была достигнута в группе ниволумаба по сравнению с 19,98 месяцев в группе ипилимумаба (ОР 0,63; 98% ДИ 0,48–0,81; p < 0,0001). Медиана ОВ не была достигнута в группе ниволумаба в комбинации с ипилимумабом по сравнению с группой ипилимумаба (ОР = 0,55, 98% ДИ: 0,42, 0,72, p-значение < 0,0001).

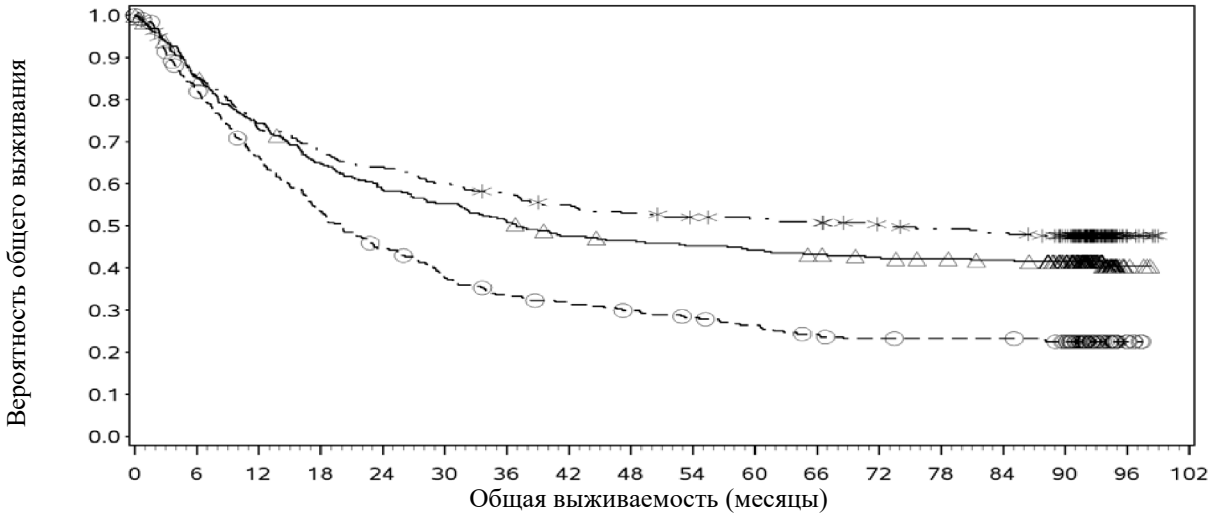
Дополнительный описательный анализ ОВ при минимальном периоде последующего наблюдения 90 месяцев подтвердил данные исходного первичного анализа. Результаты ОВ из этого анализа периода последующего наблюдения показаны на рисунке 5 (все рандомизированные пациенты), рисунках 6 и 7 (при пороговом значении экспрессии PD-L1 5% и 1%).

Анализ ОВ не был скорректирован с учетом последующих методов лечения. Последующую системную терапию получили 36,0%, 49,1% и 66,3% пациентов в группах комбинированного

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 2022)

лечения, монотерапии ниволумабом и ипилимумабом соответственно. Последующую иммунотерапию (антитела к PD-1, CTLA-4 или другую) получили 19,1%, 34,2% и 48,3% пациентов в группах комбинированного лечения, монотерапии ниволумабом и ипилимумабом соответственно.

Рисунок 5: Общая выживаемость (CA209067) - минимальный период последующего наблюдения 90 месяцев



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
314	265	227	210	199	187	179	169	163	158	156	153	147	144	141	129	7	-
Ниволумаб																	
316	266	231	201	181	171	158	145	141	137	134	130	126	123	120	107	4	-
Ипилимумаб																	
315	253	203	163	135	113	100	94	87	81	75	68	64	63	63	57	5	-

---*--- Ниволумаб + ипилимумаб (события: 162/314), медиана и 95% ДИ: 72,08 (38,18, Н/П)
Показатель ОВ и ДИ 95% через 12 месяцев: 73% (68, 78), 24 мес.: 64% (59, 69), 36 мес.: 58% (52, 63), 60 мес.: 52% (46, 57), 90 мес.: 48% (42, 53)

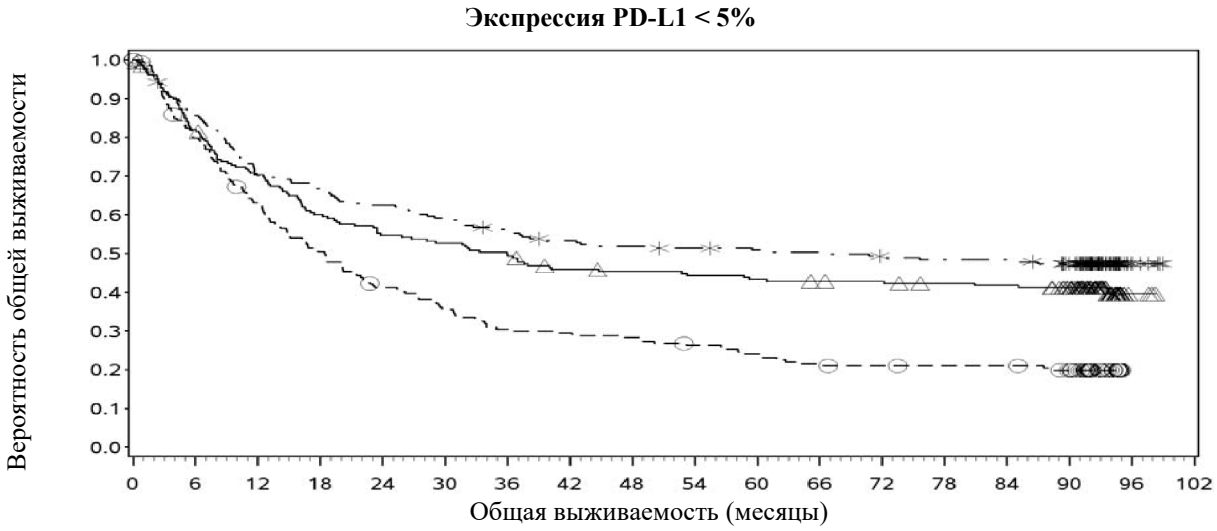
—△—— Ниволумаб (события: 182/316), медиана и 95% ДИ: 36,93 месяцев (28,25, 58,71)
Показатель ОВ и ДИ 95% через 12 месяцев: 74% (69, 79), 24 мес.: 59% (53, 64), 36 мес.: 52% (46, 57), 60 мес.: 44% (39, 50), 90 мес.: 42% (36, 47)

---○--- Ипилимумаб (события: 235/315), медиана и 95% ДИ: 19,94 месяцев (16,85, 24,61)
Показатель ОВ и ДИ 95% через 12 месяцев: 67% (61, 72), 24 мес.: 45% (39, 50), 36 мес.: 34% (29, 39), 60 мес.: 26% (22, 31), 90 мес.: 22% (18, 27)

Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,53 (0,44, 0,65)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,63 (0,52, 0,77)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - ОР (95% ДИ): 0,84 (0,68, 1,04)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 6: Общая выживаемость по статусу экспрессии PD-L1: пороговое значение 5% (CA209067) - минимальный период последующего наблюдения 90 месяцев



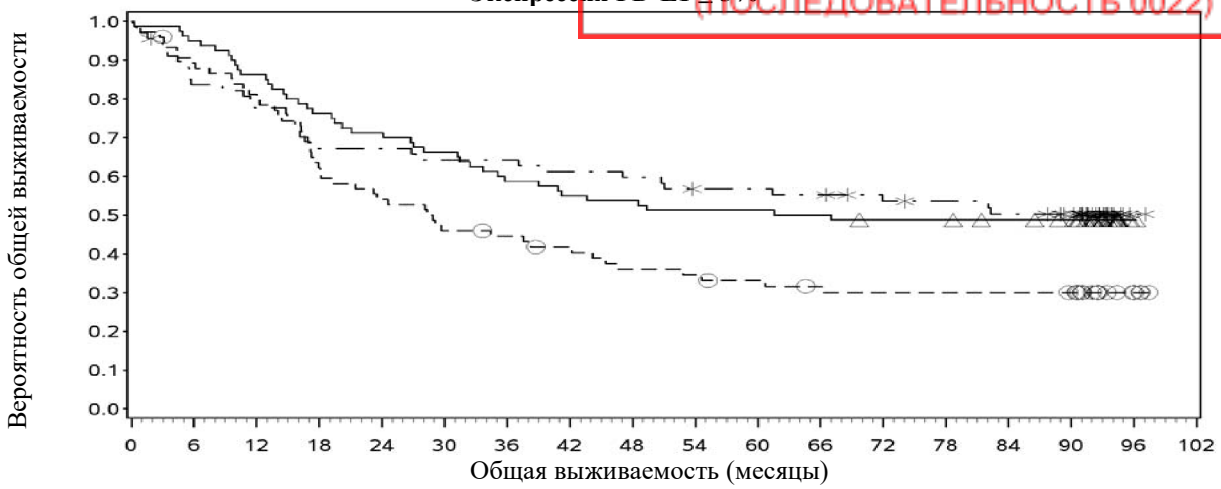
Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
210	178	146	139	130	123	116	109	106	104	102	100	98	96	96	88	6	-
Ниволумаб																	
208	169	144	123	112	108	102	92	90	88	86	84	83	80	79	70	3	-
Ипилимумаб																	
202	158	124	99	80	69	59	57	55	50	46	41	39	38	38	33	0	-

- - -✳- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 109/210), медиана и 95% ДИ: 65,94 (32,72, Н/П)
—△—— Ниволумаб (события: 121/208), медиана и 95% ДИ: 35,94 месяцев (23,06, 60,91)
- - -○- - - Ипилимумаб (события: 157/202), медиана и 95% ДИ: 18,40 месяцев (13,70, 22,51)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,51 (0,40, 0,66)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,62 (0,49, 0,79)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - ОР (95% ДИ): 0,83 (0,64, 1,07)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Экспрессия PD-L1 ≥ 5%



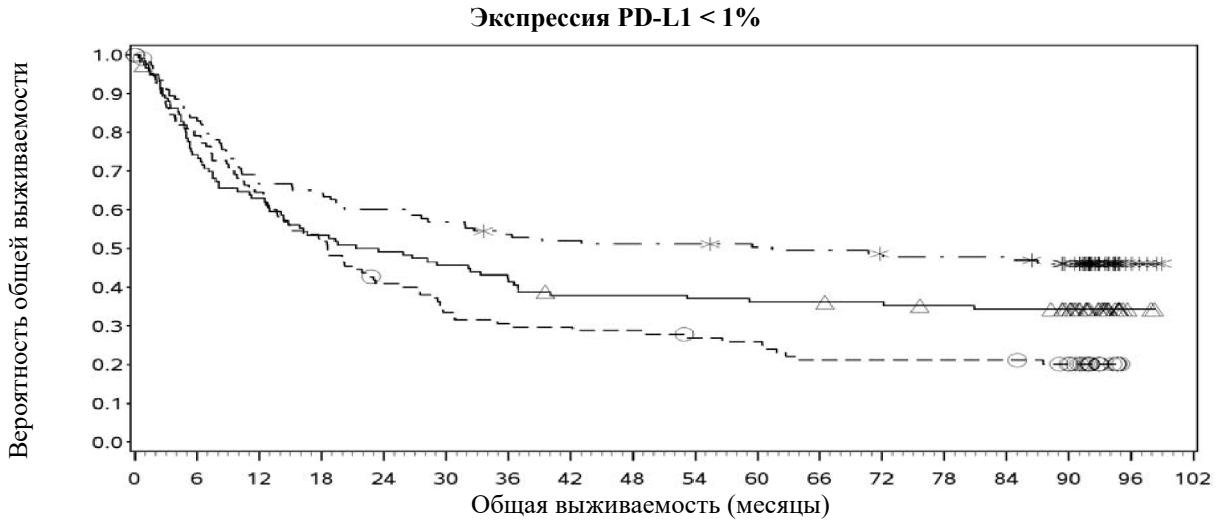
Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
68	56	52	45	45	43	43	41	40	37	37	36	33	32	30	27	1	-
Ниволумаб																	
80	76	69	61	57	53	47	44	43	41	41	40	38	38	36	33	1	-
Ипилимумаб																	
75	66	60	46	40	34	32	29	25	24	22	20	19	19	19	18	4	-

- - -✳- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 33/68), медиана и 95% ДИ: НД (39,06 – НД)
—△—— Ниволумаб (события: 41/80), медиана и 95% ДИ: 64,28 месяцев (33,64, Н/П)
- - -○- - - Ипилимумаб (события: 51/75), медиана и 95% ДИ: 28,88 месяцев (18,10, 44,16)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,61 (0,39, 0,94)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,61 (0,41, 0,93)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - ОР (95% ДИ): 0,99 (0,63, 1,57)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 2022)

Рисунок 7: Общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1: пороговое значение 1% (CA209067) - минимальный период последующего наблюдения 90 месяцев



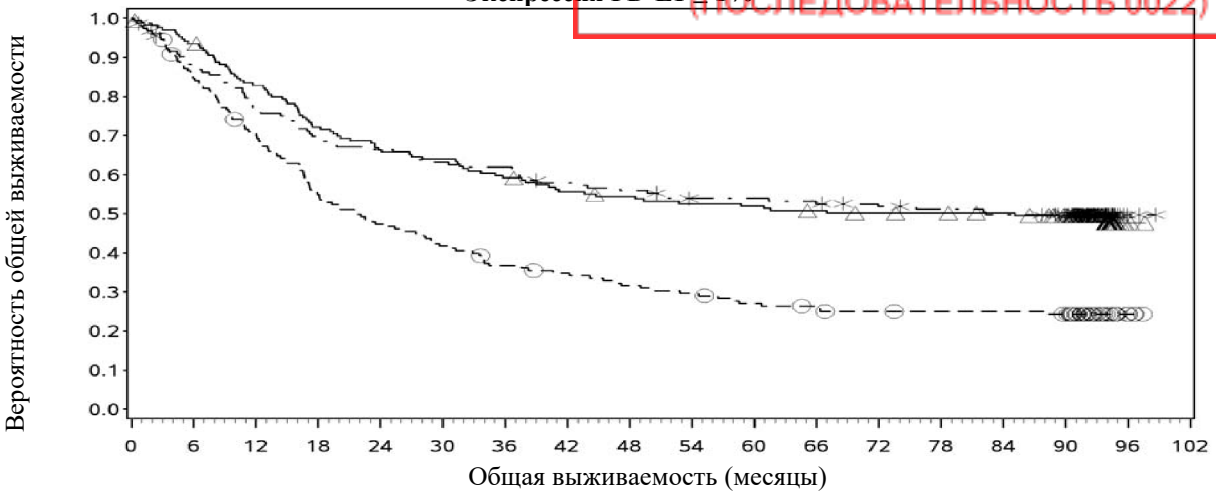
Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
123	102	82	79	74	70	65	63	62	62	62	60	59	57	56	50	5	-
Ниволумаб																	
117	86	73	62	57	53	49	43	43	42	41	41	40	38	37	33	2	-
Ипилимумаб																	
113	87	71	57	44	36	33	32	31	28	27	22	22	22	22	18	0	-

---*--- Ниволумаб + ипилимумаб (события: 66/123), медиана и 95% ДИ: 61,44 (26,45, Н/П)
—△—— Ниволумаб (события: 76/117), медиана и 95% ДИ: 23,46 месяцев (13,01, 36,53)
---O--- Ипилимумаб (события: 87/113), медиана и 95% ДИ: 18,56 месяцев (13,67, 23,20)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,55 (0,40, 0,76)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,77 (0,57, 1,05)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - ОР (95% ДИ): 0,71 (0,51, 0,99)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Экспрессия PD-L1 ≥ 1%



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб																	
155	132	116	105	101	96	94	87	84	79	79	77	74	72	70	65	2	-
Ниволумаб																	
171	159	140	122	112	108	100	93	90	87	86	83	81	80	78	70	2	-
Ипилимумаб																	
164	137	113	88	76	67	58	54	49	46	41	39	36	35	35	33	4	-

- - -✳- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 76/155), медиана и 95% ДИ: 82,30 (39,06, Н/П)
—△—— Ниволумаб (события: 86/171), медиана и 95% ДИ: 85,09 месяцев (39,00, Н/П)
- - -○- - - Ипилимумаб (события: 121/164), медиана и 95% ДИ: 21,49 месяцев (16,85, 29,08)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,52 (0,39, 0,70)
Ниволумаб в сравнении с ипилимумабом - ОР (95% ДИ): 0,52 (0,39, 0,69)
Ниволумаб+ипилимумаб по сравнению с ниволумабом - ОР (95% ДИ): 1,01 (0,74, 1,37)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Минимальный период последующего наблюдения для анализа ЧОО составил 90 месяцев. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14: Объективный ответ (CA209067)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 314)	**ниволумаб (n = 316)**	**ипилимумаб (n = 315)**
Объективный ответ	183 (58%)	142 (45%)	60 (19%)
(95% ДИ)	(52,6, 63,8)	(39,4, 50,6)	(14,9, 23,8)
Отношение шансов (по сравнению с ипилимумабом)	6,35	3,5	
(95% ДИ)	(4,38, 9,22)	(2,49, 5,16)	
Полный ответ (ПО)	71(23%)	59 (19%)	19 (6%)
Частичный ответ (ЧО)	112 (36%)	83 (26%)	41 (13%)
Стабильное заболевание (СЗ)	38 (12%)	29 (9%)	69 (22%)
Продолжительность ответа			
Медиана (диапазон), мес.	Н/П (69,1–Н/П)	90,8 (45,7–Н/П)	19,3 (8,8-47,4)
Доля с продолжительностью ≥ 12 мес.	68%	73%	44%
Доля с продолжительностью ≥ 24 мес.	58%	63%	30%
ЧОО (95% ДИ) в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли			
< 5%	56% (48,7, 62,5) n=210	43% (36, 49,8) n=208	18% (12,8, 23,8) n=202
≥ 5%	72% (59,9, 82,3) n = 68	59% (47,2, 69,6) n = 80	21% (12,7, 32,3) n = 75
< 1%	54% (44,4, 62,7) n = 123	36% (27,2, 45,3) n = 117	18% (11,2, 26,0) n = 113
≥ 1%	65% (56,4, 72) n = 155	55% (47,2, 62,6) n = 171	20% (13,7, 26,4) n = 164

В обеих группах, получавших ниволумаб, отмечена значимая польза по ВБП и ОВ и более высокая ЧОО по сравнению с монотерапией ипилимумабом. Наблюдаемые результаты ВБП через 18 месяцев наблюдения и результаты ЧОО и ОВ через 28 месяцев последующего наблюдения были последовательно продемонстрированы в подгруппах пациентов по исходной оценке общего состояния по шкале ECOG, статусу мутации BRAF, стадии M, возрасту, наличию метастазов в мозг в анамнезе и исходному уровню ЛДГ. Это наблюдение поддерживалось результатами ОВ с минимальным периодом последующего наблюдения 90 месяцев.

Среди 131 пациента, которые прекратили прием комбинации из-за нежелательной реакции после 28 месяцев наблюдения, ЧОО составила 71% (93/131), при этом 20% (26/131) достигли полного ответа, а медиана ОВ не была достигнута.

В обеих группах, получавших ниволумаб, наблюдалась более высокая частота объективного ответа, чем в группе ипилимумаба, независимо от уровней экспрессии PD-L1. ЧОО была выше для комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с монотерапией ниволумабом по уровням экспрессии PD-L1 опухоли (таблица 8) после 90 месяцев

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

последующего наблюдения, при этом наилучший общий полный ответ коррелировал с улучшенной выживаемостью.

После 90 месяцев наблюдения медианная продолжительность ответа у пациентов с уровнем экспрессии PD-L1 опухоли ≥ 5% составила 78,19 месяца (диапазон: 18,07–НД) в группе комбинированного лечения, 77,21 месяца (диапазон: 26,25–НД) в группе монотерапии ниволумабом и 31,28 месяца (диапазон: 6,08–Н/П) в группе ипилимумаба. При экспрессии PD-L1 в опухоли < 5% медиана продолжительности ответа не была достигнута (диапазон: 61,93–Н/П) в группе комбинированной терапии и 90,84 месяца (диапазон: 50,43–НД) в группе монотерапии ниволумабом и 19,25 месяца (диапазон: 5,32–47,44) в группе монотерапии ипилимумабом.

При анализе конечных точек (ответ опухоли, ВБП, ОВ) надёжное пороговое значение экспрессии PD-L1 установить не удалось. Результаты поискового множественного анализа показали характеристики пациентов и опухолей (общее состояние по шкале ECOG, стадия M, исходный уровень ЛДГ, статус мутации в гене BRAF, статус экспрессии PD-L1 и пол), которые могут способствовать выживаемости.

Эффективность по статусу мутации в гене BRAF:

После 90 месяцев последующего наблюдения у пациентов с мутацией в гене BRAF[V600] и без активирующих мутаций в гене BRAF, рандомизированных в группу ниволумаба в комбинации с ипилимумабом, медиана ВБП составила 16,76 месяцев (95% ДИ: 8,28, 32,0) и 11,7 месяца (95% ДИ: 7,0, 19,32), а в группе монотерапии ниволумабом медиана ВБП составила 5,62 месяца (95% ДИ: 2,79, 9,46) и 8,18 месяца (95% ДИ: 5,13, 19,55) соответственно. У пациентов с мутацией в гене BRAF[V600] и без активирующих мутаций в гене BRAF, рандомизированных в группу монотерапии ипилимумабом, медиана ВБП составила 3,09 месяцев (95% ДИ: 2,79, 5,19) и 2,83 месяца (95% ДИ: 2,76, 3,06) соответственно.

После 90 месяцев последующего наблюдения у пациентов с мутацией в гене BRAF[V600] и без активирующих мутаций в гене BRAF, рандомизированных в группу ниволумаба в комбинации с ипилимумабом, ЧОО составила 67,0% (95% ДИ: 57,0, 75,9; n = 103) и 54,0% (95% ДИ: 47,1, 60,9; n = 211), а в группе монотерапии ниволумабом ЧОО составила 37,87% (95% ДИ: 28,2, 48,1; n = 98) и 48,2% (95% ДИ: 41,4, 55,0; n = 218), соответственно. У пациентов с мутацией в гене BRAF[V600] и без активирующих мутаций в гене BRAF, рандомизированных в группу монотерапии ипилимумабом, ЧОО составила 23,0% (95% ДИ:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

15,2, 32,5; n = 100) и 17,2% (95% ДИ: 12,4, 22,9; n = 215).

Через 90 месяцев последующего наблюдения у пациентов с мутацией в гене BRAF [V600] медиана ОВ не была достигнута в группе комбинированной терапии и составила 45,5 месяцев в группе монотерапии ниволумабом. Медиана ОВ для пациентов с мутацией в гене BRAF [V600] в группе монотерапии ипилимумабом составила 24,6 месяца. У пациентов без активирующих мутаций в гене BRAF медиана ОВ составляла 39,06 месяца в группе комбинированной терапии, 34,37 месяца в группе монотерапии ниволумабом и 18,5 месяца в группе монотерапии ипилимумабом. ОР для ОВ при применении ниволумаба в комбинации с ипилимумабом по сравнению с монотерапией ниволумабом составил 0,66 (95% ДИ: 0,44, 0,98) для пациентов с мутацией в гене BRAF [V600] и 0,95 (95% ДИ: 0,74, 1,22) для пациентов с отсутствием активирующей мутации в гене BRAF.

Рандомизированное исследование фазы 2 комбинации ниволумаба с ипилимумабом против ипилимумаба (CA209069)

Исследование CA209069 было рандомизированным двойным слепым исследованием фазы 2, в котором сравнивалась комбинированная терапия ниволумаба и ипилимумаба с монотерапией ипилимумабом у 142 пациентов с распространенной (нерезектабельной или метастатической) меланомой с критериями включения, аналогичными исследованию CA209067 и первичному анализу у пациентов с меланомой с отсутствием активирующей мутации в гене BRAF (77% пациентов). По оценке исследователя ЧОО составила 61% (95% ДИ: 48,9, 72,4) в группе комбинированного лечения (n = 72) и 11% (95% ДИ: 3,0, 25,4) в группе ипилимумаба (n = 37). Расчетные показатели ОВ за 2 и 3 года составили 68% (95% ДИ: 56, 78) и 61% (95% ДИ: 49, 71) соответственно в группе комбинированного лечения (n = 73) и 53% (95% ДИ: 36, 68) и 44% (95% ДИ: 28, 60) соответственно в группе ипилимумаба (n = 37).

Адъювантная терапия меланомы

Рандомизированное исследование 3 фазы по сравнению ниволумаба с плацебо (CA20976K)

Безопасность и эффективность монотерапии ниволумабом 480 мг у пациентов с полностью резецированной меланомой оценивали в рандомизированном, двойном слепом исследовании 3 фазы (CA20976K). В исследование включали пациентов с оценкой общего состояния по шкале ECOG 0 или 1, с полностью резецированной хирургическим путем гистологически подтвержденной меланомой стадии IIB или IIC по классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC) 8-го издания. Для включения в исследование за 12

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

недель до рандомизации требовалась полная резекция первичной меланомы с отрицательными краями и отрицательная биопсия сторожевого лимфатического узла. Пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Из исследования исключали пациентов с меланомой глаза/радужки или слизистых оболочек, активными аутоиммунными заболеваниями, любыми заболеваниями, требующими системной терапии глюкокортикоидами (в дозе, эквивалентной преднизолону >10 мг/сут) или иной иммуносупрессивной терапии, а также пациентов, получавших ранее терапию по поводу меланомы, за исключением хирургического вмешательства.

В общей сложности 790 пациентов были рандомизированы (2:1) в группу ниволумаба (n = 526) 480 мг в/в в течение 30 минут каждые 4 недели или плацебо (n = 264), лечение продолжали в течение 1 года или до рецидива заболевания/возникновения неприемлемой токсичности. Рандомизация была стратифицирована по стадии T в соответствии с 8-м изданием классификации AJCC (T3b по сравнению с T4a по сравнению с T4b). Оценку опухоли проводили каждые 26 недель на 1-3 году, а затем каждые 52 недели на 3-5 годах. Первичным показателем эффективности была безрецидивная выживаемость (БРВ). БРВ по оценке исследователя определялась как время между датой рандомизации и датой первого рецидива (локального, регионарного или отдаленного метастазирования), новой первичной меланомой или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступило раньше. Вторичные конечные точки включали ОВ и выживаемость без отдаленных метастазов (ВБОМ).

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 62 года (диапазон: 19-92), 61% были мужчинами, 98% - европеоидной расы. Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (94%) или 1 (6%). Стадия меланомы IIB была зарегистрирована у 60% пациентов, IIC – у 40%.

При первичном заранее запланированном анализе (минимальный период наблюдения 7,8 месяца) было продемонстрировано статистически значимое улучшение БРВ при применении ниволумаба по сравнению с плацебо с ОР 0,42 (95% ДИ: 0,30, 0,59; p < 0,0001). При обновленном описательном анализе БРВ (минимальный период наблюдения 15,6 месяца) ниволумаб продолжал демонстрировать улучшение БРВ с ОР 0,53 (95% ДИ: 0,40, 0,71). Данные по ОВ были неполными. Результаты анализов с минимальным периодом наблюдения 15,6 месяца обобщены в таблице 15 и на рисунке 8.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

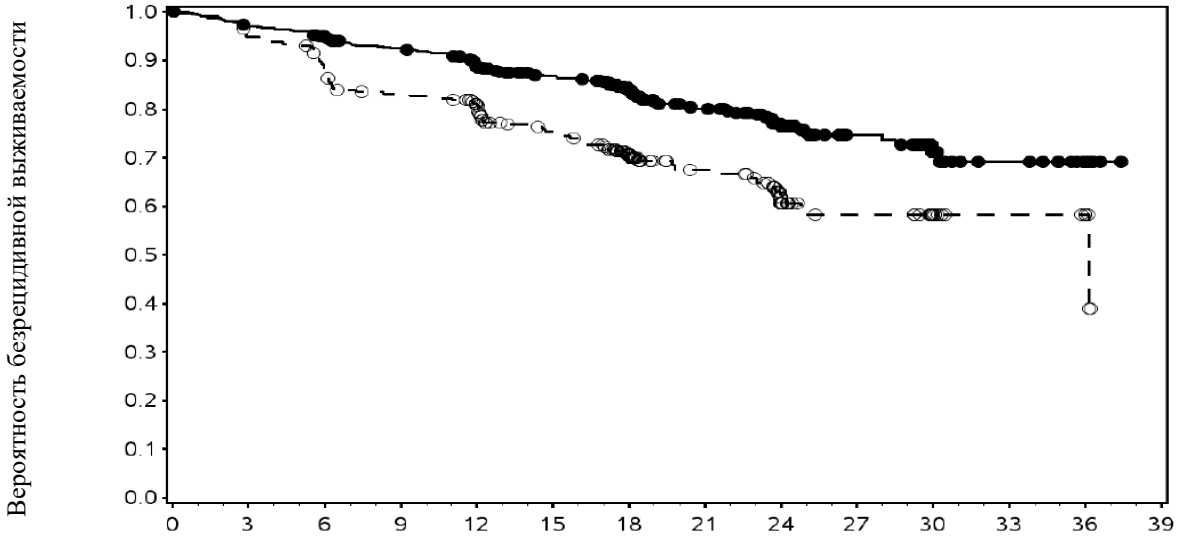
Таблица 15: Результаты оценки эффективности (CA20976K)

	ниволумаб (n = 526)		плацебо (n = 264)
Безрецидивная выживаемость при минимальном последующем наблюдении 15,6 месяца			
Безрецидивная выживаемость			
События	102 (19,4%)		84 (31,8%)
Отношение рисков[a]		0,53	
95% ДИ		(0,40, 0,71)	
Медиана (95% ДИ), месяцев	НД		36.14 (24.77, НД)
Показатель (95% ДИ) через 12 месяцев[b]	88,8 (85,6, 91,2)		81,1 (75,7, 85,4)
Показатель (95% ДИ) через 18 мес[b]	83,9 (80,3, 86,9)		70,7 (64,5, 76,1)

[a] На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.
[b] На основе оценок, полученных методом Каплана–Мейера.

Преимущество по БРВ было сопоставимым во всех ключевых подгруппах, включая стадию заболевания, Т-категорию и возраст.

Рисунок 8: Безрецидивная выживаемость (CA20976K)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб													
526	492	474	456	422	386	291	210	122	74	40	22	13	0
Плацебо													
264	244	224	208	193	165	120	77	44	25	12	7	4	0

—●— Ниволумаб (события 102/526), медиана и 95% ДИ: НД
- - -○- - - Плацебо (события: 84/264), медиана и 95% ДИ: 36,14 (24,77, НД)
Ниволумаб по сравнению с плацебо, ОР (95% ДИ): 0,53 (0,40, 0,71)
На дату окончания сбора данных 21 февраля 2023 г., минимальный период наблюдения 15,6 месяца

Данные по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли были доступны для 302/790 (38,2%) рандомизированных пациентов (36,3% и 42,0% в группах ниволумаба и плацебо, соответственно), поскольку экспрессия PD-L1 не была стратификационным фактором рандомизации. Поисковые анализы зависимости БРВ от экспрессии PD-L1 показали, что ОР для ниволумаба по сравнению с плацебо составило 0,43 (95% ДИ: 0,22, 0,84) у пациентов (N

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

= 167) с экспрессией PD-L1 ≥ 1%, 0,82 (95% ДИ: 0,44, 1,54) у пациентов (N = 135) с экспрессией PD-L1 < 1% и 0,50 (95% ДИ: 0,34, 0,73) у пациентов (N = 488) с неопределенной/не указанной/не поддающейся оценке экспрессией PD-L1.

Лекарственная форма для внутривенного введения

Рандомизированное исследование фазы 3 ниволумаба в сравнении с ипилимумабом в дозе 10 мг/кг (CA209238)

Безопасность и эффективность ниволумаба в дозе 3 мг/кг в качестве монотерапии для лечения пациентов, перенесших полную резекцию меланомы, оценивали в рандомизированном двойном слепом исследовании фазы 3 (CA209238). В исследование были включены взрослые пациенты, у которых оценка общего состояния по шкале ECOG составляла 0 или 1, с гистологически подтвержденной меланомой, полностью хирургически иссеченной, стадии IIIB/IIIC или стадии IV по классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC), 7-е издание. Согласно 8-му изданию AJCC, эти критерии соответствуют пациентам с поражением лимфатических узлов или метастазами. Пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Пациенты с предыдущим аутоиммунным заболеванием и любым заболеванием, требующим системного лечения либо кортикостероидами (≥ 10 мг в сутки преднизолона или аналога), либо другими иммуносупрессивными препаратами, а также пациенты, получавшие предшествующую терапию меланомы (за исключением пациентов, перенесших хирургическое вмешательство, адъювантной лучевой терапией после нейрохирургической резекции поражений центральной нервной системы и предшествующим адъювантным лечением интерфероном, завершенным ≥ 6 месяцев до рандомизации), предшествующей терапией антителами к PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 или CTLA-4 (включая ипилимумаб или любое другое антитело или лекарственное средство, специфически нацеленное на костимуляцию Т-клеток или пути контрольной точки), были исключены из исследования.

В общей сложности 906 пациентов были рандомизированы на получение либо ниволумаба в дозе 3 мг/кг (n = 453) каждые 2 недели, либо ипилимумаба в дозе 10 мг/кг (n = 453) каждые 3 недели в течение 4 доз, а затем каждые 12 недель, начиная с недели 24, до 1 года. Рандомизация была стратифицирована по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли (≥ 5% по сравнению с < 5%/неопределенной экспрессией) и стадии заболевания в соответствии с системой стадирования AJCC. Оценку опухоли проводили каждые 12 недель в течение первых двух лет, а затем каждые 6 месяцев после этого. Первичной конечной точкой являлась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 002)

безрецидивная выживаемость (БРВ). БРВ по оценке исследователя определялась как время между датой рандомизации и датой первого рецидива (локальное, регионарное или отдаленного метастазирования), новой первичной меланомы или смерти по любой причине, в зависимости от того, что наступило раньше.

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 55 лет (диапазон: 18-86), 58% составляли мужчины, 95% были европеоидной расы. Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (90%) или 1 (10%). У большинства пациентов было заболевание III стадии по критериям AJCC (81%), а у 19% IV стадии. У сорока восьми процентов пациентов были макроскопические изменения лимфатических узлов, а у 32% изъязвление опухоли. У сорока двух процентов пациентов был положительный статус мутации в гене BRAF V600, у 45% активирующая мутация в гене BRAF отсутствовала, а у 13% статус был неизвестен. Что касается экспрессии PD-L1 в опухоли, у 34% пациентов экспрессия PD-L1 составляла ≥ 5%, а у 62% < 5%, как определено анализом клинического исследования. Пациенты с поддающейся количественной оценке экспрессией PD-L1 в опухоли были равномерно распределены по группам лечения. Экспрессию PD-L1 в опухоли определяли с помощью ИГХ анализа PD-L1 28-8 pharmDx.

При первичном предварительно запланированном промежуточном анализе (минимальное последующее наблюдение 18 месяцев) наблюдалось статистически значимое улучшение БРВ при применении ниволумаба по сравнению с ипилимумабом с ОР 0,65 (97,56% ДИ: 0,51, 0,83; стратифицированное логранговое значение p < 0,0001). При обновленном описательном анализе БРВ с минимальным последующим наблюдением в течение 24 месяцев было подтверждено улучшение БРВ с ОР 0,66 (95% ДИ: 0,54, 0,81; p<0,0001), а ОВ не была достигнута. Результаты оценки эффективности с минимальным периодом последующего наблюдения 36 месяцев (предварительно запланированный окончательный анализ БРВ) и 48 месяцев (предварительно запланированный анализ ОВ) показаны в таблице 16 и на рисунках 9 и 10 (популяция всех рандомизированных пациентов).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 16: Результаты оценки эффективности (CA209238)

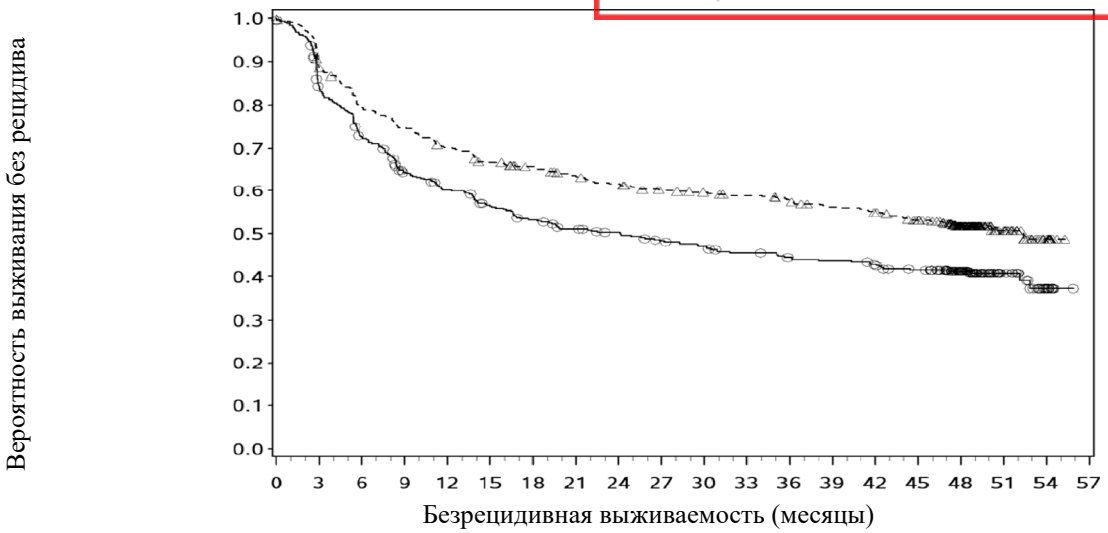
	ниволумаб (n = 453)		ипилимумаб 10 мг/кг (n = 453)
Окончательный предварительно определенный анализ Выживаемость без рецидивов с минимальным последующим наблюдением 36 месяцев			
События	188 (41,5%)		239 (52,8%)
Отношение рисков[a]		0,68	
95% ДИ		(0,56, 0,82)	
p-значение		p<0,0001	
Медиана (95% ДИ), мес.	НД (38,67; НД)		24,87 (16,62, 35,12)
Безрецидивная выживаемость с минимальным последующим наблюдением 48 месяцев			
События	212 (46,8%)		253 (55,8%)
Отношение рисков[a]		0,71	
95% ДИ		(0,60, 0,86)	
Медиана (95% ДИ), месяцев	52,37 (42,51, НД)		24,08 (16,56, 35,09)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	70,4 (65,9, 74,4)		60,0 (55,2, 64,5)
Показатель (95% ДИ) через 18 мес.	65,8 (61,2, 70,0)		53,0 (48,1, 57,6)
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	62,6 (57,9, 67,0)		50,2 (45,3, 54,8)
Показатель (95% ДИ) через 36 мес.	57,6 (52,8, 62,1)		44,4 (39,6, 49,1)
Показатель (95% ДИ) через 48 мес.	51,7 (46,8, 56,3)		41,2 (36,4, 45,9)
Окончательный предварительно определенный анализ Общая выживаемость с минимальным последующим наблюдением 48 месяцев			
События	100 (22,1%)		111 (24,5%)
Отношение рисков[a]		0,87	
95,03% ДИ		(0,66, 1,14)	
p-значение		0,3148	
Медиана (95% ДИ), месяцев	не достигнута		не достигнута
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	96,2 (93,9, 97,6)		95,3 (92,8, 96,9)
Показатель (95% ДИ) через 18 мес.	91,9 (88,9, 94,1)		91,8 (88,8, 94,0)
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	88,0 (84,6, 90,7)		87,8 (84,4, 90,6)
Показатель (95% ДИ) через 36 мес.	81,7 (77,8, 85,1)		81,6 (77,6, 85,0)
Показатель (95% ДИ) через 48 мес.	77,9 (73,7, 81,5)		76,6 (72,2, 80,3)

[a] Получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков.

При минимальном последующем наблюдении в течение 36 месяцев исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение БРВ у пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба, по сравнению с группой ипилимумаба 10 мг/кг. Польза с точки зрения БРВ была последовательно продемонстрирована во всех подгруппах, включая подгруппы по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли, статусу мутации в гене BRAF и стадии заболевания. При минимальном периоде последующего наблюдения 48 месяцев исследование продолжало демонстрировать улучшение БРВ в группе ниволумаба по сравнению с группой ипилимумаба (см. рисунок 9). Польза по БРВ оставалась устойчивой во всех подгруппах.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 9: Безрецидивная выживаемость (CA209238)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб

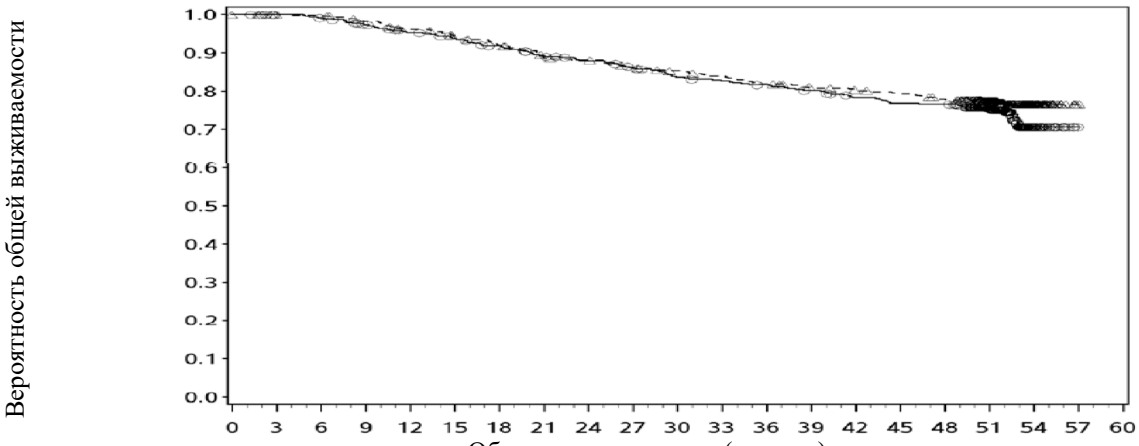
453 395 354 332 311 293 283 271 262 250 245 240 233 224 218 206 147 37 11 0

Ипилимумаб

453 366 316 273 253 234 220 208 201 191 185 177 171 168 163 154 113 32 10 0

- - -△- - - Ниволумаб —○—— Ипилимумаб

Рисунок 10: Общая выживаемость (CA209238)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб

453 450 447 438 427 416 405 388 383 373 366 359 350 341 337 332 324 237 45 1 0

Ипилимумаб

453 447 442 430 416 407 395 382 373 363 350 345 340 333 322 316 315 218 40 0 0

- - -△- - - Ниволумаб —○—— Ипилимумаб

При минимальном последующем наблюдении 48 месяцев медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп (ОР = 0,87, 95,03% ДИ: 0,66, 1,14, p-значение 0,3148) (см. рисунок 10). Данные общей выживаемости могут быть искажены влиянием последующей противоопухолевой терапии. Последующую системную терапию получали 33% и 42%

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

пациентов в группах ниволумаба и ипилимумаба соответственно. Последующую иммунотерапию (включая антитела к PD-1, антитела к CTLA-4 или другую иммунотерапию) получали 23% и 34% пациентов в группах ниволумаба и ипилимумаба, соответственно.

Качество жизни (КЖ) при применении ниволумаба оставалось стабильным и близким к исходным значениям во время лечения. Оно оценивалось по валидированным и надежным шкалам, таким как шкала Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC) QLQ-C30, и индекс полезности для здоровья EQ-5D и визуально-аналоговая шкала (ВАШ).

Немелкоклеточный рак легкого

Лечение НМРЛ после предшествующей химиотерапии

Плоскоклеточный НМРЛ

Рандомизированное исследование фазы 3 в сравнении с доцетакселом (CA209017)

Безопасность и эффективность ниволумаба 3 мг/кг в качестве монотерапии для лечения распространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ оценивали в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA209017).

В исследование были включены пациенты (18 лет и старше), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после одной из предшествующих двухкомпонентных комбинированных схем химиотерапии препаратами платины, и с оценкой общего состояния по шкале ECOG 0 или 1. Пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Из исследования исключались пациенты с активными аутоиммунными заболеваниями, симптоматическими интерстициальными заболеваниями легких или активными метастазами в головной мозг. К участию в исследовании допускались пациенты с леченными метастазами в головной мозг, у которых неврологическое состояние вернулось к исходному уровню не менее чем за 2 недели до включения в исследование, и которые либо не принимали кортикостероиды, либо принимали их в стабильной или снижающейся дозе < 10 мг в сутки аналога преднизолона.

В общей сложности 272 пациентов были рандомизированы на получение ниволумаба в дозе 3 мг/кг (n = 135) внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели или доцетаксела (n = 137) в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели. Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Оценка состояния опухоли согласно критериям RECIST версии 1.1, проводилась через 9 недель после рандомизации и в дальнейшем продолжалась каждые 6 недель. Основным показателем эффективности была

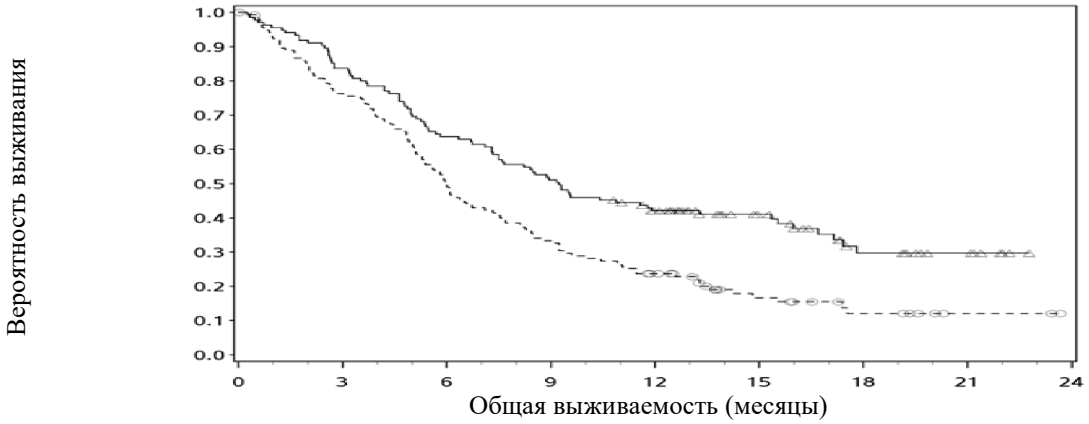
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(РЕПОЗИТОРИЙ ГБОУ ВПО СГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ОВ. Основными вторичными показателями эффективности были оцениваемые исследователями ЧОО и ВБП. Кроме того, улучшение со стороны симптомов и общее состояние здоровья оценивали с помощью индекса средней тяжести симптомов по шкале симптомов рака легкого (LCSS) и визуально-аналоговой шкале EQ-5D (EQ-VAS) соответственно.

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 63 года (диапазон: 39-85), 44% из них были в возрасте ≥ 65 лет, а 11% в возрасте ≥ 75 лет. Большинство пациентов были европейского происхождения (93%) и мужского пола (76%). У 31% пациентов было прогрессирующее заболевание с лучшим ответом на последнюю предшествующую схему лечения, а 45% получали ниволумаб в течение 3 месяцев после завершения последней предшествующей схемы лечения. Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (24%) или 1 (76%).

Кривые выживаемости Каплана–Мейера для общей выживаемости представлены на рисунке 11.

Рисунок 11: График Каплана–Мейера для ОВ (CA209017)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб 3 мг/кг								
135	113	86	69	52	31	15	7	0
Доцетаксел								
137	103	68	45	30	14	7	2	0

—△—— Ниволумаб 3 мг/кг (события: 86/135), медиана и 95% ДИ: 9,23 (7,33, 13,27)
- - -○- - - Доцетаксел (события: 113/137), медиана и 95% ДИ: 6,01 (5,13, 7,33)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 3022)

Наблюдаемое преимущество в отношении ОВ было последовательно продемонстрировано во всех подгруппах пациентов. Преимущество с точки зрения выживаемости наблюдалось независимо от того, были ли опухоли отнесены к PD-L1-отрицательным или PD-L1-положительным (пороговое значение для экспрессии на мембране опухоли 1%, 5% или 10%). Однако роль этого биомаркера (экспрессия PD-L1 в опухоли) не была полностью установлена. При минимальном периоде последующего наблюдения 62,6 месяцев польза с точки зрения ОВ сохраняется во всех подгруппах.

В исследование CA209017 было включено ограниченное число пациентов в возрасте ≥75 лет (11 в группе ниволумаба и 18 в группе доцетаксела). Ниволумаб показал численно меньший эффект в отношении ОВ (ОР 1,85; 95% ДИ: 0,76, 4,51), ВБП (1,76, 95% ДИ: 0,77, 4,05) и ЧОО (9,1% в сравнении с 16,7%). Из-за небольшого объема выборки на основании этих данных нельзя сделать окончательных выводов.

Результаты по эффективности приведены в таблице 17.

Таблица 17: Результаты оценки эффективности (CA209017)

	ниволумаб (n = 135)		**доцетаксел (n = 137)**
Первичный анализ Минимальный период последующего наблюдения: 10,6 мес.			
Общая выживаемость			
НЯ	86 (63,7%)		113 (82,5%)
Отношение рисков		0,59	
96,85% ДИ		(0,43, 0,81)	
p-значение		0,0002	
Медиана (95% ДИ), месяцев	9,23 (7,33, 13,27)		6,01 (5,13, 7,33)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	42,1 (33,7, 50,3)		23,7 (16,9, 31,1)
Подтвержденный объективный ответ	27 (20,0%)		12 (8,8%)
(95% ДИ)	(13,6, 27,7)		(4,6, 14,8)
Отношение шансов (95% ДИ)		2,64 (1,27, 5,49)	
p-значение		0,0083	
Полный ответ (ПО)	1 (0,7%)		0
Частичный ответ (ЧО)	26 (19,3%)		12 (8,8%)
Стабильное заболевание (СЗ)	39 (28,9%)		47 (34,3%)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	Не достигнута (2,9–20,5+)		8,4 (1,4+-15,2+)
Медиана времени до достижения ответа			
Месяцы (диапазон)	2,2 (1,6-11,8)		2,1 (1,8-9,5)
Выживаемость без прогрессирования			
События	105 (77,8%)		122 (89,1%)
Отношение рисков		0,62	
95% ДИ		(0,47, 0,81)	
p-значение		< 0,0004	
Медиана (95% ДИ) (мес.)	3,48 (2,14, 4,86)		2,83 (2,10, 3,52)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	20,8 (14,0, 28,4)		6,4 (2,9, 11,8)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	ниволумаб (n = 135)		доцетаксел (n = 137)
Обновленный анализ			
Минимальный период последующего наблюдения: 24,2 мес.			
Общая выживаемость[11]			
События	110 (81,4%)		128 (93,4%)
Отношение рисков		0,62	
95% ДИ		(0,47, 0,80)	
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	22,9 (16,2, 30,3)		8 (4,3, 13,3)
Подтвержденный объективный ответ	20,0%		8,8%
(95% ДИ)	(13,6, 27,7)		(4,6, 14,8)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	25,2 (2,9-30,4)		8,4 (1,4^{+}-18,0^{+})
Выживаемость без прогрессирования			
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	15,6 (9,7, 22,7)		У всех пациентов наблюдалось прогрессирование, цензурирование или потеря для последующего наблюдения
Обновленный анализ			
Минимальный период последующего наблюдения: 62,6 мес.			
Общая выживаемость[a]			
События	118 (87,4%)		133 (97,1%)
Отношение рисков		0,62	
95% ДИ		(0,48, 0,79)	
Показатель (95% ДИ) через 60 мес.	12,3 (7,4, 18,5)		3,6 (1,4, 7,8)
Подтвержденный объективный ответ	20,0%		8,8%
(95% ДИ)	(13,6, 27,7)		(4,6, 14,8)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	25,2 (2,9-70,6^{+})		7,5 (0,0^{+}-18,0^{+})
Выживаемость без прогрессирования			
Показатель (95% ДИ) через 60 мес.	9,4 (4,8, 15,8)		У всех пациентов наблюдалось прогрессирование, цензурирование или потеря для последующего наблюдения

[a] 6 пациентов (4%), рандомизированных на доцетаксел, в любой момент времени перешли на лечение ниволумабом.
«$^{+}$» обозначает цензурированное наблюдение.

Частота улучшения симптомов, связанных с заболеванием, по шкале LCSS, была одинаковой в группе ниволумаба (18,5%) и в группе доцетаксела (21,2%). Средний показатель EQ-VAS со временем увеличился в обеих группах, что свидетельствует об улучшении общего состояния здоровья пациентов, продолжающих лечение.

Несравнительное исследование фазы 2 (CA209063)

Исследование CA209063 представляло собой несравнительное открытое исследование, проведенное у 117 пациентов с местнораспространенным или метастатическим плоскоклеточным НМРЛ после двух и более линий терапии; в остальном критерии включения были аналогичны исследованию CA209017. Для ниволумаба 3 мг/кг наблюдалась

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

ЧОО 14,5% (95% ДИ: 8,7, 22,2%), медиана ОВ 8,21 мес. (95% ДИ: 6,05 10,9) и медиана ВБП составила 1,87 месяца (95% ДИ 1,77, 3,15). Оценка ВБП проводилась по критериям RECIST, версия 1.1. Расчетная 1-летняя выживаемость составила 41%.

Несравнительное исследование фазы 2 (CA209171)

Исследование CA209171 представляло собой несравнительное исследование монотерапии ниволумабом у пациентов с ранее леченным распространенным или метастатическим плоскоклеточным НМРЛ. Безопасность была первичной конечной точкой, а эффективность - вторичной конечной точкой. Из 811 получавших лечение пациентов у 103 (13%) оценка общего состояния по шкале ECOG составила 2 балла, 686 (85%) были в возрасте менее 75 лет и 125 (15%) в возрасте ≥ 75 лет. Никаких новых сигналов по безопасности не было выявлено у всех пролеченных пациентов, и общий профиль безопасности ниволумаба был сходным во всех подгруппах. Результаты эффективности, основанные на оцененной исследователем ЧОО, представлены в таблице 18 ниже.

Таблица 18: ЧОО на основе данных пациентов с оценкой ответа - всего и по подгруппам (CA209171)

Результаты	Всего	ОС 2 по ECOG	< 75 лет	≥ 75 лет
N ответивших/N оцененных[a]	66/671	1/64	55/568	11/103
(%)	(9,8)	(6,1)	(9,7)	(10,7)
95% ДИ[b]	(7,7, 12,3)	(0,0, 8,4)	(7,4, 12,4)	(5,5, 18,3)

[a] включает подтвержденные и неподтвержденные ответы, обязательная КТ проводилась только на 8/9-й и 52-й неделях.
[b] ПО+ЧО, доверительный интервал по методу Клоппера и Пирсона

Неплоскоклеточный НМРЛ

Рандомизированное исследование фазы 3 в сравнении с доцетакселом (CA209057)

Безопасность и эффективность ниволумаба 3 мг/кг в качестве монотерапии для лечения распространенного или метастатического неплоскоклеточного НМРЛ оценивали в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA209057). В исследование были включены пациенты (18 лет и старше), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после одной из предшествующих двухкомпонентных комбинированных схем химиотерапии препаратами платины, которые также могли включать поддерживающую терапию, и с оценкой общего состояния по шкале ECOG 0 или 1. Для пациентов с известной мутацией гена EGFR или транслокацией гена ALK допускалась дополнительная линия терапии ингибиторами тирозинкиназы. Пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Из исследования исключались пациенты с активными аутоиммунными заболеваниями, симптоматическими

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ-0022)

интерстициальными заболеваниями легких или активными метастазами в головной мозг. К участию в исследовании допускались пациенты с леченными метастазами в головной мозг, у которых неврологическое состояние вернулось к исходному уровню не менее чем за 2 недели до включения в исследование, и которые либо не принимали кортикостероиды, либо принимали их в стабильной или снижающейся дозе < 10 мг в сутки аналога преднизолона.

В общей сложности 582 пациентов были рандомизированы на получение ниволумаба в дозе 3 мг/кг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели (n = 292) или доцетаксела в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели (n = 290). Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Оценка опухоли проводилась в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Основным показателем эффективности была ОВ. Основными вторичными показателями эффективности были оцениваемые исследователями ЧОО и ВБП. Для оценки эффективности экспрессии PD-L1 в опухоли на предопределенных уровнях 1%, 5% и 10% были проведены дополнительные предварительно определенные анализы подгрупп. Оценка по дискретным интервалам экспрессии PD-L1 не была включена в предварительно определенный анализ из-за малого размера выборки в пределах интервалов.

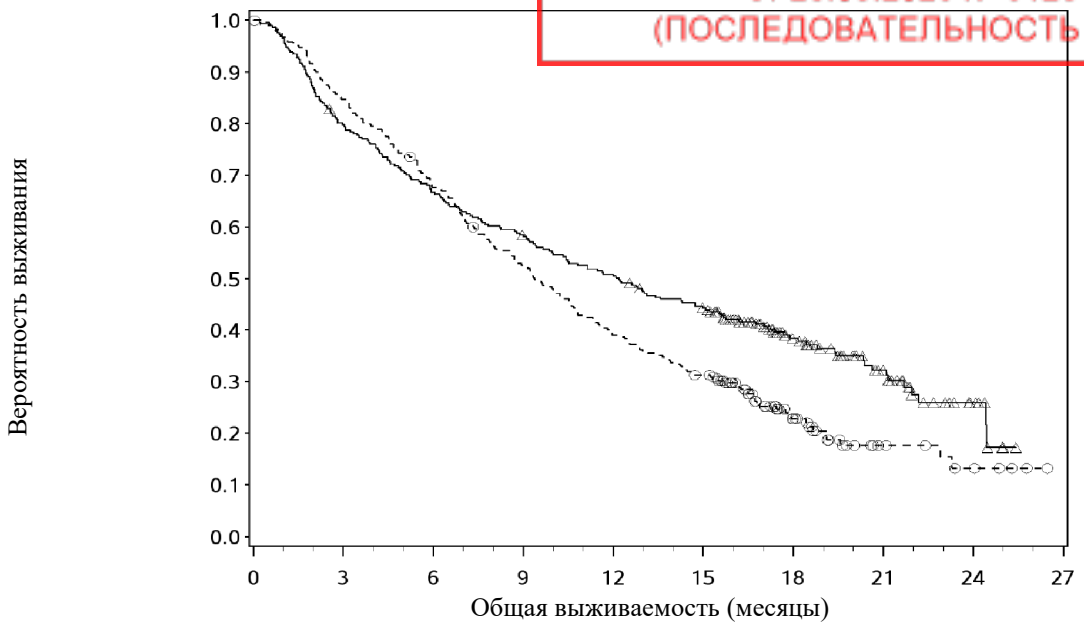
Перед рандомизацией проводился систематический забор образцов опухолевой ткани для проведения заранее запланированного анализа эффективности в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли. Экспрессию PD-L1 в опухоли определяли с помощью ИГХ анализа PD-L1 28-8 pharmDx.

Медиана возраста составила 62 года (диапазон: 21–85), 34% из них были в возрасте ≥ 65 лет, а 7% в возрасте ≥ 75 лет. Большинство пациентов были европейского происхождения (92%) и мужского пола (55%). Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (31%) или 1 (69%). Семьдесят девять процентов пациентов курили ранее или на момент включения в исследование.

Кривые выживаемости Каплана–Мейера для общей выживаемости представлены на рисунке 12.

Рисунок 12: График Каплана–Мейера для ОВ (CA209057)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб 3 мг/кг									
292	232	194	169	146	123	62	32	9	0
Доцетаксел									
290	244	194	150	111	88	34	10	5	0

—△—— Ниволумаб 3 мг/кг (события: 190/292), медиана и 95% ДИ: 12,19 (9,66, 14,98)
- - -○- - - Доцетаксел (события: 223/290), медиана и 95% ДИ: 9,36 (8,05, 10,68)

Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ у пациентов, рандомизированных на ниволумаб по сравнению с доцетакселом, в ходе предварительно определенного промежуточного анализа, когда были получены данные о 413 НЯ (93% от запланированного количества событий для окончательного анализа). Результаты оценки эффективности приведены в таблице 19.

Таблица 19: Результаты оценки эффективности (CA209057)

	ниволумаб (n = 292)		**доцетаксел (n = 290)**
Заранее определенный промежуточный анализ Минимальный период последующего наблюдения: 13,2 мес.			
Общая выживаемость			
НЯ	190 (65,1%)		223 (76,9%)
Отношение рисков[a]		0,73	
(95,92% ДИ)		(0,59, 0,89)	
p-значение[b]		0,0015	
Медиана (95% ДИ), месяцев	12,19 (9,66, 14,98)		9,36 (8,05, 10,68)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	50,5 (44,6, 56,1)		39,0 (33,3, 44,6)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	ниволумаб (n = 292)		доцетаксел (n = 290)
Подтвержденный объективный ответ	56 (19,2%)		36 (12,4%)
(95% ДИ)	(14,8, 24,2)		(8,8, 16,8)
Отношение шансов (95% ДИ)		1,68 (1,07, 2,64)	
p-значение		0,0246	
Полный ответ (ПО)	4 (1,4%)		1 (0,3%)
Частичный ответ (ЧО)	52 (17,8%)		35 (12,1%)
Стабильное заболевание (СЗ)	74 (25,3%)		122 (42,1%)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	17,15 (1,8-22,6[+])		5,55 (1,2[+]-15,2[+])
Медиана времени до достижения ответа			
Месяцы (диапазон)	2,10 (1,2-8,6)		2,61 (1,4-6,3)
Выживаемость без прогрессирования			
События	234 (80,1%)		245 (84,5%)
Отношение рисков		0,92	
95% ДИ		(0,77, 1,11)	
p-значение		0,3932	
Медиана (95% ДИ) (мес.)	2,33 (2,17, 3,32)		4,21 (3,45, 4,86)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	18,5 (14,1, 23,4)		8,1 (5,1, 12,0)
Обновленный анализ			
Минимальный период последующего наблюдения: 24,2 мес.			
Общая выживаемость[c]			
События	228 (78,1%)		247 (85,1%)
Отношение рисков[a]		0,75	
(95% ДИ)		(0,63, 0,91)	
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	28,7 (23,6, 34,0)		15,8 (11,9, 20,3)
Подтвержденный объективный ответ	19,2%		12,4%
(95% ДИ)	(14,8, 24,2)		(8,8, 16,8)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	17,2 (1,8-33,7[+])		5,6 (1,2[+]-16,8)
Выживаемость без прогрессирования			
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	11,9 (8,3, 16,2)		1,0 (0,2, 3,3)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	ниволумаб (n = 292)		доцетаксел (n = 290)
Обновленный анализ			
Минимальный период последующего наблюдения: 62,7 мес.			
Общая выживаемость[d]			
События	250 (85,6%)		279 (96,2%)
Отношение рисков[a]		0,70	
(95% ДИ)		(0,58, 0,83)	
Показатель (95% ДИ) через 60 мес.	14,0 (10,2, 18,3)		2,1 (0,9, 4,4)
Подтвержденный объективный ответ	19,5%		12,4%
(95% ДИ)	(15,1, 24,5)		(8,8, 16,8)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	17,2 (1,8-70,4+)		5,6 (0,0+-33,4)
Выживаемость без прогрессирования			
Показатель (95% ДИ) через 60 мес.	7,5 (4,5, 11,4)		У всех пациентов наблюдалось прогрессирование, цензурирование или потеря для последующего наблюдения

[a] Получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков.
[b] P-значение получено на основе логрангового критерия, стратифицированного по предшествующей поддерживающей терапии и линии терапии; соответствующий граничный уровень значимости О'Брайена–Флеминга для эффективности = 0,0408.
[c] 16 пациентов (6%), рандомизированных на доцетаксел, в любой момент времени перешли на лечение ниволумабом.
[d] 17 пациентов (6%), рандомизированных на доцетаксел, в любой момент времени перешли на лечение ниволумабом.
«+» обозначает цензурированное наблюдение.

Поддающаяся количественной оценке экспрессия PD-L1 в опухоли была измерена у 79% пациентов в группе ниволумаба и у 77% пациентов в группе доцетаксела. Уровни экспрессии PD-L1 в опухоли были аналогичными в двух группах лечения (ниволумаб в сравнении с доцетакселом) при каждом из заранее определенных уровней экспрессии PD-L1 в опухоли ≥ 1% (53% в сравнении с 55%), ≥ 5% (41% в сравнении с 38%) или ≥ 10% (37% в сравнении с 35%).

У пациентов с любой заданной экспрессией PD-L1 вероятность улучшения выживаемости при ниволумабе превышала таковую при доцетакселе, тогда как при низкой или отсутствующей экспрессии показатели выживаемости были сопоставимы с группой доцетаксела. Что касается ЧОО, то увеличение экспрессии PD-L1 ассоциировалось с более высокой ЧОО. По сравнению с общей популяцией, медиана продолжительности ответа на терапию ниволумабом по сравнению с доцетакселом увеличилась у пациентов без экспрессии PD-L1 (18,3 месяца в сравнении с 5,6 месяца) и у пациентов с экспрессией PD-L1 (16,0 месяца в сравнении с 5,6 месяца).

В таблице 20 приведены результаты анализа ЧОО и ОВ в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 20: ЧОО и ОВ в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли (CA209057)

Экспрессия PD-L1	ниволумаб	доцетакселом	
ЧОО по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли			
Минимальный период последующего наблюдения: 13,2 мес.			
			Отношение шансов (95% ДИ)
< 1%	10/108 (9,3%) 95% ДИ: 4,5, 16,4	15/101 (14,9%) 95% ДИ: 8,6, 23,3	0,59 (0,22, 1,48)
≥ 1%	38/123 (30,9%) 95% ДИ: 22,9, 39,9	15/123 (12,2%) 95% ДИ: 7,0, 19,3	3,22 (1,60, 6,71)
От ≥ 1% до < 10%[a]	6/37 (16,2%) 95% ДИ: 6,2, 32,0	5/44 (11,4%) 95% ДИ: 3,8, 24,6	1,51 (0,35, 6,85)
От ≥ 10% до < 50%[a]	5/20 (25,0%) 95% ДИ: 8,7, 49,1	7/33 (21,2%) 95% ДИ: 9,0, 38,9	1,24 (0,26, 5,48)
≥ 50%[a]	27/66 (40,9%) 95% ДИ: 29,0, 53,7	3/46 (6,5%) 95% ДИ: 1,4, 17,9	9,92 (2,68, 54,09)
ОВ по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли			
Минимальный период последующего наблюдения: 13,2 мес.			
	Число событий (число пациентов)		**Нестратифицированное отношение рисков (95% ДИ)**
< 1%	77 (108)	75 (101)	0,90 (0,66, 1,24)
≥ 1%	68 (123)	93 (123)	0,59 (0,43, 0,82)
От ≥ 1% до < 10%[a]	27 (37)	30 (44)	1,33 (0,79, 2,24)
От ≥ 10% до < 50%[a]	11 (20)	26 (33)	0,61 (0,30, 1,23)
≥ 50%[a]	30 (66)	37 (46)	0,32 (0,20, 0,53)
Обновленный анализ			
Минимальный период последующего наблюдения: 24,2 мес.			
< 1%	91 (108)	86 (101)	0,91 (0,67, 1,22)
≥ 1%	87 (123)	103 (123)	0,62 (0,47, 0,83)
Обновленный анализ			
Минимальный период последующего наблюдения: 62,7 мес.			
< 1%	100 (109)	96 (101)	0,87 (0,66, 1,16)
≥1%	96 (122)	119 (123)	0,55 (0,42, 0,73)

[a] Апостериорный анализ; результаты следует интерпретировать с осторожностью, поскольку размеры выборок подгрупп невелики, а на момент проведения анализа методика иммуногистохимического исследования PD-L1 28-8 pharmDx не была аналитически валидирована для уровней экспрессии 10% или 50%.

Смерть в течение первых 3 месяцев наступила у большего числа пациентов в группе ниволумаба (59/292, 20,2%) по сравнению с группой доцетаксела (44/290, 15,2%). Результаты многофакторного анализа, проведенного апостериорно, показали, что пациенты, получавшие ниволумаб, с худшими прогностическими характеристиками и/или агрессивным заболеванием в сочетании с более низкой (например, < 50%) или отсутствующей экспрессией PD-L1 в опухоли могут иметь более высокий риск смерти в течение первых 3 месяцев.

В анализе подгрупп не было показано преимущества в выживаемости по сравнению с доцетакселом для пациентов, которые никогда не курили или опухоли которых были без активирующий мутации в гене EGFR; однако из-за небольшого количества пациентов окончательные выводы на основании этих данных сделать нельзя.

Первая линия терапии при метастатическом немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) с экспрессией PD-L1 (≥1%): в комбинации с ипилимумабом

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

Исследование CHECKMATE-227 (NCT02477826) было рандомизированным, открытым, состоящим из нескольких частей исследованием у пациентов с метастатическим или рецидивирующим НМРЛ. В исследование были включены пациенты (в возрасте 18 лет и старше) с гистологически подтвержденным НМРЛ IV стадии или рецидивирующим НМРЛ (согласно 7-й редакции классификации Международной ассоциации по изучению рака легкого [IASLC]), общим состоянием по шкале ECOG 0 или 1 и отсутствием предшествующей противоопухолевой терапии. Пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Из исследования исключались пациенты с мутациями в гене EGFR или транслокациями в гене ALK, чувствительными к таргетной ингибирующей терапии, нелеченными метастазами в головной мозг, канцероматозным менингитом, активными аутоиммунными заболеваниями или заболеваниями, требующими системной иммуносупрессии. К участию в исследовании допускались пациенты с леченными метастазами в головной мозг, у которых неврологический статус восстановился до исходного уровня не менее чем за 2 недели до включения в исследование, и которые либо не принимали кортикостероиды, либо принимали их в стабильной или снижающейся дозе <10 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Первичные результаты анализа эффективности были получены на основании данных части 1a исследования, которая была ограничена пациентами с экспрессией PD-L1 в опухоли ≥1%. Образцы опухоли были проспективно исследованы на экспрессию PD-L1 с помощью ИГХ-анализа 28-8 pharmDx в центральной лаборатории. Рандомизация была стратифицирована по гистологии опухоли (неплоскоклеточная или плоскоклеточная). Оценка эффективности основывалась на сравнении между:

- препаратом ОПДИВО 3 мг/кг, который вводили в/в в течение 30 минут каждые 2 недели в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг, вводимым в/в в течение 30 минут каждые 6 недель; или
- двухкомпонентной химиотерапией на основе препаратов платины

Режимы химиотерапии включали пеметрексед (500 мг/м²) и цисплатин (75 мг/м²) или пеметрексед (500 мг/м²) и карбоплатин (AUC 5 или 6) при неплоскоклеточном НМРЛ, или гемцитабин (1000 или 1250 мг/м²) и цисплатин (75 мг/м²) или гемцитабин (1000 мг/м²) и карбоплатин (AUC 5) (гемцитабин вводили в 1-й и 8-й дни каждого цикла) при плоскоклеточном НМРЛ.

Исследуемое лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

неприемлемой токсичности или максимум 24 месяца. Лечение могло продолжаться и после прогрессирования заболевания, если пациент был клинически стабилен и, по мнению исследователя, продолжал получать клиническую пользу от терапии. Пациентам, прекратившим комбинированную терапию вследствие нежелательных явлений, связанных с ипилимумабом, разрешалось продолжать монотерапию препаратом ОПДИВО. Оценки опухоли проводили каждые 6 недель после введения первой дозы исследуемого препарата в течение первых 12 месяцев, затем каждые 12 недель до прогрессирования заболевания или прекращения исследуемой терапии. Первичным показателем эффективности была ОВ. Дополнительными показателями эффективности были ВБП, ЧОО и продолжительность ответа по оценке BICR.

В части 1a в общей сложности 793 пациента были рандомизированы для лечения или препаратом ОПДИВО в комбинации с ипилимумабом (n=396), или двухкомпонентной химиотерапией на основе платины (n=397). Медиана возраста составила 64 года (диапазон от 26 до 87 лет), при этом 49% пациентов были в возрасте ≥65 лет и 10% — в возрасте ≥75 лет, 76% пациентов были европеоидами и 65% – мужчинами. Исходное общее состояние по шкале ECOG составило 0 (34%) или 1 (65%); у 50% экспрессия PD-L1 была ≥50%; у 29% была плоскоклеточная гистология и у 71% — неплоскоклеточная; у 10% были метастазы в головной мозг, и 85% ранее курили или продолжали курить.

Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ у пациентов с PD-L1 ≥1%, рандомизированных в группу препарата ОПДИВО и ипилимумаба, по сравнению с группой двухкомпонентной химиотерапии на основе платины. Результаты ОВ представлены в таблице 21 и на рисунке 13.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

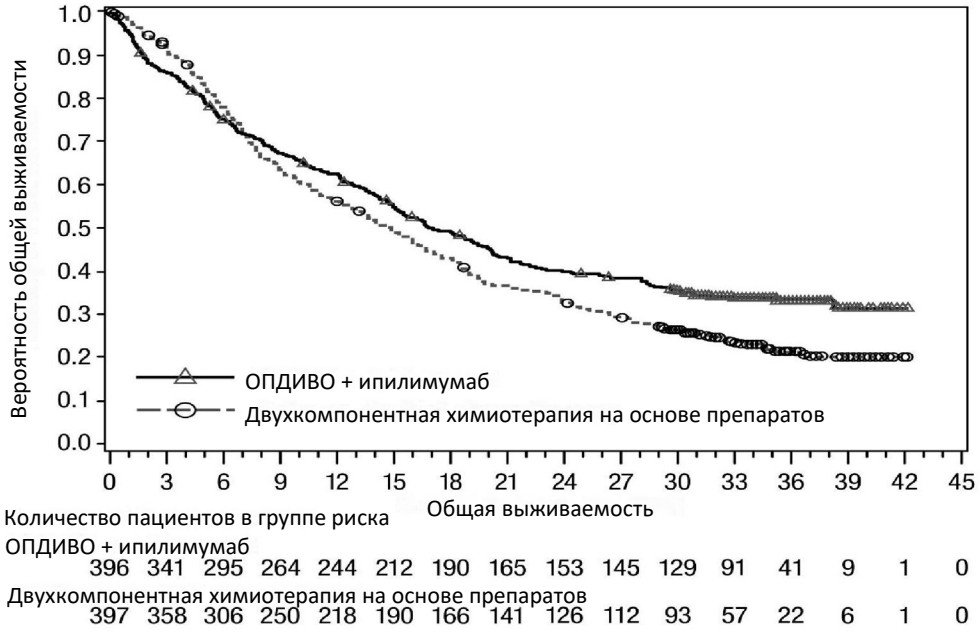
Таблица 21: Результаты оценки эффективности (PD-L1 ≥1%) — CHECKMATE-227, часть 1a

	ОПДИВО и ипилимумаб (n=396)	**Двухкомпонентная химиотерапия на основе препаратов платины (n=397)**
Общая выживаемость		
События (%)	258 (65%)	298 (75%)
Медиана (месяцы)[a] (95% ДИ)	17,1 (15, 20,1)	14,9 (12,7; 16,7)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	0,79 (0,67; 0,94)	
Стратифицированное лог-ранговое p-значение	0,0066	

[a] По оценкам Каплана-Майера.

[b] На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.

Рисунок 13: Общая выживаемость (PD-L1 ≥1%) — CHECKMATE-227



ОР для ВБП по BICR составило 0,82 (95% ДИ: 0,69; 0,97), медиана ВБП составила 5,1 месяца (95% ДИ: 4,1; 6,3) в группе препарата ОПДИВО и ипилимумаба и 5,6 месяца (95% ДИ: 4,6; 5,8) в группе двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины. Подтвержденная ЧОО по BICR составила 36% (95% ДИ: 31; 41) в группе препарата ОПДИВО и ипилимумаба и 30% (95% ДИ: 26; 35) в группе двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины. Медиана продолжительности ответа в группе препарата ОПДИВО и ипилимумаба составила 23,2 месяца, а в группе двухкомпонентной химиотерапии на основе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

препаратов платины — 6,2 месяца.

Почечно-клеточный рак (ПКР)

Рандомизированное исследование фазы 3 монотерапии ниволумаба в сравнении с эверолимусом (CA209025)

Безопасность и эффективность ниволумаба 3 мг/кг в качестве монотерапии распространенного ПКР со светлоклеточным компонентом оценивались в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA209025). В исследование были включены пациенты (18 лет и старше) с прогрессированием заболевания во время или после 1 или 2 предшествующих схем антиангиогенной терапии и не более в общей сложности 3 предшествующих схем системного лечения. Пациенты должны были иметь показатель функционального статуса по шкале Карновского (KPS) ≥ 70%. Пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Из исследования исключались пациенты с метастазами в головном мозге, предшествующей терапией ингибиторами мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mMTOR), активными аутоиммунными заболеваниями, а также с заболеваниями, требующими системной иммуносупрессии.

В общей сложности 821 пациентов были рандомизированы на получение ниволумаба в дозе 3 мг/кг (n = 410) внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели или эверолимуса (n = 411) в дозе 10 мг в сутки перорально. Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Первая оценка состояния опухоли проводилась через 8 недель после рандомизации и далее каждые 8 недель в течение первого года, а затем каждые 12 недель до прогрессирования заболевания или прекращения лечения, в зависимости от того, что наступит позже. Оценка состояния опухоли продолжалась и после прекращения лечения у пациентов, которые прекратили лечение по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания. Лечение после первоначального прогрессирования, определенного по критериям RECIST, версия 1.1, допускалось, если пациент получал клиническую пользу и переносил исследуемый препарат по оценке исследователя. Основным показателем эффективности была ОВ. Вторичная оценка эффективности включала ЧОО и ВБП, оцененные исследователями.

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 62 года (диапазон: 18-88), 40% из них были в возрасте ≥ 65 лет, а 9% в возрасте ≥ 75 лет. Большинство пациентов были мужчинами (75%) и белыми (88%), были представлены

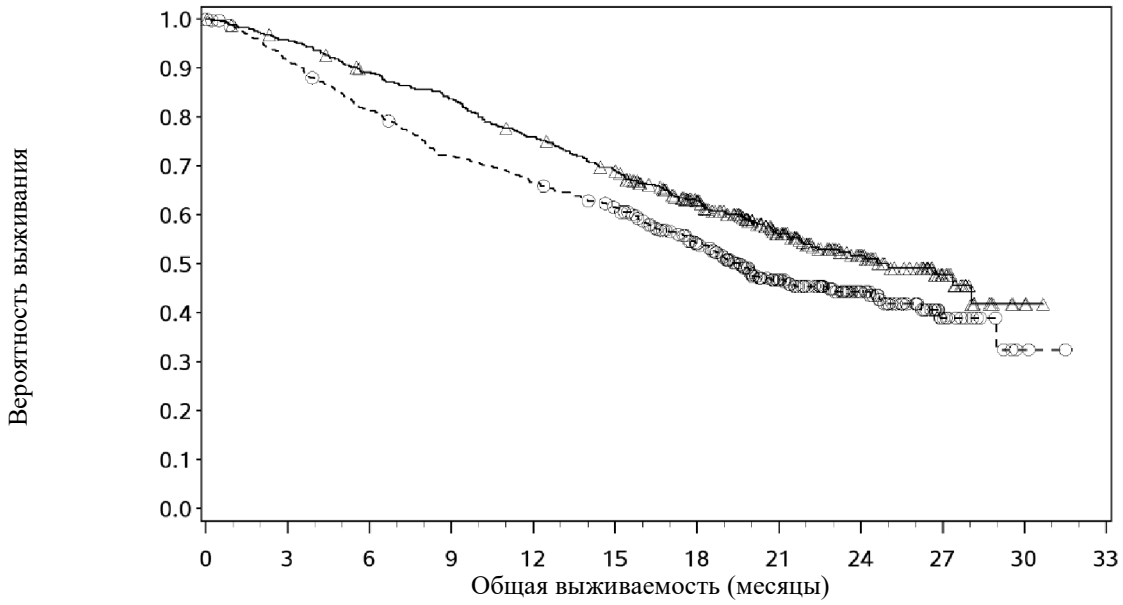
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

все группы риска Мемориального онкологического центра Слоуна–Кеттеринга (MSKCC), 34% и 66% пациентов имели исходный показатель KPS от 70 до 80% и от 90 до 100%, соответственно. Большинство пациентов (72%) получали одну предшествующую антиангиогенную терапию. Медиана времени от постановки первичного диагноза до рандомизации составила 2,6 года как в группе ниволумаба, так и в группе эверолимуса. Медиана продолжительности лечения составила 5,5 месяца (диапазон: 0-29,6+ месяцев) у пациентов, получавших ниволумаб, и 3,7 месяца (диапазон: 6 дней – 25,7+ месяцев) у пациентов, получавших эверолимус.

У 44% пациентов терапия ниволумабом была продолжена после прогрессирования.

Кривые выживаемости Каплана–Мейера для общей выживаемости представлены на рисунке 14.

Рисунок 14: График Каплана–Мейера для ОВ (CA209025)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб											
410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Эверолимус											
411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

—△—— Ниволумаб 3 мг/кг (события: 183/410), медиана и 95% ДИ: 25,00 (21,75, Н/П)
- - -○- - - Эверолимус 10 мг (события: 215/411), медиана и 95% ДИ: 19,55 (17,64, 23,06)

Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ у пациентов, рандомизированных на ниволумаб по сравнению с эверолимусом, в ходе предварительно определенного промежуточного анализа, когда были получены данные о 398 событиях (70% от запланированного количества событий для окончательного анализа) (таблица 22 и рисунок 14). Преимущество в отношении ОВ наблюдалось независимо от уровня экспрессии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

PD-L1 в опухоли.

Результаты по эффективности приведены в таблице 22.

Таблица 22: Результаты оценки эффективности (CA209025)

	ниволумаб (n = 410)		эверолимус (n = 411)
Общая выживаемость			
НЯ	183 (45%)		215 (52%)
Отношение рисков		0,73	
98,52% ДИ		(0,57, 0,93)	
р-значение		0,0018	
Медиана (95% ДИ)	25,0 (21,7, НО)		19,6 (17,6, 23,1)
Показатель (95% ДИ)			
Через 6 месяца	89,2 (85,7, 91,8)		81,2 (77,0, 84,7)
Через 12 месяцев	76,0 (71,5, 79,9)		66,7 (61,8, 71,0)
Объективный ответ	103 (25,1%)		22 (5,4%)
(95% ДИ)	(21,0, 29,6)		(3,4, 8,0)
Отношение шансов (95% ДИ)		5,98 (3,68, 9,72)	
р-значение		< 0,0001	
Полный ответ (ПО)	4 (1,0%)		2 (0,5%)
Частичный ответ (ЧО)	99 (24,1%)		20 (4,9%)
Стабильное заболевание (СЗ)	141 (34,4%)		227 (55,2%)
Медиана продолжительности ответа			
Месяцы (диапазон)	11,99 (0,0-27,6^{+})		11,99 (0,0^{+}-22,2^{+})
Медиана времени до достижения ответа			
Месяцы (диапазон)	3,5 (1,4-24,8)		3,7 (1,5-11,2)
Выживаемость без прогрессирования			
События	318 (77,6%)		322 (78,3%)
Отношение рисков		0,88	
95% ДИ		(0,75, 1,03)	
р-значение		0,1135	
Медиана (95% ДИ)	4,6 (3,71, 5,39)		4,4 (3,71, 5,52)

«+» обозначает цензурированное наблюдение.
НО — не поддаётся оценке.

Медиана времени до наступления объективного ответа составила 3,5 месяца (диапазон: 1,4–24,8 мес.) после начала лечения ниволумабом. У 49 (47,6%) ответивших на лечение ответ сохранялся в течение от 0,0 до 27,6+ месяцев.

Общая выживаемость может сопровождаться улучшением симптомов, связанных с заболеванием, в динамике и не специфического для заболевания КЖ, оцениваемого с помощью валидированных и надежных шкал функциональной оценки противоопухолевой терапии, индекса почечных симптомов, симптомов, связанных с заболеванием (FKSI-DRS), и EuroQoL EQ-5D. Клинически значимое улучшение симптомов (MID = 2 балла изменения оценки по шкале FKSI-DRS; $p < 0,001$) и время до улучшения (ОР = 1,66 (1,33, 2,08), $p < 0,001$) были достоверно лучше у пациентов, получавших ниволумаб. Несмотря на то, что обе группы исследования получали активную терапию, данные о КЖ следует интерпретировать с учетом открытого дизайна исследования и поэтому принимать с осторожностью.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Исследование безопасности фазы 3b/4 (CA209374)

Дополнительные данные по безопасности и описательные данные по эффективности получены в исследовании CA209374 - открытом исследовании фазы 3b/4 по безопасности монотерапии ниволумабом (240 мг каждые 2 недели) для лечения пациентов с распространенным или метастатическим ПКР (n = 142), включая 44 пациента без гистологических признаков светлоклеточной опухоли.

У пациентов без гистологических признаков светлоклеточной опухоли при минимальном периоде последующего наблюдения в 16,7 месяцев ЧОО и медиана продолжительности ответа составили 13,6% и 10,2 месяца, соответственно. Клиническая активность наблюдалась независимо от статуса экспрессии PD-L1 в опухоли.

Рандомизированное исследование фазы 3 ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в сравнении с сунитинибом (CA209214)

Безопасность и эффективность ниволумаба 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг для лечения распространенного/метастатического ПКР оценивались в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA209214). В исследование были включены пациенты (18 лет и старше) с ранее не леченной, распространенной или метастатической почечно-клеточной карциномой со светлоклеточным раком. Первичная популяция эффективности включала пациентов с промежуточным/высоким риском с по крайней мере 1 или более из 6 прогностических факторов риска в соответствии с критериями Международного консорциума по базам данных по метастатическому ПКР (IMDC) (менее одного года от момента постановки диагноза почечно-клеточного рака до рандомизации, оценка общего состояния пациента по шкале Карновского <80%, гемоглобин менее нижней границы нормы, скорректированный кальций более 10 мг/дл, количество тромбоцитов более верхней границы нормы и абсолютное количество нейтрофилов более верхней границы нормы). Пациентов включали в исследование независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Из исследования исключались пациенты с показателем функционального статуса по шкале Карновского < 70%, а также пациенты с метастазами в головной мозг в анамнезе, активными аутоиммунными заболеваниями или медицинскими состояниями, требующими системной иммуносупрессии. Пациенты были стратифицированы по прогностическому индексу IMDC и региону.

В исследование было рандомизировано 1096 пациентов, из которых 847 пациентов имели промежуточный/высокий риск ПКР и получали либо ниволумаб 3 мг/кг (n = 425)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

внутривенно в течение 60 минут в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели в течение 4 доз, затем монотерапию ниволумабом 3 мг/кг каждые 2 недели, либо сунитиниб (n = 422) 50 мг ежедневно в течение 4 недель с последующим перерывом на 2 недели в каждом цикле. Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Первая оценка состояния опухоли проводилась через 12 недель после рандомизации и далее каждые 6 недель в течение первого года, а затем каждые 12 недель до прогрессирования заболевания или прекращения лечения, в зависимости от того, что наступит позже. Лечение после первоначального прогрессирования, определенного по критериям RECIST, версия 1.1, допускалось, если пациент получал клиническую пользу и переносил исследуемый препарат по оценке исследователя. Первичными показателями эффективности были ОВ, ЧОО и ВБП, определяемые по результатам анализа BICR у пациентов с промежуточным/высоким риском. В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 61 год (диапазон: 21–85), 38% из них были в возрасте ≥ 65 лет, а 8% — в возрасте ≥ 75 лет. Большинство пациентов были мужчинами (73%) и белыми (87%), 31% и 69% пациентов имели исходный показатель KPS от 70 до 80% и от 90 до 100%, соответственно. Медиана времени от постановки первичного диагноза до рандомизации составила 0,4 года как в группе ниволумаба 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг, так и в группе сунитиниба. Медиана продолжительности лечения составила 7,9 месяца (диапазон: 1-21,4+ месяцев) у пациентов, получавших ниволумаб и ипилимумаб, и 7,8 месяца (диапазон: 1 дней-20,2+ месяцев) у пациентов, получавших сунитиниб. Терапия ниволумабом в комбинации с ипилимумабом была продолжена после прогрессирования у 29% пациентов.

Результаты оценки эффективности для пациентов с промежуточным/высоким риском представлены в таблице 23 (первичный анализ с минимальным периодом последующего наблюдения 17,5 месяцев и с минимальным периодом последующего наблюдения 60 месяцев) и на рисунке 15 (минимальный период последующего наблюдения 60 месяцев).

Результаты ОВ при дополнительном описательном анализе, проведенном при минимальном периоде последующего наблюдения в 60 месяцев, показывают результаты, согласующиеся с исходным первичным анализом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

Таблица 23: Результаты оценки эффективности у пациентов с промежуточным/высоким риском (CA209214)

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)		сунитиниб (N = 422)
Первичный анализ минимальный период последующего наблюдения: 17,5 мес.			
Общая выживаемость			
НЯ	140 (33%)		188 (45%)
Отношение рисков[a]		0,63	
99,8% ДИ		(0,44, 0,89)	
p-значение[b, c]		< 0,0001	
Медиана (95% ДИ)	НО (28,2, НО)		25,9 (22,1, НО)
Показатель (95% ДИ)			
Через 6 месяца	89,5 (86,1, 92,1)		86,2 (82,4, 89,1)
Через 12 месяцев	80,1 (75,9, 83,6)		72,1 (67,4, 76,2)
Выживаемость без прогрессирования			
События	228 (53,6%)		228 (54,0%)
Отношение рисков[a]		0,82	
99,1% ДИ		(0,64, 1,05)	
p-значение[b,h]		0,0331	
Медиана (95% ДИ)	11,6 (8,71, 15,51)		8,4 (7,03, 10,81)
Подтвержденный объективный ответ (BICR)	177 (41,6%)		112 (26,5%)
(95% ДИ)	(36,9, 46,5)		(22,4, 31,0)
Разница в ЧОО (95% ДИ)[d]		16,0 (9,8, 22,2)	
p-значение[e,f]		< 0,0001	
Полный ответ (ПО)	40 (9,4%)		5 (1,2%)
Частичный ответ (ЧО)	137 (32,2%)		107 (25,4%)
Стабильное заболевание (СЗ)	133 (31,3%)		188 (44,5%)
Медиана продолжительности ответа[g]			
Месяцы (диапазон)	НО (1,4^{+}-25,5^{+})		18,17 (1,3^{+}-23,6^{+})
Медиана времени до достижения ответа			
Месяцы (диапазон)	2,8 (0,9-11,3)		3,0 (0,6-15,0)

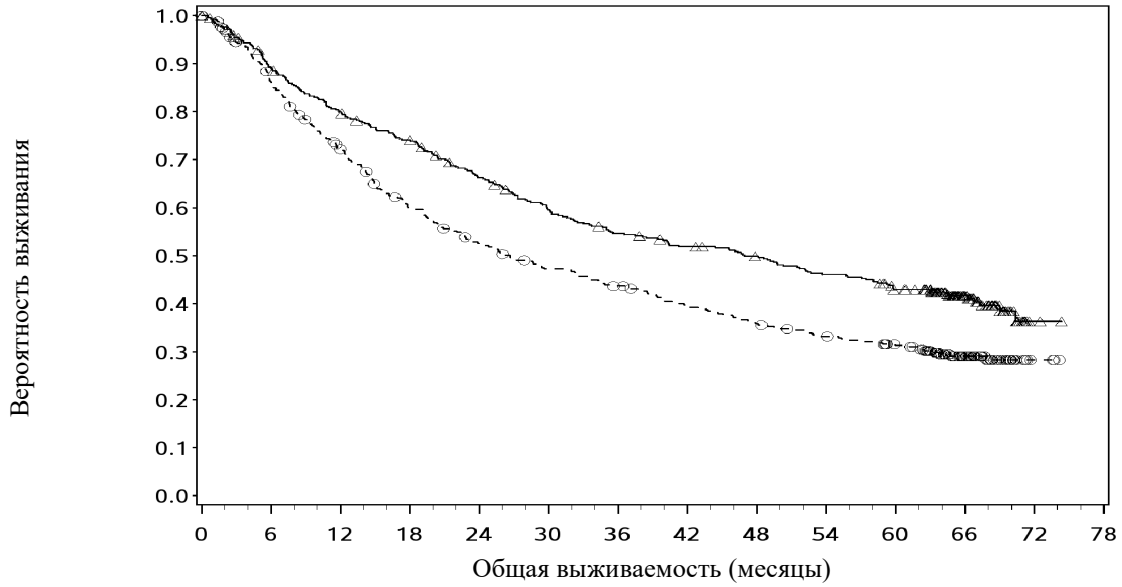
	ниволумаб + ипилимумаб (n = 425)		сунитиниб (N = 422)
Обновленный анализ* минимальный период последующего наблюдения: 60 мес.			
Общая выживаемость			
НЯ	242 (57%)		282 (67%)
Отношение рисков[a]		0,68	
95% ДИ		(0,58, 0,81)	
Медиана (95% ДИ)	46,95 (35,35, 57,43)		26,64 (22,08, 33,54)
Показатель (95% ДИ)			
Через 24 месяца	66,3 (61,5, 70,6)		52,4 (47,4, 57,1)
Через 36 месяцев	54,6 (49,7, 59,3)		43,7 (38,7, 48,5)
Через 48 месяцев	49,9 (44,9, 54,6)		35,8 (31,1, 40,5)
Через 60 месяцев	43,0 (38,1, 47,7)		31,3 (26,8, 35,9)
Выживаемость без прогрессирования			
События	245 (57,6%)		253 (60,0%)
Отношение рисков[a]		0,73	
95% ДИ		(0,61, 0,87)	
Медиана (95% ДИ)	11,6 (8,44, 16,63)		8,3 (7,03, 10,41)
Подтвержденный объективный ответ (BICR)	179 (42,1%)		113 (26,8%)
(95% ДИ)	(37,4, 47,0)		(22,6, 31,3)
Разница в ЧОО (95% ДИ)[d,e]		16,2 (10,0, 22,5)	
Полный ответ (ПО)	48 (11,3%)		9 (2,1%)
Частичный ответ (ЧО)	131 (30,8%)		104 (24,6%)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Стабильное заболевание (СЗ)	131 (30,8%)	187 (44,3%)
Медиана продолжительности ответа[g]		
Месяцы (диапазон)	НО (50,89–НО)	19,38 (15,38-25,10)
Медиана времени до достижения ответа		
Месяцы (диапазон)	2,8 (0,9-35,0)	3,1 (0,6-23,6)

[a] На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков.
[b] На основе стратифицированного логарифмического рангового критерия.
[c] Для достижения статистической значимости p-значение сравнивается с уровнем альфа 0,002.
[d] Разница с поправкой на страты.
[e] На основе стратифицированного критерия ДерСимониана-Лэрда.
[f] Для достижения статистической значимости p-значение сравнивается с уровнем альфа 0,001.
[g] Рассчитано по методу Каплана - Мейера.
[h] Для достижения статистической значимости p-значение сравнивается с уровнем альфа 0,009.
«[+]» обозначает цензурированное наблюдение.
НО — не поддаётся оценке.
* Описательный анализ на основании даты прекращения сбора данных: 26 февраля 2021

Рисунок 15: График Каплана-Мейера для ОВ у пациентов с промежуточным/высоким риском (CA209214) - минимальный период последующего наблюдения 60 месяцев



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб													
425	372	332	306	270	241	220	207	196	181	163	79	2	0
Сунитиниб													
422	353	291	237	206	184	169	151	137	125	112	58	3	0

—△—— Ниволумаб + ипилимумаб (события: 242/425), медиана и 95,0% ДИ: 46,95 (35,35, 57,43)
- - -○- - - Сунитиниб (события: 282/422), медиана и 95,0% ДИ: 26,64 (22,08, 33,54)

Уточненный описательный анализ ОВ был проведен, когда минимальный период последующего наблюдения у всех пациентов составил 24 месяцев. На момент проведения этого анализа отношение рисков составило 0,66 (99,8% ДИ 0,48–0,91) при 166/425 НЯ в группе комбинированной терапии и 209/422 НЯ в группе препарата сунитиниб. У пациентов с промежуточным/высоким риском польза с точки зрения ОВ наблюдалась в группе

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

ниволумаба в комбинации с ипилимумабом по сравнению с сунитинибом независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Медиана ОВ при экспрессии PD-L1 в опухоли ≥ 1% не была достигнута для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и составила 19,61 месяца в группе сунитиниба (ОВ = 0,52; 95% ДИ: 0,34; 0,78). При экспрессии PD-L1 в опухоли < 1% медиана ОВ составила 34,7 месяца для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и 32,2 месяца в группе сунитиниба (ОР = 0,70; 95% ДИ: 0,54; 0,92).

В рамках исследования CA209214 также были рандомизированы 249 пациентов с низким риском, согласно критериям IMDC, на ниволумаб плюс ипилимумаб (n = 125) или на сунитиниб (n = 124). Эти пациенты не оценивались как часть популяции для оценки первичной эффективности. При последующем наблюдении в течение как минимум 24 месяцев ОР для ОВ у пациентов с низким риском, получавших ниволумаб плюс ипилимумаб, по сравнению с сунитинибом, составило 1,13 (95% ДИ: 0,64; 1,99; p = 0,6710). При минимальном последующем наблюдении в течение 60 месяцев ОР для ОВ составило 0,94 (95% ДИ: 0,65; 1,37).

Нет данных о применении ниволумаба в комбинации с ипилимумабом у пациентов только с гистологическими признаками светлоклеточного рака в терапии первой линии ПКР.

Пациенты в возрасте ≥ 75 лет составили 8% от всех пациентов промежуточного/высокого риска в исследовании CA209214, а комбинация ниволумаба и ипилимумаба оказала значительно меньшее влияние на ОВ (ОР 0,97, 95% ДИ: 0,48, 1,95) в этой подгруппе по сравнению с общей популяцией при минимальном периоде последующего наблюдения 17,5 месяцев. Из-за небольшого размера этой подгруппы на основании этих данных нельзя сделать окончательных выводов.

Рандомизированное исследование фазы 3 ниволумаба в комбинации с кабозантинибом в сравнении с сунитинибом (CA2099ER)

Безопасность и эффективность ниволумаба 240 мг в комбинации с кабозантинибом 40 мг для терапии первой линии распространенного/метастатического ПКР оценивались в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA2099ER). В исследование были включены пациенты (18 лет и старше) с распространенным или метастатическим ПКР со светлоклеточным раком, со показателем функционального статуса по шкале Карновского (KPS) ≥ 70% и измеряемыми проявлениями болезни согласно критериям RECIST версии 1.1 независимо от статуса PD-L1 или группы риска IMDC. Из исследования исключались пациенты с аутоиммунными заболеваниями или другими медицинскими состояниями,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

требующими системной иммуносупрессии, пациенты, ранее получавшие лечение антителами к PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 или CTLA-4, плохо контролируемой гипертензией, несмотря на антигипертензивную терапию, активными метастазами в головной мозг и неконтролируемой надпочечниковой недостаточностью. Пациенты были стратифицированы по прогностическому индексу IMDC, статусу экспрессии PD-L1 и региону.

651 пациент был рандомизирован на получение ниволумаба 240 мг (n = 323) внутривенно каждые 2 недели в комбинации с кабозантинибом 40 мг 1 раз в день перорально или сунитиниба (n = 328) 50 мг ежедневно перорально в течение 4 недель с последующим двухнедельным перерывом. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности при лечении ниволумабом в течение 24 месяцев. Лечение после первоначального прогрессирования, определенного по критериям RECIST, версия 1.1, допускалось, если пациент получал клиническую пользу и переносил исследуемый препарат по оценке исследователя. Первая оценка состояния опухоли после исходного уровня проводилась через 12 недель (± 7 дней) после рандомизации. Последующие оценки состояния опухоли проводились каждые 6 недель (± 7 дней) до 60-й недели, затем каждые 12 недель (± 14 дней) до прогрессирования по рентгенологическим критериям, подтвержденного в анализе BICR. Первичным показателем эффективности была ВБП, определенная в анализе BICR. Дополнительные показатели эффективности включали ОВ и ЧОО в качестве ключевых вторичных конечных точек.

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 61 года (диапазон: 28-90), 38,4% из них были в возрасте ≥ 65 лет, а 9,5% в возрасте ≥ 75 лет. Большинство пациентов были мужского пола (73,9%) и европейского происхождения (81,9%). 8% пациентов были азиатского происхождения, 23,2% и 76,5% пациентов имели исходный показатель KPS от 70 до 80% и от 90 до 100%, соответственно. Распределение пациентов по категориям риска IMDC было следующим: низкий риск 22,6%, промежуточный риск 57,6% и высокий риск 19,7%. Что касается экспрессии PD-L1 в опухоли, у 72,5% пациентов экспрессия PD-L1 составляла < 1% или не была определена, а у 24,9% пациентов экспрессию PD-L1 составила ≥ 1%. У 11,5% пациентов были опухоли с саркоматоидными признаками. Медиана продолжительности лечения составила 14,26 месяца (диапазон: 0,2–27,3 месяцев) у пациентов, получавших кабозантиниб и ипилимумаб, и 9,23 месяца (диапазон: 0,8–27,6 месяцев) у пациентов, получавших сунитиниб.

Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ВБП, ОВ и ЧОО у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 002)

пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба в комбинации с кабозантинибом, по сравнению с сунитинибом. Результаты эффективности первичного анализа (минимальное последующее наблюдение 10,6 месяца; медиана последующего наблюдения 18,1 месяца) приведены в таблице 24.

Таблица 24: Результаты оценки эффективности (CA2099ER)

	ниволумаб + кабозантиниб (n = 323)		**сунитиниб (N = 328)**
Выживаемость без прогрессирования			
События	144 (44,6%)		191 (58,2%)
Отношение рисков[a]		0,51	
95% ДИ		(0,41, 0,64)	
p-значение[b, c]		< 0,0001	
Медиана (95% ДИ)[d]	16,59 (12,45, 24,94)		8,31 (6,97, 9,69)
Общая выживаемость			
НЯ	67 (20,7%)		99 (30,2%)
Отношение рисков[a]		0,60	
98,89% ДИ		(0,40, 0,89)	
p-значение[b,c,e]		0,0010	
Медиана (95% ДИ)	НО		НО (22,6, НО)
Показатель (95% ДИ)			
Через 6 месяца	93,1 (89,7, 95,4)		86,2 (81,9, 89,5)
Подтвержденный объективный ответ (BICR)	180 (55,7%)		89 (27,1%)
(95% ДИ)[f]	(50,1, 61,2)		(22,4, 32,3)
Разница в ЧОО (95% ДИ)[g]		28,6 (21,7, 35,6)	
p-значение[h]		< 0,0001	
Полный ответ (ПО)	26 (8,0%)		15 (4,6%)
Частичный ответ (ЧО)	154 (47,7%)		74 (22,6%)
Стабильное заболевание (СЗ)	104 (32,2%)		138 (42,1%)
Медиана продолжительности ответа[d]			
Месяцы (диапазон)	20,17 (17,31; НО)		11,47 (8,31, 18,43)
Медиана времени до достижения ответа			
Месяцы (диапазон)	2,83 (1,0-19,4)		4,17 (1,7-12,3)

[a] Стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса. Отношение рисков: ниволумаб и кабозантиниб по сравнению с сунитинибом.

[b] Лог-ранговый критерий, стратифицированный по прогностическому индексу риска IMDC (0, 1-2, 3-6), экспрессии опухоли PD-L1 (≥ 1% по сравнению с < 1% или неопределенным) и региону (США/Канада/Западная Европа/Северная Европа, остальные страны мира), как введено в IRT.

[c] 2-сторонние p-значения из стратифицированного регулярного логарифмического рангового критерия.

[d] На основе значений, рассчитанных методом Каплана-Мейера.

[e] Граница статистической значимости p-значения <0,0111.

[f] Доверительный интервал по методу Клоппера и Пирсона

[g] Скорректированная по стратам разница в частоте объективного ответа (ниволумаб + кабозантиниб - сунитиниб) на основе критерия ДерСимониана и Лэрда.

[h] 2-стороннее p-значение по критерию Кохрана-Мантеля-Хензеля.

НО — не поддаётся оценке.

Первичный анализ ВБП включал цензурирование нового противоракового лечения (таблица 18). Результаты для ВБП с цензурированием и без него для нового противоракового лечения были последовательными.

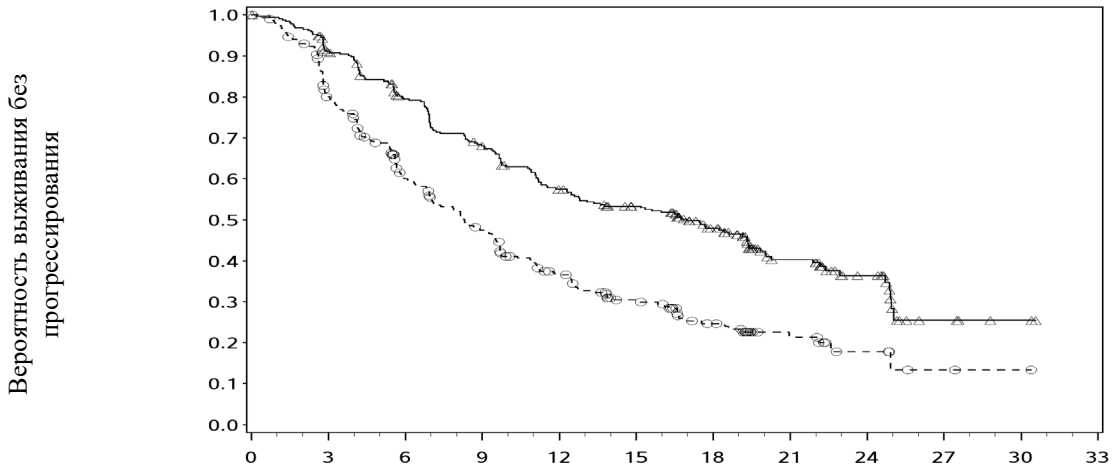
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(РЕЗОЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Польза с точки зрения ВБП наблюдалась в группе ниволумаба в комбинации с кабозантинибом по сравнению с сунитинибом независимо от категории риска IMDC. Медиана ВБП для группы низкого риска не была достигнута для ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и составила 12,81 месяца в группе сунитиниба (ОР = 0,60; 95% ДИ: 0,37; 0,98). Медиана ВБП для группы промежуточного риска составила 17,71 месяца для ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и 8,38 месяца для сунитиниба (ОР = 0,54; 95% ДИ: 0,41; 0,73). Медиана ВБП в группе высокого риска составила 12,29 месяца для ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и 4,21 месяца для сунитиниба (ОР = 0,36; 95% ДИ: 0,23; 0,58).

Преимущество с точки зрения ВБП наблюдалось в группе ниволумаба в комбинации с кабозантинибом по сравнению с сунитинибом независимо от экспрессии PD-L1 в опухоли. Медиана ВБП при экспрессии PD-L1 в опухоли ≥ 1% не составила 13,08 месяцев для ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и 4,67 месяца в группе сунитиниба (ОВ = 0,45; 95% ДИ: 0,29; 0,68). При экспрессии PD-L1 в опухоли < 1% медиана ВБП составила 19,84 месяца для ниволумаба в комбинации с кабозантинибом и 9,26 месяца в группе сунитиниба (ОР = 0,50; 95% ДИ: 0,38; 0,65).

Анализ обновленных данных по ВБП и ОВ проводился, когда все пациенты завершили 16 месяцев минимального последующего наблюдения (медиана наблюдения 23,5 месяца) (см. рисунки 16 и 17). ОР для ВБП составляло 0,52 (95% ДИ: 0,43; 0,64). ОР для ОВ составляло 0,66 (95% ДИ: 0,50; 0,87). Обновленные данные по эффективности (ВБП и ОВ) в подгруппах по категориям риска IMDC и уровням экспрессии PD-L1 подтвердили исходные результаты. В обновленном анализе было показано достижение медианы ВБП для группы низкого риска.

Рисунок 16: График Каплана–Мейера для ВБП (CA2099ER)



СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

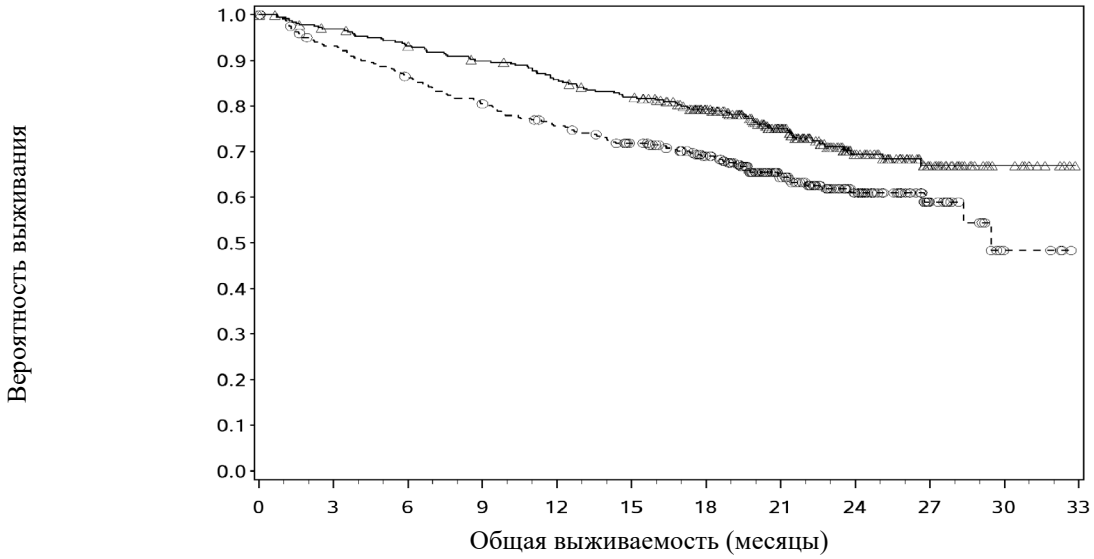
Выживаемость без прогрессирования в анализе BICR (месяцы)

Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + кабозантиниб											
323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Сунитиниб											
328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△—— Ниволумаб + кабозантиниб (события: 175/323), медиана и 95,0% ДИ: 16,95 (12,58, 19,38)
- - -○- - - Сунитиниб (события: 206/328), медиана и 95,0% ДИ: 8,31 (6,93, 9,69)

Рисунок 17: График Каплана–Мейера для ОВ (CA2099ER)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + кабозантиниб											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Сунитиниб											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△—— Ниволумаб + кабозантиниб (события: 86/323), медиана и 95% ДИ: НО
- - -○- - - Сунитиниб (события: 116/328), медиана и 95% ДИ: 29,47 (28,35, НО)

Плоскоклеточный рак головы и шеи

Безопасность и эффективность ниволумаба 3 мг/кг в качестве монотерапии для лечения метастатического или рецидивирующего ПКРГШ оценивали в рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA209141). В исследование были включены пациенты (18 лет и старше) с гистологически подтвержденным рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи (ротовая полость, глотка, гортань) III/IV стадии, не поддающимся местной терапии с радикальным вмешательством (хирургическое вмешательство или лучевая терапия с химиотерапией или без нее), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время терапии или в течение 6 месяцев после терапии препаратами платины и у которых показатель общего состояния по шкале ECOG составлял

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

0 или 1. Предшествующая терапия препаратами платины проводилась в соответствии с адъювантной, неоадъювантной, первичной схемой терапии или схемой терапии при рецидивирующих или метастатических формах рака. Пациенты были включены в исследование независимо от статуса экспрессии PD-L1 в опухоли или статуса вируса папилломы человека (ВПЧ). Пациенты с активным аутоиммунным заболеванием, медицинскими состояниями, требующими иммуносупрессии, рецидивирующей или метастатической карциномой носоглотки, плоскоклеточной карциномой неизвестной первичной этиологии, карциномой слюнной железы или неплоскоклеточным гистологическим типом опухоли (например, меланомой слизистой оболочки), активными метастазами в головной мозг или лептоменингеальными метастазами были исключены из исследования. К участию в исследовании допускались пациенты с леченными метастазами в головной мозг, у которых неврологическое состояние вернулось к исходному уровню не менее чем за 2 недели до включения в исследование, и которые либо не принимали кортикостероиды, либо принимали их в стабильной или снижающейся дозе < 10 мг в сутки аналога преднизолона.

В общей сложности 361 пациент был рандомизирован для получения либо ниволумаба 3 мг/кг (n = 240) внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели, либо для получения по выбору исследователя цетуксимаба (n = 15), нагрузочная доза 400 мг/м², далее 250 мг/м² в неделю, или метотрексата (n = 52) 40–60 мг/м² в неделю, или доцетаксела (n = 54) 30–40 мг/м² в неделю. Рандомизация была стратифицирована по предшествующему лечению цетуксимабом. Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Оценка состояния опухоли согласно критериям RECIST версии 1.1, проводилась через 9 недель после рандомизации и в дальнейшем продолжалась каждые 6 недель. Лечение после первоначального прогрессирования, определенного по критериям RECIST, версия 1.1, допускалось у пациентов на ниволумабе, если пациент получал клиническую пользу и переносил исследуемый препарат по оценке исследователя. Основным показателем эффективности была ОВ. Основными вторичными показателями эффективности были оцениваемые исследователями ВБП и ЧОО. Для оценки эффективности экспрессии PD-L1 в опухоли на предопределенных уровнях 1%, 5% и 10% были проведены дополнительные предварительно определенные анализы подгрупп.

Перед рандомизацией проводился систематический забор образцов опухолевой ткани для проведения заранее запланированного анализа эффективности в зависимости от экспрессии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

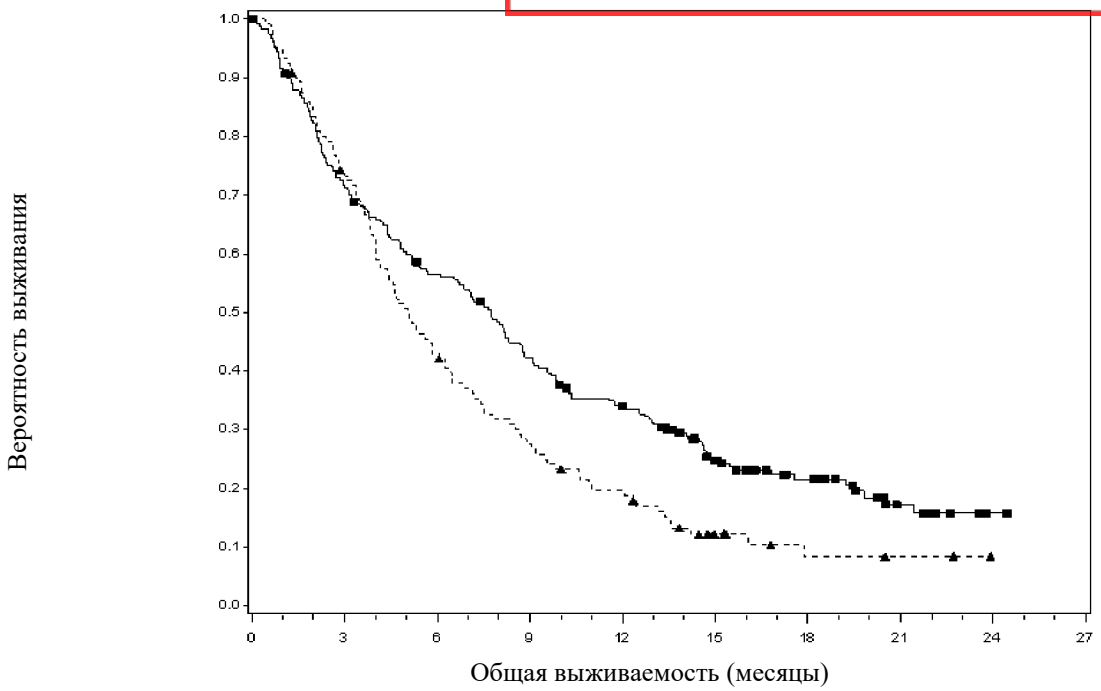
PD-L1 в опухоли. Экспрессию PD-L1 в опухоли определяли с помощью ИГХ анализа PD-L1 28-8 pharmDx.

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 60 года (диапазон: 28-83), 31% из них были в возрасте ≥ 65 лет, а 5% в возрасте ≥ 75 лет, 83% были мужчинами, 83% были белыми. Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составляла 0 (20%) или 1 (78%), 77% ранее курили или курили на момент включения в исследование, у 90% было заболевание IV стадии, у 66% было два или более поражений, 45%, 34% и 20% получали 1, 2 или 3 или более предшествующих линий системной терапии, соответственно, и 25% имели положительный статус ВПЧ-16.

При минимальном последующем наблюдении в течение 11,4 месяцев исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ у пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба, по сравнению с препаратом по выбору исследователя. Кривые выживаемости Каплана–Мейера для общей выживаемости представлены на рисунке 18. Результаты по эффективности приведены в таблице 25.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 18: График Каплана–Мейера для ОВ (CA209141)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб								
240	169	132	98	76	45	27	12	3
По выбору исследователя								
121	88	51	32	22	9	4	3	0

Ниволумаб 3 мг/кг (события: 184/240), медиана и 95% ДИ: 7,72 (5,68, 8,77)

Терапия по выбору исследователя (события: 105/121), медиана и 95% ДИ: 5,06 (4,04, 6,24)

Таблица 25: Результаты оценки эффективности (CA209141)

	ниволумаб (n = 240)		Терапия по выбору исследователя (n = 121)
Общая выживаемость			
НЯ	184 (76,7%)		105 (86,8%)
Отношение рисков[a]		0,71	
(95% ДИ)		(0,55, 0,90)	
p-значение[b]		0,0048	
Медиана (95% ДИ) (мес.)	7,72 (5,68, 8,77)		5,06 (4,04, 6,24)
Показатель (95% ДИ) через 6 мес.	56,5 (49,9, 62,5)		43,0 (34,0, 51,7)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	34,0 (28,0, 40,1)		19,7 (13,0, 27,3)
Показатель (95% ДИ) через 18 мес.	21,5 (16,2, 27,4)		8,3 (3,6, 15,7)
Выживаемость без прогрессирования			
События	204 (85,0%)		104 (86,0%)
Отношение рисков		0,87	
95% ДИ		(0,69, 1,11)	
p-значение		0,2597	
Медиана (95% ДИ) (мес.)	2,04 (1,91, 2,14)		2,33 (1,97, 3,12)
Показатель (95% ДИ) через 6 мес.	21,0 (15,9, 26,6)		11,1 (5,9, 18,3)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	9,5 (6,0, 13,9)		2,5 (0,5, 7,8)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

	ниволумаб (n = 240)	Терапия по выбору исследователя (n = 121)
Подтвержденный объективный ответ[c]	32 (13,3%)	7 (5,8%)
(95% ДИ)	(9,3, 18,3)	(2,4, 11,6)
Отношение шансов (95% ДИ)	2,49 (1,07, 5,82)	
Полный ответ (ПО)	6 (2,5%)	1 (0,8%)
Частичный ответ (ЧО)	26 (10,8%)	6 (5,0%)
Стабильное заболевание (СЗ)	55 (22,9%)	43 (35,5%)
Медиана времени до достижения ответа		
Месяцы (диапазон)	2,1 (1,8-7,4)	2,0 (1,9-4,6)
Медиана продолжительности ответа		
Месяцы (диапазон)	9,7 (2,8-20,3+)	4,0 (1,5+-8,5+)

[a] Получено из стратифицированной модели пропорциональных рисков.
[b] P-значение получено на основе логрангового критерия, стратифицированного по предшествующему лечению цетуксимабом; соответствующий граничный уровень значимости О'Брайена–Флеминга для эффективности = 0,0227.
[c] В группе ниволумаба было два пациента с ПО и семь пациентов с ЧО, у которых экспрессия PD-L1 в опухоли составляла < 1%.

Экспрессия PD-L1 в опухоли, поддающаяся количественной оценке, была измерена у 67% пациентов в группе ниволумаба и у 82% пациентов в группе терапии по выбору исследователя. Уровни экспрессии PD-L1 в опухоли были сбалансированы между двумя группами лечения (ниволумаб и терапия по выбору исследователя) при каждом из предварительно определённых уровней экспрессии PD-L1 в опухоли: ≥ 1% (55% и 62%), ≥ 5% (34% и 43%) или ≥ 10% (27% и 34%).

Пациенты с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках на всех предварительно определенных уровнях экспрессии в группе ниволумаба продемонстрировали большую вероятность улучшения выживаемости по сравнению с терапией по выбору исследователя. Величина пользы с точки зрения ОВ была одинаковой для уровней экспрессии PD-L1 опухоли ≥ 1%, ≥ 5% или ≥ 10% (см. таблицу 26).

Таблица 26: ОВ в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухоли (CA209141)

Экспрессия PD-L1	**ниволумаб**	**По выбору исследователя**	
	ОВ по статусу экспрессии PD-L1 в опухоли		
	Число событий (число пациентов)		**Нестратифицированное отношение рисков (95% ДИ)**
< 1%	56 (73)	32 (38)	0,83 (0,54, 1,29)
≥ 1%	66 (88)	55 (61)	0,53 (0,37, 0,77)
≥ 5%	39 (54)	40 (43)	0,51 (0,32, 0,80)
≥ 10%	30 (43)	31 (34)	0,57 (0,34, 0,95)

В поисковом апостериорном анализе с использованием невалидированного анализа экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках и экспрессию PD-L1 в опухоль-ассоциированных иммунных клетках (TAIC) анализировали с точки зрения величины эффекта лечения ниволумабом по сравнению с терапией по выбору исследователя. Этот анализ показал, что

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

не только экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках, но и экспрессия PD-L1 в TAIC, по-видимому, была связана с преимуществом ниволумаба по сравнению с терапией по выбору исследователя (см. таблицу 27). Из-за небольшого размера выборки в подгруппах и поискового характера анализа, окончательные выводы из этих данных сделать нельзя.

Таблица 27: Эффективность в зависимости от экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и TAIC (CA209141)

	Медиана ОВ[a] (месяцы) ОР[b] (95% ДИ)		Медиана ВБП[a] (месяцы) ОР[b] (95% ДИ)		ЧОО % (95% ДИ)[c]	
	ниволумаб	По выбору исследователя	ниволумаб	По выбору исследователя	ниволумаб	По выбору исследователя
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC многочисл. d (61 ниволумаб, 47 по выбору исследователя)	9,10	4,60	3,19	1,97	19,7	0
	0,43 (0,28, 0,67)		0,48 (0,31, 0,75)		(10,6, 31,8)	(0, 7,5)
PD-L1 ≥ 1%, PD-L1+ TAIC редк.[d] 27 ниволумаб, 14 терапия по выбору исследователя)	6,67	4,93	1,99	2,04	11,1	7,1
	0,89 (0,44, 1,80)		0,93 (0,46, 1,88)		(2,4, 29,2)	(0,2, 33,9)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC многочисл.[d] (43 ниволумаб, 25 по выбору исследователя)	11,73	6,51	2,10	2,73	18,6	12,0
	0,67 (0,38, 1,18)		0,96 (0,55, 1,67)		(8,4, 33,4)	(2,5, 31,2)
PD-L1 < 1%, PD-L1+ TAIC редк.[d] (27 ниволумаб, 10 терапия по выбору исследователя	3,71	4,85	1,84	2,12	3,7	10,0
	1,09 (0,50, 2,36)		1,91 (0,84, 4,36)		(< 0,1, 19,0)	(0,3, 44,5)

[a] ОВ и ВБП оценивали с использованием метода Каплана-Мейера.
[b] Отношение рисков в каждой подгруппе, полученное из модели пропорциональных рисков Кокса с лечением в качестве единственной ковариаты.
[c] Доверительный интервал для ЧОО, рассчитанный с использованием метода Клоппера-Пирсона.
[d] PD-L1+ TAIC в микроокружении опухоли были качественно оценены и охарактеризованы как "многочисленные", "промежуточные" и "редкие" на основании оценок патологоанатома. «Многочисленные» и «промежуточные» группы были объединены для определения «обширной» группы.

Пациентов с первичным очагом рака ротоглотки по оценке исследователя тестировали на ВПЧ (определяли с помощью иммуногистохимического анализа p16 [ИГХ]). Преимущество ОВ наблюдалось независимо от статуса ВПЧ (ВПЧ-положительный статус: ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,38, 1,04, ВПЧ-отрицательный статус: ОР = 0,64; 95% ДИ: 0,40, 1,03 и ВПЧ - неизвестный статус: ОР = 0,78; 95% ДИ: 0,55; 1,10).

Исходы, сообщаемые пациентами (PRO), оценивали с использованием опросников EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35 и 3-уровневой шкалы EQ-5D. В течение 15 недель последующего наблюдения пациенты, получавшие ниволумаб, демонстрировали стабильные исходы заболевания по результатам опроса пациентов (PRO), в то время как пациенты, распределенные на терапию по выбору исследователя, демонстрировали значительное снижение показателей общего состояния (например, физического, ролевого, социального функционирования) и состояния здоровья, а также усиление симптоматики (например,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

усталость, одышка, потеря аппетита, боль, сенсорные расстройства, проблемы с социальными контактами). Данные PRO следует интерпретировать с осторожностью, учитывая открытый дизайн исследования.

Уротелиальный рак

Лечение распространенного уротелиального рака

Рандомизированное открытое исследование 3 фазы ниволумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с химиотерапией (CA209901)

Безопасность и эффективность ниволумаба в комбинации с цисплатином и гемцитабином с последующей монотерапией ниволумабом оценивали в рандомизированном открытом исследовании CA209901 у пациентов с неоперабельным или метастатическим уротелиальным раком, которым показана терапия цисплатином. В исследование были включены пациенты (18 лет и старше) с гистологически или цитологически подтвержденным метастатическим или хирургически неоперабельным переходно-клеточным уротелиальным раком (ПКУР) с поражением почечной лоханки, мочеточника, мочевого пузыря или уретры, которым показана терапия цисплатином и гемцитабином. Включались пациенты с другими гистологическими вариантами (<50% в целом) (ПКУР должен был являться основным гистологическим подтипом). У всех пациентов должно было быть измеримое заболевание по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) в соответствии с критериями RECIST 1.1. Предшествующая системная противоопухолевая терапия метастатического или неоперабельного УР была запрещена. Предшествующая неоадъювантная или адъювантная химиотерапия на основе препаратов платины после радикальной цистэктомии разрешена, если заболевание рецидивировало через ≥12 месяцев после завершения терапии. Предшествующая внутрипузырная терапия также была разрешена, если она завершилась как минимум за 4 недели до начала исследуемого лечения. Лучевая терапия (с химиотерапией или без нее) с намерением излечения разрешалась, если лечение было завершено более чем за 12 месяцев до включения в исследование. Паллиативная лучевая терапия была разрешена при условии ее завершения как минимум за 2 недели до начала терапии.

Всего 608 пациентов были рандомизированы для лечения ниволумабом в комбинации с цисплатином и гемцитабином (n = 304) или цисплатином и гемцитабином (n = 304). Рандомизация была стратифицирована по статусу PD-L1 в опухоли (≥ 1% по сравнению с <1% или неопределенный) и метастазам в печень (да или нет). Медиана возраста составила

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 3002)

65 лет (диапазон от 32 до 86), 51% пациентов были ≥ 65 лет и 12% пациентов ≥ 75 лет, 23% были азиатами, 72% – европеоидами, 0,3% – негроидами, 77% – мужчинами, 23% - женщинами. Исходное общее состояние по шкале ECOG составило 0 (53%) или 1 (46%). Пациенты в группе ниволумаба в комбинации с цисплатином и гемцитабином получали ниволумаб в дозе 360 мг каждые 3 недели в комбинации с цисплатином и гемцитабином до 6 циклов, после чего продолжали монотерапию ниволумабом в дозе 480 мг каждые 4 недели в общей сложности до 24 месяцев. Пациенты получали гемцитабин 1000 мг/м² в/в в течение 30 минут в 1-й и 8-й дни 3-недельного цикла лечения и цисплатин 70 мг/м² в/в в течение 30-120 минут в 1-й день 3-недельного цикла лечения. В общей сложности 92 пациента (49 в группе ниволумаба в комбинации с цисплатином и гемцитабином и 43 в группе цисплатина и гемцитабина) перешли с цисплатина на карбоплатин как минимум после 1 цикла цисплатина.

Исследование продемонстрировало статистически значимую пользу по показателям ОВ и ВБП у пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба в комбинации с цисплатином и гемцитабином, по сравнению только с цисплатином и гемцитабином. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 28 и на рисунках 19 и 20.

Таблица 28: Результаты оценки эффективности (CA209901)

	ниволумаб и химиотерапия цисплатином гемцитабином (n = 304)	**химиотерапия цисплатином-гемцитабином (n = 304)**
Общая выживаемость[a]		
События	172 (56,6)	193 (63,5)
Медиана (месяцев) (95% ДИ)	21,7 (18,6, 26,4)	18,9 (14,7, 22,4)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	0,78 (0,63, 0,96)	
p-значение[c]	0,0171	
Выживаемость без прогрессирования[a]		
События	211 (69,4)	191 (62,8)
Медиана (месяцев) (95% ДИ)	7,92 (7,62, 9,49)	7,56 (6,05, 7,75)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	0,72 (0,59, 0,88)	
p-значение[c]	0,0012	
Частота объективного ответа		
Пациенты, ответившие на лечение	175 (57,6)	131 (43,1)
(95% ДИ)	(51,8, 63,2)	(37,5, 48,9)

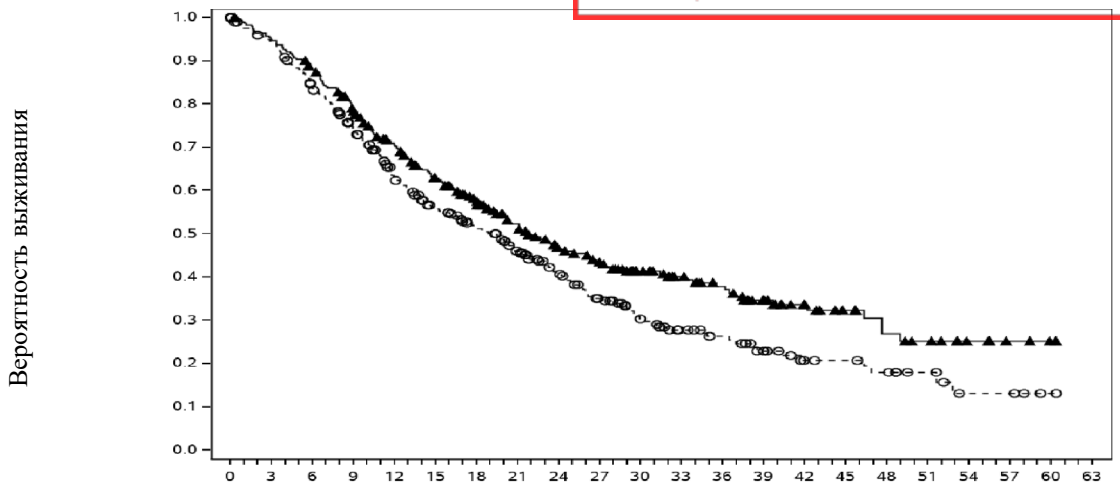
[a] На основании оценок Каплана-Мейера

[b] Стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса.

двустороннее p-значение, рассчитанное с помощью стратифицированного лог-рангового критерия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 19: График Каплана–Мейера для ОВ (CA209901)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + химиотерапия гемцитабином-цисплатином

304 286 264 228 196 167 142 119 97 84 69 58 48 36 25 20 15 12 7 4 2 0

Химиотерапия гемцитабином-цисплатином

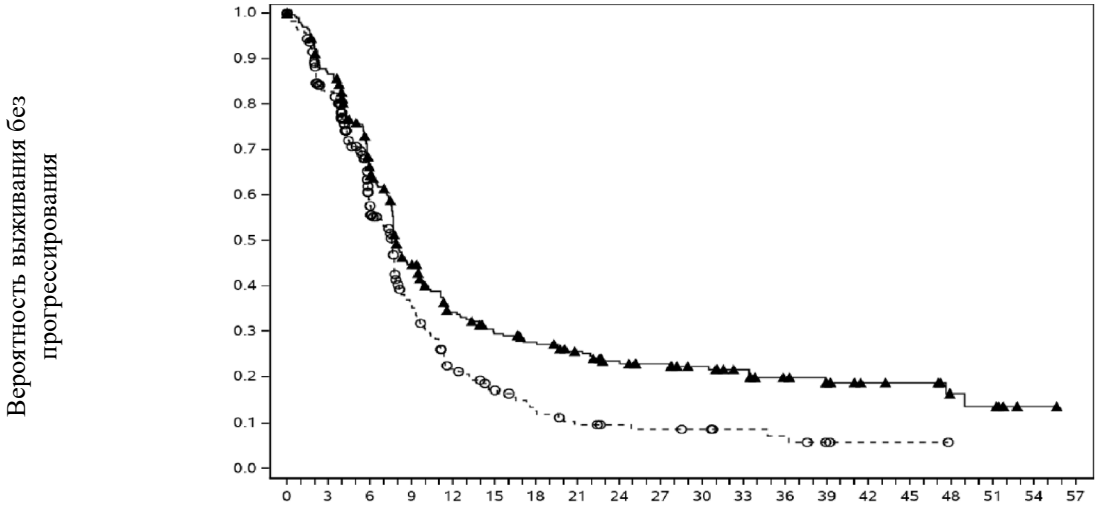
304 277 242 208 166 140 122 102 82 65 49 39 33 24 17 16 13 9 4 4 1 0

- - -▲- - - Ниволумаб + химиотерапия гемцитабином-цисплатином (события: 172/304), медиана и 95% ДИ: 21,72 (18,63, 26,38)

- - -○- - - Химиотерапия гемцитабином-цисплатином (события: 193/304), медиана и 95% ДИ: 18,85 (14,72, 22,44)

На дату окончания сбора клинических данных 09 мая 2023 г., минимальный период наблюдения 7,4 месяца.

Рисунок 20: Кривые Каплана–Мейера для ВБП (CA209901)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + химиотерапия гемцитабином-цисплатином

304 253 179 116 82 65 57 49 41 36 31 26 19 14 11 10 10 6 5 1 0

Химиотерапия гемцитабином-цисплатином

304 223 119 63 35 25 17 12 12 10 9 8 6 5 2 1 1 0 0 0 0

- - -▲- - - Ниволумаб + химиотерапия гемцитабином-цисплатином (события: 212/304), медиана и 95% ДИ: 7,92 (7,62, 9,49)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

- - -○- - - Химиотерапия гемцитабином-цисплатином (события: 191/304), медиана и 95% ДИ: 7,56 (6,05, 7,75)

На дату окончания сбора клинических данных 09 мая 2023 г., минимальный период наблюдения 7,4 месяца.

В первичном анализе ВБП были цензурированы пациенты, начавшие новую противоопухолевую терапию до прогрессирования заболевания (таблица 28). Результаты анализа для ВБП с цензурированием новой противоопухолевой терапии и без него были сопоставимы.

Открытое исследование фазы 2 (CA209275)

Безопасность и эффективность ниволумаба 3 мг/кг в качестве монотерапии для лечения местнораспространенного или метастатического УР оценивали в рандомизированном открытом несравнительном исследовании фазы 2 (CA209275).

В исследование были включены пациенты (18 лет и старше), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после химиотерапии препаратами платины по поводу распространенного или метастатического заболевания или у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев после завершения неоадъювантной или адъювантной химиотерапии препаратами платины. Оценка общего состояния по шкале ECOG у пациентов составляла 0 или 1, и пациенты были включены в исследование независимо от статуса опухоли PD-L1. Пациенты с активными метастазами в головной мозг или лептоменингеальными метастазами, активным аутоиммунным заболеванием или заболеваниями, требующими системной иммуносупрессии, были исключены из исследования. Пациенты, которые ранее получали более 2 линий химиотерапии с метастазами в печени, были исключены.

В общей сложности 270 пациентов, получавших ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно в течение 60 минут каждые 2 недели с минимальным периодом наблюдения 8,3 месяца, отвечали критериям для оценки эффективности. Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Первая оценка состояния опухоли проводилась через 8 недель после начала лечения и далее каждые 8 недель до 48 недель, а затем каждые 12 недель до прогрессирования заболевания или прекращения лечения, в зависимости от того, что наступит позже. Оценка состояния опухоли продолжалась и после прекращения лечения у пациентов, которые прекратили лечение по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания. Лечение после первоначального прогрессирования, определенного по критериям RECIST, версия 1.1, допускалось, если пациент получал клиническую пользу, у него отсутствовало быстрое прогрессирование

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

заболевания и он переносил исследуемый препарат по оценке исследователя. Первичным показателем эффективности была ЧОО, определенная в анализе BICR. Дополнительные показатели эффективности включали продолжительность ответа, ВБП и ОВ.

Медиана возраста составила 66 лет (диапазон: 38–90). 55% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, а 14% – в возрасте ≥ 75 лет. Большинство пациентов были европеоидами (86%) и мужчинами (78%). Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (54%) или 1 (46%).

Таблица 29: Результаты оценки эффективности (CA209275)[a]

		ниволумаб (n = 270)
Подтвержденный объективный ответ		54 (20,0%)
(95% ДИ)		(15,4, 25,3)
Полный ответ (ПО)		8 (3,0%)
Частичный ответ (ЧО)		46 (17,0%)
Стабильное заболевание (СЗ)		60 (22,2%)
Медиана продолжительности ответа[b]		
Месяцы (диапазон)		10,4 (1,9+-12,0+)
Медиана времени до достижения ответа		
Месяцы (диапазон)		1,9 (1,6, 7,2)
Выживаемость без прогрессирования		
События (%)		216 (80)
Медиана (95% ДИ), месяцев		2,0 (1,9, 2,6)
Показатель (95% ДИ) через 6 мес.		26,1 (20,9, 31,5)
Общая выживаемость[c]		
События (%)		154 (57)
Медиана (95% ДИ), месяцев		8,6 (6,05, 11,27)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.		41,0 (34,8, 47,1)
	Уровень экспрессии PD-L1 в опухоли	
	< 1%	**≥ 1%**
Подтвержденный объективный ответ (95% ДИ)	16% (10,3, 22,7) n = 146	25% (17,7, 33,6) n=124
Медиана продолжительности ответа		
Месяцы (диапазон)	10,4 (3,7, 12,0+)	Не достигнуто ($1,9^{+}12,0^{+}$)
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана (95% ДИ), месяцев	1,9 (1,8, 2,0)	3,6 (1,9, 3,7)
Показатель (95% ДИ) через 6 мес.	22,0 (15,6, 29,2)	30,8 (22,7, 39,3)
Общая выживаемость		
Медиана (95% ДИ), месяцев	5,9 (4,37, 8,08)	11,6 (9,10, НО)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	34,0 (26,1, 42,1)	49,2 (39,6, 58,1)

«+» обозначает цензурированное наблюдение.

[a] Медиана периода последующего наблюдения составляет 11,5 месяца.

[b] Данные нестабильны из-за ограниченного периода наблюдения за ответом.

[c] включали 4 смертельных случая, связанных с препаратом: 1 случай пневмонита, 1 случай острой дыхательной недостаточности, 1 случай дыхательной недостаточности и 1 случай сердечно-сосудистой недостаточности.

НО — не поддаётся оценке.

Результаты апостериорного поискового анализа показывают, что у пациентов с низкой (например, <1%) или нулевой экспрессией PD-L1 в опухоли другие характеристики пациента (например, метастазы в печени, метастазы во внутренние органы, исходный уровень гемоглобина <10 г/дл и оценка общего состояния по шкале ECOG = 1) могут обуславливать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

клинический исход.

Открытое исследование фазы 1/2 (CA209032)

CA209032 представляло собой открытое многокогортное исследование фазы 1/2, которое включало когорту из 78 пациентов (включая 18 субъектов, которые получали запланированное перекрестное лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг) с критериями включения, аналогичными критериям включения в исследование CA209275, получавших монотерапию ниволумабом в дозе 3 мг/кг для лечения УР. При минимальном последующем наблюдении в течение 9 месяцев подтвержденная ЧОО по оценке исследователя составила 24,4% (95% ДИ: 15,3; 35,4). Медиана продолжительности ответа не была достигнута (диапазон: 4,4–16,6+ месяцев). Медиана ОВ составляла 9,7 месяца (95% ДИ: 7,26, 16,16), а расчетный показатель ОВ составил 69,2% (ДИ: 57,7, 78,2) через 6 месяцев и 45,6% (ДИ: 34,2, 56,3) через 12 месяцев.

Адъювантное лечение уротелиального рака

Рандомизированное исследование фазы 3 адъювантной терапии ниволумабом в сравнении с плацебо (CA209274)

Безопасность и эффективность адъювантной монотерапии ниволумабом УР оценивали в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании фазы 3 (CA209274). В исследование были включены пациенты (18 лет и старше), перенесшие радикальную резекцию мышечно-инвазивного уротелиального рака (МИУР) мочевого пузыря или верхних мочевыводящих путей (почечная лоханка или мочеточник), и подверженные высокому риску рецидива. Критерии патологического стадирования МИУР, определяющие пациентов с высоким риском, представляли собой ypT2-ypT4a или ypN^+ для взрослых пациентов, получавших неоадъювантную химиотерапию цисплатином, и pT3-pT4a или pN+ для взрослых пациентов, которые не получали неоадъювантную химиотерапию цисплатином и не подходили для адъювантной химиотерапии цисплатином или отказывались от адъювантной химиотерапии цисплатином. В исследование были включены пациенты независимо от их статуса PD-L1, которые имели оценку общего состояния по шкале ECOG 0 или 1 (оценка по шкале ECOG 2 была разрешена для пациентов, не отвечающих критериям неоадъювантной химиотерапии цисплатином). Экспрессию PD-L1 в опухоли определяли с помощью ИГХ анализа PD-L1 28-8 pharmDx. В исследование не были включены пациенты с активным, известным или подозреваемым аутоиммунным заболеванием, пациенты, которые проходили лечение любой химиотерапией,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

лучевой терапией, биопрепаратами для лечения рака, внутрипузырной терапией или исследуемой терапией в течение 28 дней после первого введения исследуемого препарата.

В общей сложности 709 пациентов были рандомизированы на получение либо ниволумаба в дозе 240 мг (n = 353) каждые 2 недели, либо плацебо (n = 356) каждые 2 недели до рецидива или неприемлемой токсичности в течение максимальной продолжительности лечения 1 год. Из них у 282 пациента наблюдалась экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1%: 140 в группе ниволумаба и 142 в группе плацебо. Рандомизация была стратифицирована по патологическому статусу лимфоузлов (N+ или N0/x с < 10 удаленными лимфоузлами или N0 с ≥ 10 удаленными лимфоузлами), экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (≥ 1% или < 1%/неопределенная) и использованию неоадъювантной химиотерапии цисплатином. Визуализация опухоли должна была проводиться каждые 12 недель с даты первой дозы до недели 96, затем каждые 16 недель с недели 96 до недели 160, затем каждые 24 недели до рецидива не в уротелиальном тракте или до прекращения лечения (в зависимости от того, что произошло позже) в течение максимум 5 лет. Первичными показателями эффективности были выживаемость без заболевания (ВБЗ) у всех рандомизированных пациентов и ВБЗ у рандомизированных пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1%. ВБЗ определялась как время между датой рандомизации и датой первого задокументированного рецидива по оценке исследователя (локально в уротелиальном тракте, локально за пределами уротелиального тракта или отдаленный) или смертью (по любой причине), в зависимости от того, что наступило раньше. Вторичные показатели эффективности включали общую выживаемость (ОВ).

Исходные характеристики были в целом аналогичными во всех группах лечения. У пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% медиана возраста составила 66 лет (диапазон: 34–92 года); 76% пациентов были мужчинами, а 76% — представителями европеоидной расы. У 82% пациентов диагностирован мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (МИРМП), у 18% — уротелиальный рак верхних мочевыводящих путей (УРВМП) (почечная лоханка и мочеточник), 42% пациентов ранее получали цисплатин в неоадъювантных схемах, 45% пациентов имели N+ статус при радикальной резекции, оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (61%), 1 (37%) или 2 (2%), и у 7% пациентов значения гемоглобина были < 10 г/дл.

При первичном заранее определенном промежуточном анализе у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% (минимальное последующее наблюдение 6,3 месяца и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

медиана последующего наблюдения 22,1 месяца для группы ниволумаба) исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ВБЗ у пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба, по сравнению с плацебо. Медиана ВБЗ, определённая исследователем, не достигнута (95% ДИ: 21,19; НД) для ниволумаба по сравнению с 8,41 месяца (95% ДИ: 5,59–21,19) для плацебо; отношение рисков 0,55 (98,72% ДИ: 0,35–0,85), p-значение = 0,0005. Первичный анализ ВБЗ включал цензурирование нового противоракового лечения. Результаты для ВБЗ с цензурированием и без него для нового противоракового лечения были последовательными.

В обновленном описательном анализе ВБЗ у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% (минимальное последующее наблюдение 11,4 месяца и медиана последующего наблюдения 25,5 месяцев для группы ниволумаба) было подтверждено улучшение ВБЗ.

Результаты оценки эффективности в этом описательном обновленном анализе показаны в таблице 30 и на рисунке 21.

Таблица 30: Результаты оценки эффективности у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% (CA209648)

	ниволумаб (n = 140)	**плацебо** (n = 142)
Выживаемость без признаков заболевания	Минимальный период последующего наблюдения 11,4 месяца	
События (%)	56 (40,0)	85 (59,9)
Отношение рисков (95% ДИ)[a]	0,53 (0,38, 0,75)	
Медиана (95% ДИ) (мес.)[b]	НД (22,11, НО)	8,41 (5,59, 20,04)
Показатель (95% ДИ) через 6 мес.	74,5 (66,2, 81,1)	55,7 (46,8, 63,6)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	67,6 (59,0, 74,9)	46,3 (37,6, 54,5)
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	58,6 (49,3, 66,9)	37,4 (29,0, 45,8)

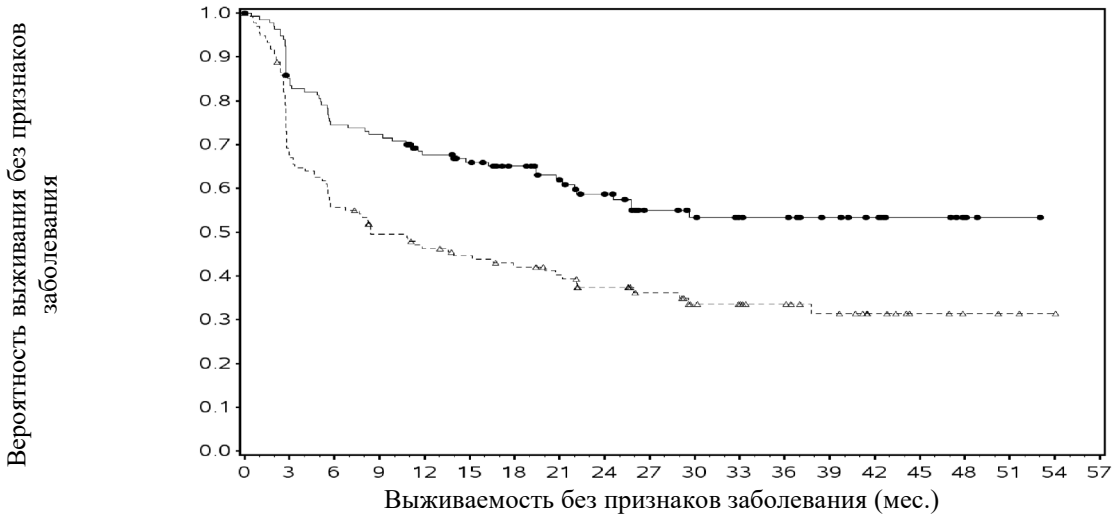
НД – не достигнуто; НО – не поддаётся оценке.

[a] Стратифицированная модель пропорциональных рисков Кокса. Отношение рисков для ниволумаба по сравнению с плацебо.

[b] На основе значений, рассчитанных методом Каплана-Мейера.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 21: Графики Каплана-Мейера для ВБЗ у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% (CA209274)



Количество пациентов в группе риска

Плацебо	142	90	74	62	57	53	49	44	36	29	23	21	18	14	9	5	3	2	1	0
Ниволумаб	140	113	99	96	85	75	67	58	50	38	33	30	29	22	19	8	3	1	0	0

- - -△- - - Плацебо (события: 85/142), медиана и 95% ДИ: 8,41 (5,59, 20,04)
—●— Ниволумаб (события: 56/140), медиана и 95% ДИ: НД (22,11, НД)

Минимальный период последующего наблюдения 11,4 месяца

Поисковые предварительно определенные описательные анализы подгрупп проводили у пациентов на основе предшествующего лечения цисплатином в неоадъювантных схемах.

В подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1%, которые ранее получали цисплатин в неоадъювантной схеме (n = 118), ОР ВБЗ составляло 0,37 (95% ДИ: 0,22, 0,64), медиана ВБЗ не была достигнута, и 8,41 месяца для групп ниволумаба и плацебо, соответственно. В подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1%, которые ранее не получали цисплатин в неоадъювантной схеме (n = 164), ОР ВБЗ составляло 0,69 (95% ДИ: 0,44, 1,08) с медианой ВБЗ 29,67 и 11,37 месяцев для групп ниволумаба и плацебо, соответственно.

Колоректальный рак с dMMR или MSI-H

Метастатический колоректальный рак с высоким уровнем микросателлитной нестабильности или дефицитом системы репарации неспаренных оснований

CHECKMATE-142 (NCT02060188) было многоцентровым, нерандомизированным, открытым исследованием с несколькими параллельными когортами у пациентов с метастатическим КРР (мКРР) и dMMR или MSI-H (по данным местной лаборатории), прогрессированием заболевания во время или после предшествующего лечения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

химиотерапией на основе фторпиримидина, оксалиплатина или иринотекана. Ключевые критерии отбора: не менее 1 предшествующей линии терапии метастатического заболевания, общее состояние по шкале ECOG 0 или 1 и отсутствие активных метастазов в головной мозг, активного аутоиммунного заболевания или заболеваний, требующих системной иммуносупрессивной терапии.

Пациенты с мКРР с MSI-H, включенные в когорту монотерапии препаратом ОПДИВО, получали его в дозе 3 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 2 недели. Пациенты с мКРР и MSI-H, включенные в когорту препарата ОПДИВО и ипилимумаба, получали препарат ОПДИВО 3 мг/кг и ипилимумаб 1 мг/кг в/в каждые 3 недели всего 4 введения, с последующей монотерапией препаратом ОПДИВО 3 мг/кг в/в каждые 2 недели. Лечение в обеих когортах продолжалось до неприемлемой токсичности или рентгенологически подтвержденного прогрессирования.

Ответ опухоли оценивали каждые 6 недель в течение первых 24 недель и каждые 12 недель в последующем. Показатели эффективности включали ЧОО и продолжительность ответа по оценке BICR с использованием критериев RECIST версии 1.1.

В общей сложности 74 пациента с мКРР с MSI-H были включены в когорту монотерапии препаратом ОПДИВО. Медиана возраста составила 53 года (диапазон 23-79), 23% были в возрасте ≥65 лет, 5% — в возрасте ≥75 лет, 59% были мужчинами, 88% – европеоидами. Исходное общее состояние по шкале ECOG составило 0 (43%), 1 (55%) или 2 (1,4%), у 36% пациентов был диагностирован синдром Линча. Из 74 пациентов 72% ранее получали фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан; 7%, 30%, 28%, 19% и 16% получали 0, 1, 2, 3 или ≥4 предшествующих линий терапии метастатического заболевания, соответственно, и 42% пациентов получали антитела к EGFR.

В общей сложности 119 пациентов с мКРР с MSI-H были включены в когорту препарата ОПДИВО и ипилимумаба. Медиана возраста составила 58 лет (диапазон 21-88), 32% пациентов были в возрасте ≥65 лет, 9% — в возрасте ≥75 лет, 59% были мужчинами, 92% были европеоидами. Исходное общее состояние по шкале ECOG составило 0 (45%) и 1 (55%), у 29% пациентов был диагностирован синдром Линча. Из 119 пациентов 69% ранее получали фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан; 10%, 40%, 24% и 15% получали 1, 2, 3 или ≥4 предшествующих линий терапии метастатического заболевания, соответственно, и 29% пациентов получали антитела к EGFR.

Результаты эффективности для каждой одногрупповой когорты показаны в таблице 31.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 31: Результаты оценки эффективности — CHECKMATE-142

	ОПДИВО[a] Когорта MSI-H/dMMR		**ОПДИВО и ипилимумаб[b] Когорта MSI-H/dMMR**	
	Все пациенты (N = 74)	**Предшествующее лечение (фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан) (n=53)**	**Все пациенты (N = 119)**	**Предшествующее лечение (фторпиримидин, оксалиплатин и иринотекан) (n=82)**
Частота объективного ответа по оценке BICR, n (%)	28 (38%)	17 (32%)	71 (60%)	46 (56%)
(95% ДИ)[c]	(27, 50)	(20, 46)	(50, 69)	(45, 67)
Полный ответ (%)	8 (11%)	5 (9%)	17 (14%)	11 (13%)
Частичный ответ (%)	20 (27%)	12 (23%)	54 (45%)	35 (43%)
Длительность ответа				
Доля ответивших на лечение с длительностью ответа ≥6 месяцев	86%	94%	89%	87%
Доля ответивших на лечение с длительностью ответа ≥12 месяцев	82%	88%	77%	74%

[a] У всех пациентов, получавших препарат ОПДИВО, минимальная длительность наблюдения составила 33,7 месяца (n=74).

[b] У всех пациентов, получавших препарат ОПДИВО и ипилимумаб, минимальная длительность наблюдения составила 27,5 месяца (n=119).

[c] Рассчитано с использованием метода Клоппера-Пирсона.

Открытое исследование ниволумаба в комбинации с ипилимумабом в сравнении с химиотерапией у пациентов с КРР с dMMR или MSI-H, ранее не получавших лечение метастатического заболевания

Безопасность и эффективность ниволумаба 240 мг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 3 недели, максимум 4 дозы, с последующей монотерапией ниволумабом 480 мг каждые 4 недели в качестве первой линии терапии неоперабельного или метастатического КРР с известным статусом MSI-H или dMMR в опухоли оценивали в рандомизированном,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 2022)

многогрупповом, открытом исследовании 3 фазы (CA2098HW). Группы исследуемого лечения: монотерапия ниволумабом, ниволумаб в комбинации с ипилимумабом или химиотерапия по выбору исследователя. Статус опухоли MSI-H или dMMR определяли в соответствии с местными стандартами с использованием ПЦР, NGS или ИГХ-анализов. Централизованную оценку статуса MSI-H с использованием ПЦР (Idylla MSI) и статуса dMMR с использованием ИГХ-анализа (Omnis MMR) проводили ретроспективно на образцах опухолей, которые использовались для определения статуса MSI-H/dMMR в местной лаборатории. Пациенты с подтвержденным статусом MSI-H/dMMR при любом централизованном исследовании составили основную популяцию для оценки эффективности. Пациенты с метастазами в головной мозг, имеющими клинические проявления, активным аутоиммунным заболеванием, получавшие системные кортикостероиды или иммунодепрессанты, или проходившие лечение ингибиторами контрольных точек, в исследование не включались. Рандомизация была стратифицирована по локализации опухоли (справа или слева). Пациенты, рандомизированные в группу химиотерапии, могли получать комбинацию ниволумаб плюс ипилимумаб до прогрессирования по оценке BICR.

В исследовании было рандомизировано всего 303 пациента, ранее не получавших лечение метастатического заболевания, из них 202 получали ниволумаб в комбинации с ипилимумабом, и 101 – химиотерапию. Среди них 255 имели централизованно подтвержденный статус MSI-H/dMMR, 171 – в группе ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и 84 – в группе химиотерапии. Пациенты в группе ниволумаба плюс ипилимумаба получали ниволумаб 240 мг каждые 3 недели в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 3 недели, максимум 4 дозы, с последующей монотерапией ниволумабом 480 мг каждые 4 недели. Пациенты в группе химиотерапии получали режим mFOLFOX6 (оксалиплатин, лейковорин и фторурацил) с бевацизумабом или цетуксимабом, или без них: оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 400 мг/м² и фторурацил 400 мг/м² внутривенно болюсно, затем фторурацил 2400 мг/м² в течение 46 часов каждые 2 недели. Бевацизумаб 5 мг/кг или цетуксимаб 500 мг/м² до режима mFOLFOX6 каждые 2 недели; или FOLFIRI (иринотекан, лейковорин и фторурацил) с бевацизумабом или цетуксимабом или без них: иринотекан 180 мг/м², лейковорин 400 мг/м² и фторурацил 400 мг/м² внутривенно болюсно и фторурацил 2400 мг/м² в течение 46 часов каждые 2 недели. Бевацизумаб 5 мг/кг или цетуксимаб 500 мг/м² до режима FOLFIRI каждые 2 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

заболевания, возникновения неприемлемой токсичности или в течение 24 месяцев для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. Пациентам, прекратившим комбинированную терапию по причине нежелательных реакций, связанных с ипилимумабом, разрешалось продолжить монотерапию ниволумабом. Оценку опухоли в соответствии с критериями RECIST версии 1.1 проводили каждые 6 недель в течение первых 24 недель, затем каждые 8 недель до 96-й недели, каждые 16 недель до 146-й недели и каждые 24 недели в последующем.

Исходные характеристики всех рандомизированных пациентов, ранее не получавших лечения метастатического заболевания: медиана возраста 63 года (диапазон 21–87 лет); 46% пациентов ≥ 65 лет и 18% ≥ 75 лет; 46% были мужчинами, 86% — европеоидной расы. Исходное общее состояние по шкале ECOG составило 0 (54%) и ≥ 1 (46%); локализация опухоли была правосторонней или левосторонней у 68% и 32% пациентов, соответственно; среди 223 пациентов с известным статусом у 39 пациентов был подтверждён синдром Линча. Исходные характеристики пациентов с центрально подтвержденным статусом MSI-H/dMMR, ранее не получавших лечение по поводу метастатического заболевания, были сопоставимы с таковыми у всех рандомизированных пациентов, ранее не получавших лечение. Среди 101 пациента, рандомизированного для химиотерапии, 88 получили химиотерапию в соответствии с протоколом, включая режимы, содержащие оксалиплатин (58%) и иринотекан (42%). Еще 66 пациентов получили таргетную терапию бевацизумабом (64%) или цетуксимабом (11%).

Первичной конечной точкой оценки эффективности была ВБП по оценке BICR по критериям RECIST версии 1.1. Дополнительные показатели эффективности включали ЧОО по оценке BICR, ОВ и продолжительность ответа.

Исследование достигло первичной конечной точки при запланированном промежуточном анализе, продемонстрировав статистически значимое улучшение показателей ВБП по оценке BICR у пациентов с центрально подтвержденным статусом MSI-H/dMMR в группе ниволумаба + ипилимумаба по сравнению с группой химиотерапии. Результаты ВБП по BICR представлены в таблице 32 и на рисунке 22. На момент этого промежуточного анализа другие конечные точки, включая анализ в группе монотерапии ниволумабом, не оценивались из-за предусмотренной процедуры иерархического тестирования.

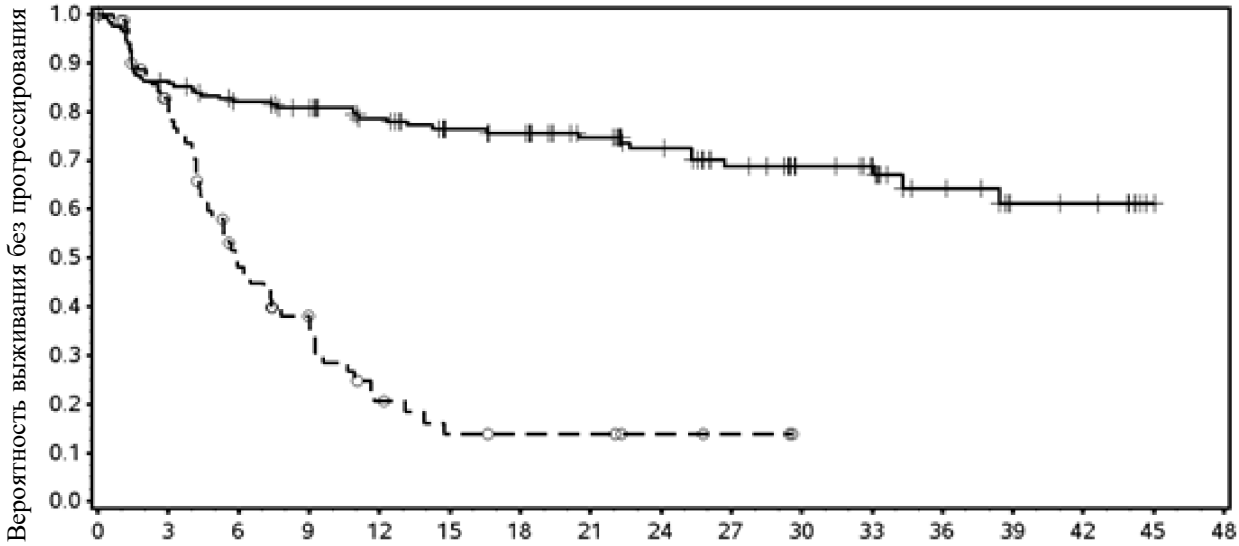
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 32: Результаты оценки эффективности первой линии терапии КРР с центрально подтвержденным статусом MSI-H/dMMR (CA2098HW)[a]

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 171)	химиотерапия (n = 84)
Выживаемость без прогрессирования		
События	48 (28%)	52 (62%)
Отношение рисков	0,21	
95% ДИ	(0,14, 0,32)	
значение p[b]	< 0,0001	
Медиана (95% ДИ) (мес.)	НД (38,4, НД)	5,9 (4,4, 7,8)

[a] Медиана периода последующего наблюдения = 31,5 месяцев (диапазон от 6,1 до 48,4 месяца).
[b] На основе стратифицированного 2-стороннего логарифмического рангового критерия

Рисунок 22: Кривая Каплана-Мейера для ВБП при первой линии терапии у пациентов с КРР с центрально подтвержденным статусом MSI-H/dMMR (CA2098HW)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + ипилимумаб

171	144	132	122	108	95	92	77	64	53	42	37	22	10	9	1	0

Химиотерапия

84	53	29	20	10	6	5	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0

—+—— Ниволумаб + ипилимумаб (события: 48/171), медиана и 95% ДИ: НД (38,44, НД)
- - -○- - - Химиотерапия (события: 52/84), медиана и 95% ДИ: 5,85 (4,37, 7,79)

Открытое исследование ниволумаба в комбинации с ипилимумабом у пациентов с КРР с dMMR или MSI-H, ранее получавших комбинированную химиотерапию на основе фторпиримидина

Безопасность и эффективность ниволумаба 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг для лечения метастатического колоректального рака с dMMR или MSI-H оценивали в многоцентровом открытом несравнительном исследовании фазы 2 (CA209142).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

В исследование были включены пациенты (18 лет и старше) с локально определенным статусом dMMR или MSI-H, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время, после предшествующей терапии фторпиримидином и оксалиплатином или иринотеканом или с непереносимостью такой терапии. У пациентов, которые получали последнее предшествующее лечение в качестве адъювантной терапии, должно было наблюдаться прогрессирование заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной химиотерапии. Оценка общего состояния по шкале ECOG у пациентов составляла 0 или 1, и пациенты были включены в исследование независимо от статуса опухоли PD-L1. Пациенты с активными метастазами в головной мозг, активным аутоиммунным заболеванием или заболеваниями, требующими системной иммуносупрессии, были исключены из исследования.

В общей сложности 119 пациентов получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно в течение 60 минут в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг внутривенно в течение 90 минут каждые 3 недели в виде 4 доз с последующей монотерапией ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Лечение продолжалось, пока сохранялась клиническая польза или до развития непереносимой токсичности. Оценка состояния опухоли по критериям RECIST версии 1.1 проводилась каждые 6 недель в течение первых 24 недель и каждые 12 недель в последующем. Первичным показателем исхода была ЧОО по оценке исследователя. Вторичными показателями исхода были ЧОО по оценке BICR и частота контроля заболевания. Анализ ЧОО включал оценку продолжительности ответа и времени до достижения ответа. Исследовательские показатели исходов включали ВБП и ОВ.

Медиана возраста составила 58 лет (диапазон 21–88); 32% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 9% — ≥ 75 лет; 59% пациентов были мужчинами, 92% — европеоидами. Оценка общего состояния по шкале ECOG на исходном уровне составляла 0 (45%) или 1 (55%), у 25% пациентов были мутации в гене BRAF, у 37% были мутации KRAS, а у 12% статус был неизвестен. Из 119 пациентов, получавших лечение, 109 ранее получали химиотерапию на основе фторпиримидина в схеме терапии метастатических форм рака и 9 – в адъювантной схеме. До включения в исследование из 119 получавших лечение пациентов 118 (99%) получали фторурацил, 111 (93%) получали оксалиплатин, 87 (73%) получали иринотекан в рамках предшествующей терапии; 82 (69%) получали предшествующее лечение фторпиримидином, оксалиплатином и иринотеканом. 23%, 36%, 24% и 16% получали 1, 2, 3 или 4 и более предшествующих линий терапии, соответственно, и 29% пациентов получали

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

ингибитор EGFR.

Результаты оценки эффективности (минимальный период последующего наблюдения 46,9 месяца; медиана последующего наблюдения 51,1 месяца) приведены в таблице 33.

Таблица 33: Результаты оценки эффективности (CA209142)*

	ниволумаб + ипилимумаб (n = 119)
Подтвержденный объективный ответ, n (%)	77 (64,7)
(95% ДИ)	(55,4, 73,2)
Полный ответ (ПО), n (%)	15 (12,6)
Частичный ответ (ЧО), n (%)	62 (52,1)
Стабилизация заболевания (СЗ), n (%)	25 (21,0)
Длительность ответа	
Медиана (диапазон), мес.	НД (1,4, 58,0+)
Медиана времени до достижения ответа	
Месяцы (диапазон)	2,8 (1,1, 37,1)

* по оценке исследователя
«+» обозначает цензурированное наблюдение.
НД — не достигнуто

В анализе BICR ЧОО составила 61,3% (95% ДИ: 52,0, 70,1), включая ПО 20,2% (95% ДИ: 13,4, 28,5), ЧО 41,2% (95% ДИ: 32,2, 50,6) и стабилизация заболевания отмечена у 22,7% пациентов. Оценки BICR в целом соответствовали оценкам исследователя. Подтвержденный ответ на терапию наблюдался независимо от статуса мутации BRAF или KRAS и уровней экспрессии PD-L1 в опухоли.

Из 119 пациентов 11 (9,2%) были в возрасте ≥ 75 лет. По оценке исследователя, ЧОО у пациентов ≥ 75 лет составила 45,5% (95% ДИ: 16,7; 76,6).

Плоскоклеточный рак пищевода

Рандомизированное исследование фазы 3 монотерапии ниволумабом у ранее получавших лечение пациентов (ONO-4538-24/CA209473)

Безопасность и эффективность монотерапии ниволумабом в дозе 240 мг при неоперабельном, распространенном, рецидивирующем или метастатическом плоскоклеточном раке пищевода (ПКРП) оценивали в рандомизированном, активно-контролируемом, открытом исследовании фазы 3 (ONO-4538-24/CA209473). В исследование были включены взрослые пациенты (в возрасте 20 лет и старше) с рефрактерностью или непереносимостью по меньшей мере одной комбинированной схемы на основе фторпиримидина и платины, и пациенты были включены в исследование независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли. Пациенты с рефрактерностью или непереносимостью терапии таксанами, с симптоматическими метастазами в головной мозг или метастазами, требующими лечения, пациенты с активным аутоиммунным заболеванием, медицинскими состояниями, требующими системной иммуносупрессии, и пациенты с явной опухолевой

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПО ОЗЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ № 6122)

инвазией в прилегающие к пищеводу органы (например, аорту или дыхательные пути), были исключены из исследования.

В общей сложности 419 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения либо ниволумаба в дозе 240 мг внутривенно в течение 30 минут каждые 2 недели (n = 210), либо таксановой химиотерапии по выбору исследователя: доцетаксел (n = 65) 75 мг/м² внутривенно каждые 3 недели или паклитаксел (n = 144) 100 мг/м² внутривенно один раз в неделю в течение 6 недель с последующим 1-недельным перерывом. Рандомизация была стратифицирована по региону (Япония по сравнению с остальным миром), количеству органов с метастазами (≤ 1 по сравнению с ≥ 2) и экспрессии PD-L1 в опухоли (≥ 1% по сравнению с <1% или неопределенным статусом). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, оцененного исследователем в соответствии с критериями RECIST версии 1.1, или неприемлемой токсичности. Оценку опухоли проводили каждые 6 недель в течение первого года, а затем каждые 12 недель после этого. Лечение после первоначального прогрессирования по оценке исследователя было разрешено у пациентов, получавших ниволумаб, без быстрого прогрессирования, с пользой по оценке исследователя, переносимостью лечению, стабильным функциональным статусом, и для которых лечение после прогрессирования не задерживало неизбежное вмешательство для предотвращения серьезных осложнений, связанных с прогрессированием заболевания (например, метастазирование в мозг). Основным показателем эффективности была ОВ. Основными вторичными показателями эффективности были оцениваемые исследователями ЧОО и ВБП. Для оценки эффективности экспрессии PD-L1 в опухоли на предопределенном уровне 1% были проведены дополнительные предварительно определенные анализы подгрупп. Экспрессию PD-L1 в опухоли определяли с помощью ИГХ анализа PD-L1 28-8 pharmDx.

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 65 лет (диапазон 33–87); 53% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 10% — ≥ 75 лет, 87% мужчины, 96% азиаты и 4% белые. Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (50%) или 1 (50%).

При минимальном последующем наблюдении в течение 17,6 месяцев исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ у пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба, по сравнению с таксановой химиотерапией по выбору исследователя. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 34 и на рисунке 23.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

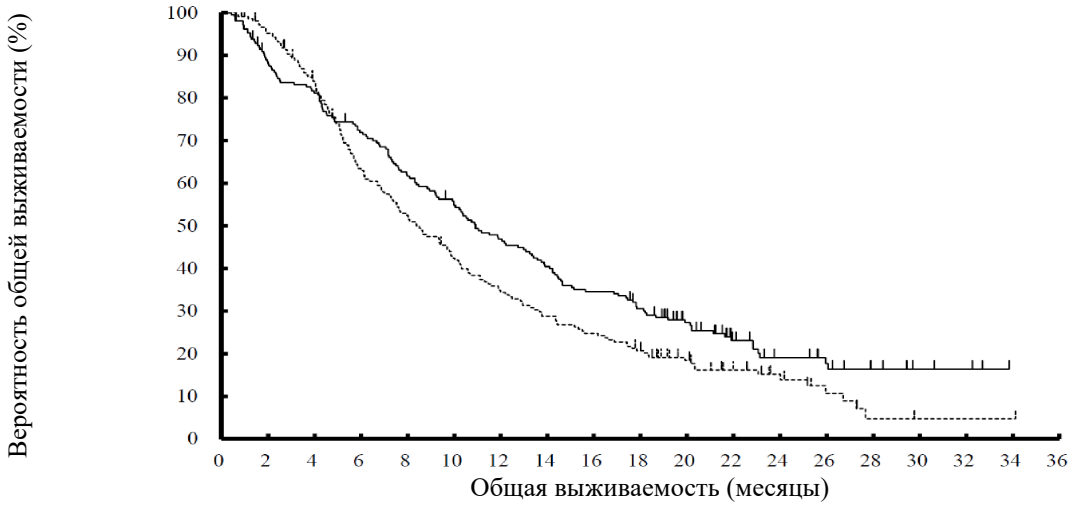
Смерть в течение первых 2,5 месяцев наступила у большего числа пациентов в группе ниволумаба (32/210, 15,2%) по сравнению с группой химиотерапии (15/209, 7,2%). Не удалось выявить специфические факторы, ассоциированные с ранней смертностью.

Таблица 34: Результаты оценки эффективности (ONO-4538-24/CA209473)

	ниволумаб (n = 210)	Терапия по выбору исследователя (n = 209)
Общая выживаемость[a]		
События	160 (76%)	173 (83%)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	0,77 (0,62, 0,96)	
p-значение[c]	0,0189	
Медиана (95% ДИ) (мес.)	10,9 (9,2, 13,3)	8,4 (7,2, 9,9)
Частота объективного ответа[d, e]	33 (19,3%)	34 (21,5%)
(95% ДИ)	(13,7, 26,0)	(15,4, 28,8)
Полный ответ	1 (0,6%)	2 (1,3%)
Частичный ответ	32 (18,7%)	32 (20,3%)
Стабильное заболевание	31 (18,1%)	65 (41,1%)
Медиана продолжительности ответа (95% ДИ) (месяцы)	6,9 (5,4, 11,1)	3,9 (2,8, 4,2)
Выживаемость без прогрессирования[a]		
События	187 (89%)	176 (84%)
Медиана (95% ДИ) (мес.)	1,7 (1,5, 2,7)	3,4 (3,0, 4,2)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	1,1 (0,9, 1,3)	

[a] На основании анализа в популяции ITT.
[b] На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков.
[c] На основе стратифицированного логарифмического рангового критерия.
[d] На основании анализа набора поддающихся оценке ответов (RES), n=171 в группе ниволумаба и n=158 в группе выбора исследователя.
[e] Не значимо, p-значение 0,6323.

Рисунок 23: График Каплана–Мейера для ОВ (ONO-4538-24/CA209473)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб																		
210	182	167	147	126	11	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
По выбору исследователя																		
209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0

———— Ниволумаб - - - - - - По выбору исследователя

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

У 48% из 419 пациентов отмечалась экспрессия PD-L1 в опухоли ≥ 1%. У остальных 52% пациентов экспрессия PD-L1 в опухоли составила <1%. ОР для ОВ составило 0,69 (95% ДИ: 0,51, 0,94) с медианой выживаемости 10,9 и 8,1 месяца для групп химиотерапии ниволумабом и таксаном по выбору исследователя, соответственно, в подгруппе пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках. В подгруппе ПКРП с отрицательным статусом PD-L1 ОР для ОВ составляло 0,84 (95% ДИ: 0,62, 1,14) с медианой выживаемости 10,9 и 9,3 месяца для групп ниволумаба и химиотерапии, соответственно.

Рандомизированное исследование фазы 3 ниволумаба в комбинации с ипилимумабом по сравнению с химиотерапией и ниволумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с химиотерапией в качестве терапии первой линии (CA209648)

Безопасность и эффективность ниволумаба в комбинации с ипилимумабом и ниволумаба в комбинации с химиотерапией оценивали в рандомизированном, открытом исследовании с контролем активным препаратом сравнения (CA209648). В исследование были включены взрослые пациенты (18 лет и старше) с ранее нелеченным нерезектабельным распространенным, рецидивирующим или метастатическим ПКРП. Пациентов включали в исследование независимо от статуса PD-L1 опухоли, а экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках определяли с использованием иммуногистохимического исследования PD-L1 28-8 pharmDx. Пациенты должны были иметь плоскоклеточный рак или аденосквамозный рак пищевода, не поддающийся химиолучевой терапии и/или хирургическому вмешательству. Предшествующая адъювантная, неоадъювантная или радикальная химиотерапия, лучевая терапия или химиолучевая терапия разрешалась, если проводились в рамках схемы лечения до включения в исследование. Пациенты с исходной оценкой общего состояния ≥ 2, метастазами в головной мозг, симптомами, активным аутоиммунным заболеванием, пациенты, которые применяли системные кортикостероиды или иммунодепрессанты, или пациенты с высоким риском кровотечения или свища из-за очевидной инвазии опухоли в прилегающие к пищеводу органы, были исключены из исследования. Рандомизация была стратифицирована по статусу экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (≥ 1% против < 1% или неопределённому), региону (Восточная Азия по сравнению с остальными странами Азии по сравнению с остальным миром), функциональному статусу ECOG (0 по сравнению с 1) и количеству органов с метастазами (≤ 1 по сравнению с ≥ 2).

В общей сложности 970 пациентов были рандомизированы на получение ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (n = 325), ниволумаба в комбинации с химиотерапией (n = 321)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

или химиотерапии (n = 324). Из них у 473 пациентов экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках составляла ≥ 1%, 158 – в группе ниволумаб плюс ипилимумаб, 158 – в группе ниволумаб плюс химиотерапия и 157 - в группе химиотерапии. Пациенты в группе ниволумаба с ипилимумабом получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 6 недель, а пациенты в группе ниволумаба с химиотерапией получали ниволумаб в дозе 240 мг каждые 2 недели в дни 1 и 15, фторурацил в дозе 800 мг/м²/сут внутривенно в дни 1-5 (в течение 5 дней) и цисплатин в дозе 80 мг/м² внутривенно в день 1 (4-недельного цикла). Пациенты в группе химиотерапии получали фторурацил 800 мг/м²/сут внутривенно в дни с 1 по 5 (в течение 5 дней) и цисплатин 80 мг/м² внутривенно в день 1 (4-недельного цикла). Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или в течение 24 месяцев. Пациентам из группы ниволумаба с ипилимумабом, которые прекратили комбинированную терапию из-за нежелательных реакций, связанных с ипилимумабом, разрешалось продолжить монотерапию ниволумабом. Пациентам в группе ниволумаб плюс химиотерапия, у которых были отменены фторурацил и/или цисплатин, было разрешено продолжать лечение другими компонентами схемы.

Исходные характеристики были в целом аналогичными во всех группах лечения. У пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% медиана возраста составила 63 года (диапазон: 26–85 лет), 8,2% были в возрасте ≥ 75 лет, 81,8% были мужчинами, 73,1% азиатами и 23,3% европеоидами. У пациентов была гистологически подтвержденная плоскоклеточная карцинома (98,9%) или аденосквамозная карцинома (1,1%) пищевода.

Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (45,2%) или 1 (54,8%).

Ниволумаб в комбинации с химиотерапией по сравнению с химиотерапией

Первичными показателями эффективности были ВБП (BICR) и ОВ у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1%. Вторичные конечные точки в соответствии с предварительно определенным иерархическим тестированием включали ОВ, ВБП (BICR) и ЧОО (BICR) у всех рандомизированных пациентов. Оценку состояния опухоли в соответствии с критериями RECIST v1.1 проводили каждые 6 недель до 48-й недели включительно, а затем каждые 12 недель после этого.

При первичном заранее определенном анализе с минимальным периодом последующего наблюдения 12,9 месяца исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ и ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1%.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Результаты по эффективности приведены в таблице 35.

Таблица 35: Результаты оценки эффективности у пациентов с экспрессией PD-L1 в клетках опухоли ≥ 1% (CA209648)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 158)		химиотерапия[a] (n = 157)
Общая выживаемость			
НЯ	98 (62,0%)		121 (77,1%)
Отношение рисков (99,5% ДИ)[b]		0,54 (0,37, 0,80)	
p-значение[c]		<0,0001	
Медиана (95% ДИ) (мес.)[d]	15,44 (11,93, 19,52)		9,07 (7,69, 9,95)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.[d]	58,0 (49,8, 65,3)		37,1 (29,2, 44,9)
Выживаемость без прогрессирования[e]			
События	117 (74,1%)		100 (63,7%)
Отношение рисков (98,5% ДИ)[b]		0,65 (0,46, 0,92)	
p-значение[c]		0,0023	
Медиана (95% ДИ) (мес.)[d]	6,93 (5,68, 8,34)		4,44 (2,89, 5,82)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.[d]	25,4 (18,2, 33,2)		10,5 (4,7, 18,8)
Частота объективного ответа, n (%)[e]	84 (53,2)		31 (19,7)
(95% ДИ)	(45,1, 61,1)		(13,8, 26,8)
Полный ответ	26 (16,5)		8 (5,1)
Частичный ответ	58 (36,7)		23 (14,6)
Длительность ответа[e]			
Медиана (95% ДИ) (мес.)[d]	8,38 (6,90, 12,35)		5,68 (4,40, 8,67)
Диапазон	1,4+, 34,6		1,4+, 31,8+

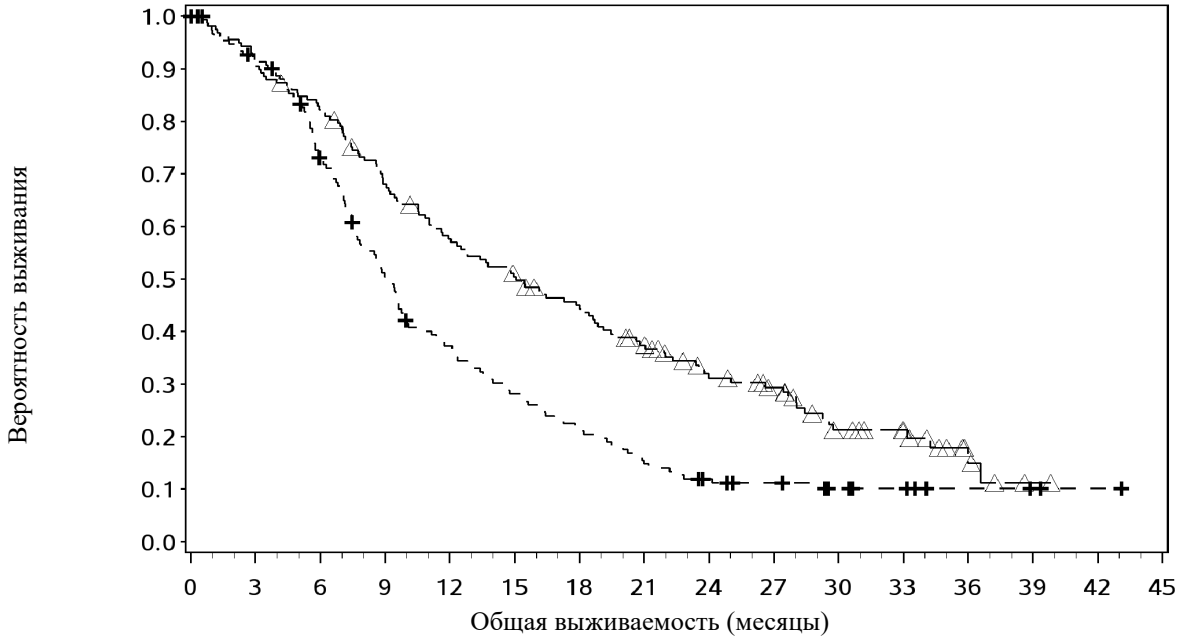
[a] Фторурацил и цисплатин.
[b] На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.
[c] На основе стратифицированного двустороннего логарифмического рангового критерия.
[d] На основании оценок Каплана-Мейера.
[e] По оценке BICR.

В обновлённом описательном анализе при минимальном периоде наблюдения 20 месяцев полученные данные по ОВ подтвердили результаты первичного анализа. Медиана ОВ составила 15,05 месяца (95% ДИ: 11,93–18,63) для ниволумаба + химиотерапии против 9,07 месяца (95% ДИ: 7,69–10,02) для химиотерапии (отношение рисков 0,59; 95% ДИ: 0,46–0,76). Медиана ВБП составила 6,93 месяца (95% ДИ: 5,68, 8,35) для ниволумаба плюс химиотерапия по сравнению с 4,44 месяцами (95% ДИ: 2,89, 5,82) для химиотерапии (ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,50; 0,87). ЧОО составила 53,2% (95% ДИ: 45,1, 61,1) для ниволумаба плюс химиотерапия по сравнению с 19,7% (95% ДИ: 13,8, 26,8) для химиотерапии.

Графики Каплана-Мейера для ОВ и ВБП с минимальным периодом последующего наблюдения 20 месяцев показаны на рисунках 24 и 25.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 24: Графики Каплана-Мейера для ОВ у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% (CA209648)



Количество пациентов в группе риска

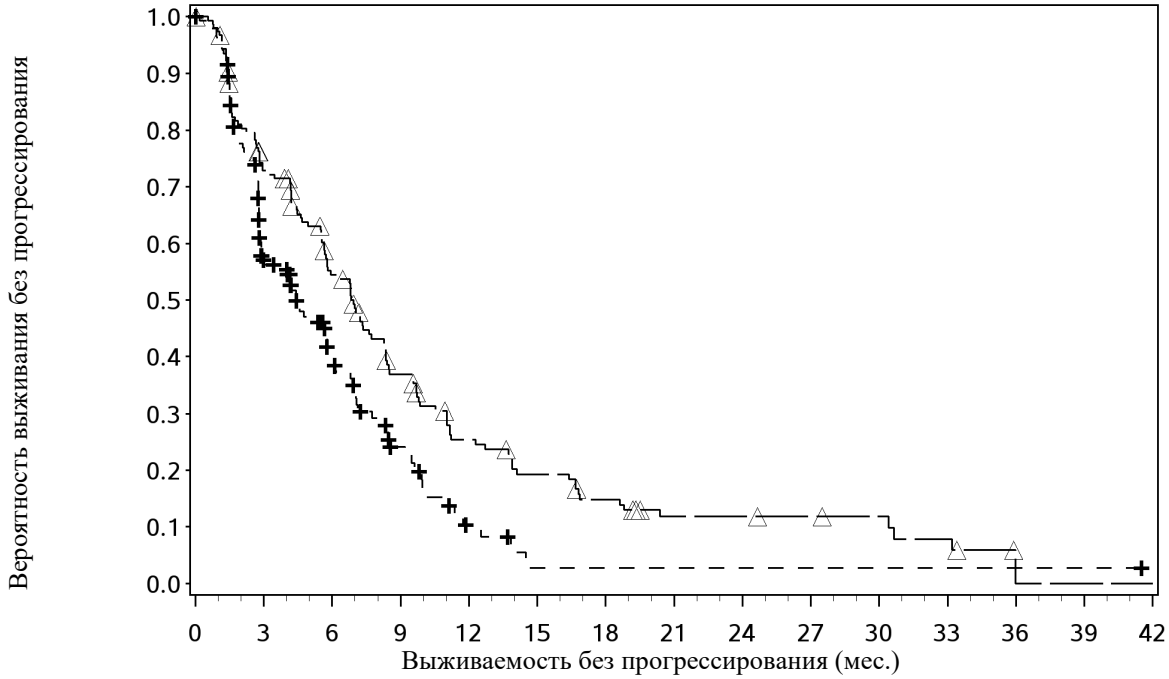
Ниволумаб + химиотерапия	158	143	129	105	88	76	66	52	38	32	19	15	5	1	0	0
Химиотерапия	157	137	107	73	53	40	30	21	15	12	8	6	3	2	1	0

- - -△- - - Ниволумаб + химиотерапия (события: 118/158), медиана и 95% ДИ: 15,05 (11,93, 18,63)
- - -+- - - Химиотерапия (события: 130/157), медиана и 95% ДИ: 9,07 (7,69, 10,02)

На основании даты прекращения сбора данных: 23 августа 2021, минимальный период последующего наблюдения 20 месяцев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 25: Графики Каплана-Мейера для ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках ≥ 1% (CA209648)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + химиотерапия														
158	107	75	47	30	22	16	10	10	7	6	4	0	0	0
Химиотерапия														
157	68	36	17	5	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0

- - -△- - - Ниволумаб + ипилимумаб (события: 123/158), медиана и 95% ДИ: 6,93 (5,65, 8,35)
- - -+- - - Химиотерапия (события: 101/157), медиана и 95% ДИ: 4,44 (2,89, 5,82)

На основании даты прекращения сбора данных: 23 августа 2021, минимальный период последующего наблюдения 20 месяцев.

Адъювантная противоопухолевая терапия пищевода или пищеводно-желудочного перехода

Безопасность и эффективность адъювантной монотерапии ниволумабом рака пищевода или пищеводно-желудочного перехода (РПЖП) оценивали в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании фазы 3 (CA209577). В исследование были включены взрослые пациенты, получившие ХЛТ с последующей полной хирургической резекцией карциномы в течение 16 недель до рандомизации и имевшие остаточное поражение, подтвержденное исследователем, по крайней мере, с ypN1 или ypT1. Из клинического исследования были исключены пациенты с исходной оценкой общего состояния ≥ 2, не получавшие одновременную ХЛТ до операции, с резектабельным заболеванием IV стадии, активными аутоиммунными заболеваниями или медицинскими состояниями, требующими системной иммуносупрессии. Пациенты были включены в исследование независимо от уровня экспрессии PD-L1 в опухоли.

794 пациента были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения ниволумабом 240 мг

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

(n = 532) или плацебо (n = 262). Пациенты получали ниволумаб внутривенно в течение 30 минут каждые 2 недели в течение 16 недель, а затем 480 мг препарата внутривенно в течение 30 минут каждые 4 недели, начиная с 17-й недели. Пациенты получали плацебо в течение 30 минут с тем же графиком дозирования, что и ниволумаб. Рандомизация была стратифицирована по статусу PD-L1 опухоли (≥1% в сравнении с <1%, неопределенный статус или не поддающийся оценке статус), патологическому состоянию лимфатических узлов (положительный статус ≥ ypN1 и отрицательный статус ypN0) и гистологии (плоскоклеточный тип или аденокарцинома). Лечение продолжалось до рецидива заболевания, неприемлемой токсичности или до 1 года общей продолжительности. Первичным показателем эффективности была выживаемость без признаков заболевания (ВБЗ), определяемая исследователем как время от даты рандомизации до даты первого рецидива (местного, регионарного или отдаленного от первичного иссеченного участка) или смерти от любой причины, в зависимости от того, что наступило раньше. Пациенты, получавшие лечение, проходили визуализирующее исследование на предмет рецидива опухоли каждые 12 недель в течение 2 лет и минимум одно сканирование каждые 6-12 месяцев в течение 3-5 лет.

В целом, обе группы не отличались по исходным характеристикам. Медиана возраста составила 62 года (диапазон: 26-86), 36% из них были в возрасте ≥ 65 лет, а 5% в возрасте ≥ 75 лет. Большинство пациентов были европейского происхождения (82%) и мужского пола (85%). Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (58%) или 1 (42%).

В ходе первичного предварительно определенного промежуточного анализа (минимальное последующее наблюдение 6,2 месяца и медиана последующего наблюдения 24,4 месяца) было продемонстрировано статистически значимое улучшение ВБЗ у пациентов, рандомизированных на ниволумаб, по сравнению с плацебо. Медиана ВБЗ, определенная исследователем, составила 22,41 мес. (95% ДИ: 16,62, 34,00) для ниволумаба по сравнению с 11,04 месяцами (95% ДИ: 8,34, 14,32) для плацебо, ОР 0,69 (96,4% ДИ: 0,56; 0,86), p-значение < 0,0003. Первичный анализ ВБЗ включал цензурирование нового противоракового лечения. Результаты для ВБЗ с цензурированием и без него для нового противоракового лечения были последовательными. В обновленном описательном анализе ВБЗ с минимальным периодом последующего наблюдения 14 месяцев и медианой последующего наблюдения 32,2 месяца было подтверждено улучшение ВБЗ. Результаты эффективности из этого описательного вторичного анализа показаны в таблице 36 и на рисунке 26.

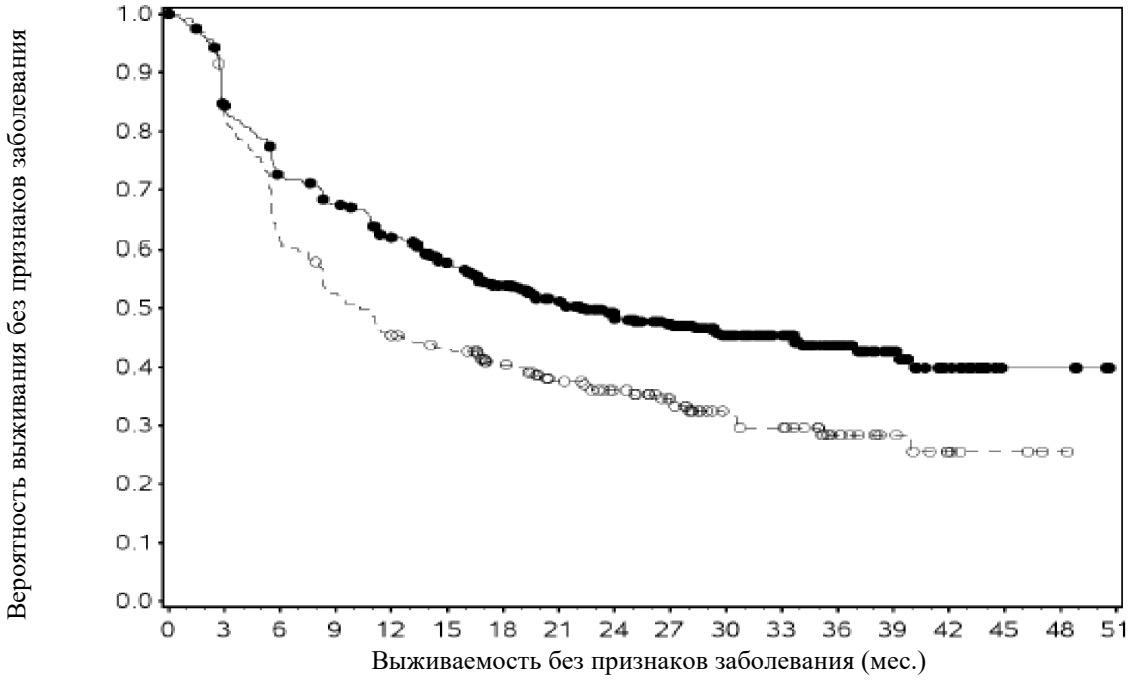
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 36: Результаты оценки эффективности (CA209577)

	ниволумаб (n = 532)	плацебо (n = 262)
Выживаемость без признаков заболевания[a] с минимальным последующим наблюдением 14 месяцев[c]		
События (%)	268 (50)	171 (65)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	0,67 (0,55, 0,81)	
Медиана (95% ДИ) (мес.)	22,4 (17,0, 33,6)	10,4 (8,3, 13,9)
Показатель (95% ДИ) через 6 мес.	72,6 (68,5, 76,3)	61,5 (55,3, 67,1)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	61,8 (57,4, 65,8)	45,5 (39,3, 51,4)
Показатель (95% ДИ) через 24 мес.	48,3 (43,7, 52,8)	36,0 (29,9, 42,0)

[a] На основании данных всех рандомизированных пациентов.
[b] На основе стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса.
[c] Описательный анализ на дату прекращения сбора данных: 18 февраля 2021 г.

Рисунок 26: График Каплана–Мейера для ВБЗ (CA209577)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб																
532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4
Плацебо																
262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1

—●— Ниволумаб (события: 268/532), медиана и 95% ДИ: 22,41 (16,95, 33,64)
- - -○- - - Плацебо (события: 171/262), медиана и 95% ДИ: 10,35 (8,31, 13,93)

На основании даты прекращения сбора данных: 18 февраля 2021, минимальный период последующего наблюдения 14 месяцев.

Польза с точки зрения ВБЗ наблюдалась независимо от гистологии и экспрессии PD-L1.

Аденокарцинома желудка, пищеводно-желудочного перехода или пищевода

Безопасность и эффективность ниволумаба 240 мг каждые 2 недели или 360 мг каждые 3 недели в комбинации с химиотерапией (доза и график приема ниволумаба выбирались в зависимости от используемой схемы химиотерапии, см. ниже) оценивались в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

рандомизированном открытом исследовании фазы 3 (CA209649). В исследование были включены взрослые пациенты (18 лет и старше) с распространенной или метастатической аденокарциномой желудка, ПЖП или пищевода, ранее не получавшие системное лечение (включая ингибиторы HER2) и с оценкой по шкале ECOG 0 или 1. Пациентов включали в исследование независимо от статуса PD-L1 опухоли, а экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках определяли с использованием иммуногистохимического исследования PD-L1 28-8 pharmDx. Ретроспективная повторная оценка статуса PD-L1 опухоли пациента с помощью CPS проводилась по образцам опухоли, окрашенным для выявления экспрессии PD-L1, которые использовались для рандомизации. Из исследования исключались пациенты с известной HER2-положительной опухолью, с исходной оценкой общего состояния по шкале ECOG ≥ 2, нелеченными метастазами в центральной нервной системе, активными, известными или подозреваемыми аутоиммунными заболеваниями, а также медицинскими состояниями, требующими системной иммуносупрессии. Всего в исследование было включено 643 пациента с HER2-неопределенным статусом (40,3% исследуемой популяции). Рандомизация проводилась по статусу экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках (≥ 1% в сравнении с < 1% или неопределенный статус), региону (Азия и США и остальные страны мира), функциональному статусу по ECOG (0 и 1) и режиму химиотерапии. Химиотерапия включала FOLFOX (фторурацил, лейковорин и оксалиплатин) или CapeOX (капецитабин и оксалиплатин).

В общей сложности 1581 пациентов были рандомизированы на получение ниволумаба в комбинации с химиотерапией или химиотерапии. Из них у 955 пациентов была экспрессия PD-L1 с комбинированным положительным показателем ≥ 5; 473 – в группе ниволумаб плюс химиотерапия и 482 – в группе химиотерапии. Пациенты в группе ниволумаб плюс химиотерапия получали либо ниволумаб 240 мг в виде внутривенной инфузии в течение 30 минут в комбинации с FOLFOX (оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 400 мг/м² и фторурацил 400 мг/м² внутривенно в 1-й день и фторурацил 1200 мг/м² внутривенно в виде непрерывной инфузии в течение 24 часов в сутки или по местным стандартам в 1-й и 2-й дни) каждые 2 недели, либо ниволумаб 360 мг путем внутривенной инфузии в течение 30 минут в комбинации с CapeOX (оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно в 1-й день и капецитабин 1000 мг/м² перорально дважды в день в дни 1-14) каждые 3 недели. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или в течение 24 месяцев только для ниволумаба. У пациентов, получавших ниволумаб плюс химиотерапию

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 6022)

и прекративших химиотерапию, монотерапию ниволумабом можно было проводить в дозе 240 мг каждые 2 недели, 360 мг каждые 3 недели или 480 мг каждые 4 недели в течение 24 месяцев после начала лечения. Оценки состояния опухоли проводили каждые 6 недель до 48 недели включительно, а затем каждые 12 недель после этого.

Исходные характеристики были в целом аналогичными во всех группах лечения. У пациентов с экспрессией PD-L1 с комбинированным положительным показателем ≥ 5 медиана возраста составила 62 года (диапазон: 18-90), 11% были в возрасте ≥ 75 лет, 71% мужчины, 25% азиаты и 69% белые. Исходная оценка общего состояния по шкале ECOG составила 0 (42%) или 1 (58%). По локализации опухоли распределялись следующим образом: желудок (70%), пищеводно-желудочный переход (18%) и пищевод (12%).

Первичными показателями эффективности были ВБП (по BICR) и ОВ, оцененные у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 5 по данным ИГХ PD-L1 28-8 pharmDX. Вторичными конечными точками в соответствии с предварительно определенным иерархическим тестированием были ОВ у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 1 и у всех рандомизированных пациентов; дополнительные конечные точки включали ЧОО (BICR) у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 5 и у всех рандомизированных пациентов. При первичном предварительно определенном анализе с минимальным периодом последующего наблюдения 12,1 месяца исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ОВ и ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 CPS ≥ 5. Медиана ОВ составила 14,4 месяца (95% ДИ: 13,1; 16,2) в группе ниволумаба в комбинации с химиотерапией и 11,1 месяца (95% ДИ: 10,0, 12,1) для химиотерапии (ОР = 0,71; 98,4% ДИ: 0,59, 0,86, p-значение < 0,0001). Медиана ВБП составила 7,69 месяца (95% ДИ: 7,03; 9,17) в группе ниволумаба в комбинации с химиотерапией и 6,05 месяца (95% ДИ: 5,55, 6,90) для химиотерапии (ОР = 0,68; 98% ДИ: 0,56, 0,81, p-значение < 0,0001). ЧОО составила 60% (95% ДИ: 55; 65) в группе ниволумаба в комбинации с химиотерапией и 45% (95% ДИ: 40, 50) для химиотерапии.

В обновленном описательном анализе с минимальным периодом последующего наблюдения 19,4 месяцев улучшение ОВ соответствовало первичному анализу. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 37 и на рисунках 27 и 28.

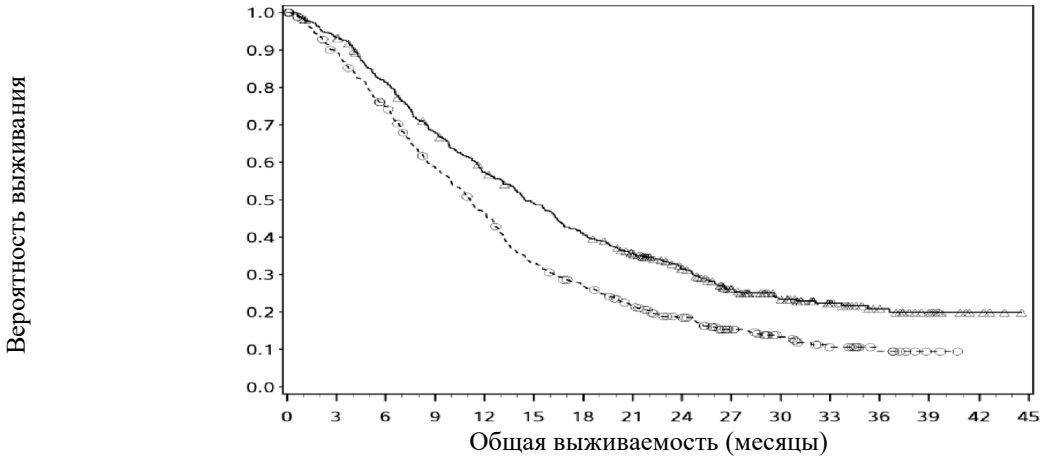
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Таблица 37: Результаты оценки эффективности у пациентов с PD-L1 CPS ≥ 5 (CA209649)

	ниволумаб + химиотерапия (n = 473)	химиотерапия (n = 482)
	Минимальный период последующего наблюдения 19,4 месяца[a]	
Общая выживаемость		
НЯ	344 (73%)	397 (82%)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	0,69 (0,60, 0,81)	
Медиана (95% ДИ) (мес.)[c]	14,4 (13,1, 16,3)	11,1 (10,0, 12,1)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	57,3 (52,6, 61,6)	46,4 (41,8, 50,8)
Выживаемость без прогрессирования[d]		
События	342 (72,3%)	366 (75,9%)
Отношение рисков (95% ДИ)[b]	0,68 (0,59, 0,79)	
Медиана (95% ДИ) (мес.)[c]	8,31 (7,03, 9,26)	6,05 (5,55, 6,90)
Показатель (95% ДИ) через 12 мес.	36,3 (31,7, 41,0)	21,9 (17,8, 26,1)
ЧОО, n[d,e]	227/378 (60%)	176/390 (45%)
(95% ДИ)	(54,9, 65,0)	(40,1, 50,2)
Полный ответ	12,2%	6,7%
Частичный ответ	47,9%	38,5%
Длительность ответа[d,e]		
Медиана (95% ДИ) (мес.)[c]	9,69 (8,25, 12,22)	6,97 (5,62, 7,85)

[a] Описательный анализ на дату окончания сбора данных 04 января 2021 г. [b] Основан на стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса. [c] Оценка Каплана-Мейера.
[d] Подтверждено BICR.
[e] На основе пациентов с измеряемыми проявлениями болезни на исходном уровне.

Рисунок 27: Графики Каплана-Мейера для ОВ у пациентов с экспрессией PD-L1 с комбинированным положительным показателем ≥ 5 (CA209649)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + химиотерапия

473	439	378	314	263	223	187	155	118	78	56	37	23	13	4	0

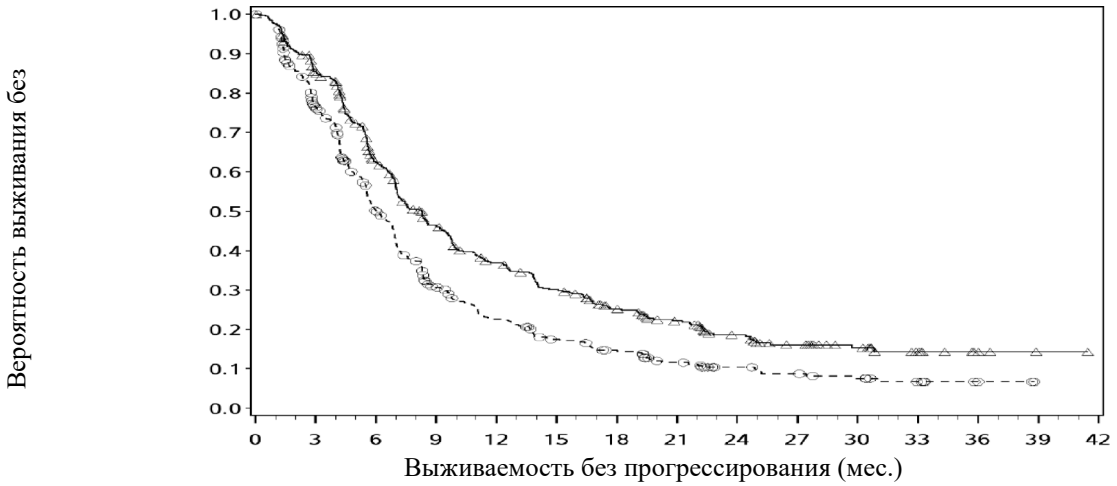
Химиотерапия

482	421	350	272	213	152	122	92	68	44	28	16	8	2	0	0

—△—— Ниволумаб + ипилимумаб (события: 344/473), медиана и 95% ДИ: 14,42 (13,14, 16,26)
- - -❍- - - Химиотерапия (события: 397/482), медиана и 95% ДИ: 11,10 (10,02, 12,09)
Минимальный период последующего наблюдения 19,4 месяцев.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Рисунок 28: Графики Каплана-Мейера для ВБП у пациентов с экспрессией PD-L1 с комбинированным положительным показателем ≥ 5 (CA209649)



Количество пациентов в группе риска

Ниволумаб + химиотерапия														
473	386	259	186	143	115	88	67	47	31	20	11	4	1	0
Химиотерапия														
482	328	202	114	81	58	46	30	20	16	12	7	3	0	0

—△—— Ниволумаб + ипилимумаб (события: 342/473), медиана и 95% ДИ: 8,31 (7,03, 9,26)
- - -❍- - - Химиотерапия (события: 397/482), медиана и 95% ДИ: 6,05 (5,55, 6,90)
Минимальный период последующего наблюдения 19,4 месяцев.

Безопасность и эффективность у пожилых пациентов

Не сообщалось об общих различиях в безопасности и эффективности между пожилыми (≥ 65 лет) и более молодыми пациентами (< 65 лет). Данные пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи, адъювантным лечением меланомы и адъювантным лечением рака пищевода или гастроэзофагеального соединения в возрасте 75 лет и старше слишком ограничены, чтобы делать выводы об этой популяции.

5.2. Фармакокинетические свойства.

Фармакокинетика ниволумаба линейна в диапазоне доз от 0,1 до 10 мг/кг.

Клиренс ниволумаба снижается со временем со средним максимальным снижением (до 26 % от базового значения (32,5 %)), приводящим к установлению среднего системного клиренса 7,91 мл/ч (коэффициент вариабельности – 46 %) у пациентов с метастатическими опухолями. Снижение значений клиренса не считается клинически значимым. Клиренс ниволумаба не снижается со временем у пациентов с полностью резецированной меланомой, т.к. средний популяционный клиренс на 24 % ниже у таких пациентов в сравнении с клиренсом в равновесном состоянии у пациентов с метастатической меланомой.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Средний объем распределения в равновесном состоянии – 6,6 л (коэффициент вариабельности ─ 24,4 %); средний период полувыведения ($t_{1/2}$) составил 25 дней (коэффициент вариабельности – 55,4 %). При применении в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели концентрация ниволумаба в равновесном состоянии достигалась к 12-й неделе применения, коэффициент системного накопления приблизительно был равен 4.

На основании анализа доза/экспозиция клинически значимых различий в безопасности и эффективности между дозами ниволумаба 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели или 3 мг/кг каждые 2 недели не наблюдалось.

Клиренс ниволумаба возрастал при увеличении массы тела пациента, однако приведенная методика расчета дозы приводила к равновесным терапевтическим концентрациям препарата в крови пациентов с различной массой тела (от 34 до 162 кг).

Метаболизм ниволумаба не описан, однако, ввиду идентичности структуры ниволумаба с человеческим моноклональным антителом IgG4, предполагаемый путь метаболизма препарата соответствует метаболизму эндогенного иммуноглобулина – распад на аминокислоты в каталитическом пути обмена белка.

Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом

При применении ниволумаба в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг клиренс ниволумаба увеличивался на 29 %, в сравнении с ниволумабом, применяемым при монотерапии, клиренс ипилимумаба увеличивался на 9 %, причем данное повышение не являлось клинически значимым. При применении ниволумаба в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг клиренс ниволумаба увеличивался на 17 %, а клиренс ипилимумаба увеличивался на 18 %, что также не являлось клинически значимым.

При применении в комбинации, в присутствии антител к ниволумабу, клиренс ниволумаба увеличивался на 20 %, а клиренс ипилимумаба увеличивался на 5,7 % в присутствии антител к ипилимумабу. Такие изменения также не были признаны клинически значимыми.

Ниволумаб в комбинации с ипилимумабом и двумя циклами химиотерапии

При применении ниволумаба в дозе 360 мг, каждые 3 недели, в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг, каждые 6 недель, и химиотерапией клиренс ниволумаба уменьшался примерно на 10 %, а клиренс ипилимумаба увеличивался примерно на 22 %, что не являлось клинически значимым.

При применении в комбинации с ипилимумабом и химиотерапией, в присутствии антител к ниволумабу, клиренс ниволумаба увеличивался примерно на 29 %. Это не оказывало

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

значимого влияния на эффективность и безопасность терапии у пациентов с АЛП (антителами к лекарственным препаратам)/антителами к ниволумабу.

Особые группы пациентов

Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие зависимости клиренса ниволумаба от возраста пациента, пола, расы, типа опухоли, размера опухоли и наличия нарушений функции печени. Хотя в исследованиях и наблюдалась слабая зависимость клиренса от показаний ЭКГ (электрокардиография), уровня гломерулярной фильтрации, количества сывороточного альбумина и массы тела, эта связь была признана клинически не значимой.

Дети

При монотерапии ниволумабом у подростков 12 лет и старше с массой тела не менее 50 кг ожидается, что воздействие ниволумаба в рекомендуемой дозе будет сопоставимо с воздействием у взрослых пациентов. Подросткам в возрасте 12 лет и старше с массой тела менее 50 кг рекомендован режим дозирования в зависимости от массы тела.

Для ниволумаба в комбинации с ипилимумабом ожидается, что воздействие ниволумаба и ипилимумаба у подростков 12 лет и старше будет сопоставимо с воздействием у взрослых пациентов в рекомендуемой дозе.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетические свойства ниволумаба были изучены у пациентов с легкой (клиренс креатинина от 60 до 90 мл/мин/1,73 м^2), средней (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2), тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин и ≥ 15 мл/мин /1,73 м^2) степенью почечной недостаточности в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин/1,73 м^2). Не наблюдалось клинически значимых различий в клиренсе ниволумаба у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью и у пациентов с нормальной функцией почек. Клиренс ниволумаба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью недостаточно изучен.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетические свойства были изучены у пациентов с различными типами опухолей (рак легкого, меланома, рак почки, рак головы и шеи, уротелиальный рак, рак желудка, классическая лимфома Ходжкина) с печеночной недостаточностью легкой (повышение общего билирубина в 1,0─1,5 раза выше ВГН или АСТ не выше ВГН, классификация национального института рака) и средней (повышение общего билирубина более чем в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

1,5─3,0 раза выше ВГН и любое значение АСТ) степени тяжести в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени (общий билирубин и АСТ в пределах нормы). Различий в клиренсе ниволумаба между вышеуказанными группами пациентов не обнаружено. Подобные результаты были получены и для пациентов с гепатоцеллюлярным раком. Фармакокинетика препарата не изучалась у пациентов с тяжёлой степенью печеночной недостаточности (повышение уровня общего билирубина более чем в 3,0 раза выше ВГН и любое значение АСТ).

5.3 Данные доклинических исследований безопасности

На мышиных моделях изучения влияния на беременность было показано, что блокада сигнализации PD-L1 нарушает толерантность к плоду и увеличивает число потерь плода. Влияние ниволумаба на пренатальное и постнатальное развитие оценивалось у обезьян, получавших ниволумаб дважды в неделю с начала органогенеза в первом триместре беременности до родов при уровнях воздействия, в 8 или 35 раз превышающих уровни воздействия, которые наблюдались в клинических условиях при дозе ниволумаба 3 мг/кг (на основании AUC). Отмечено дозозависимое увеличение числа потерь плодов и повышение неонатальной смертности, начиная с третьего триместра беременности.

Оставшееся потомство самок, получавших ниволумаб, дожило до запланированного срока окончания лечения, и не демонстрировало связанных с лечением клинических признаков, изменений нормального развития, влияния на массу органов, а также макроскопических и микроскопических патологических изменений. Результаты по показателям роста, а также тератогенным, нейроповеденческим, иммунологическим и клиническим патологическим параметрам на протяжении 6 месяцев постнатального периода были сопоставимы с контрольной группой. Однако, исходя из механизма действия препарата, воздействие ниволумаба на плод может повысить риск развития иммуноопосредованных заболеваний или изменения нормального иммунного ответа, а у нокаутных по PD-1 мышей были зарегистрированы иммуноопосредованные заболевания.

Исследования фертильности при применении ниволумаба не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Натрия цитрата дигидрат

Натрия хлорид

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Маннитол

Пентетовая кислота

Полисорбат 80

Натрия гидроксид

Кислота хлористоводородная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения).

Невскрытый флакон:

3 года.

Вскрытый флакон:

С точки зрения микробиологической чистоты, приготовленный раствор должен использоваться немедленно. В противном случае приготовленный раствор можно хранить в защищенном от света месте до 24 часов при температуре 2–8 °С (из указанных 24 часов раствор препарата может находиться при комнатной температуре (20─25 °С) и комнатном освещении в течение не более чем 8-ми часов, включая время, необходимое для введения препарата).

6.4. Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте.

Не замораживать. Не встряхивать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки.

По 4 мл или 10 мл во флакон прозрачного бесцветного стекла типа I, герметично закрытый бутилрезиновой пробкой и алюминиевым колпачком с защитной пластиковой крышкой.

По одному флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Приготовление раствора для инфузий

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Разбавленный раствор для инфузий готовят в асептических условиях!

Препарат Опдиво может использоваться не разведенным после переноса во флакон стерильной инфузионной системы или после разведения стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5 % раствором декстрозы для инфузий.

Проводят визуальный контроль концентрата на наличие механических включений и изменение цвета. Препарат Опдиво представляет собой прозрачную или опалесцирующую жидкость, от бесцветного до светло-желтого цвета.

Удаляют защитную пластиковую крышку с флакона. Пробку флакона протирают стерильной ватой, смоченной в спирте.

Переносят необходимый объем препарата (концентрация 10 мг/мл) с помощью стерильного шприца во флакон стерильной инфузионной системы.

Разведение проводят с помощью стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5 % раствора декстрозы для инфузий:

- концентрация разбавленного раствора должна быть от 1 до 10 мг/мл;
- конечный объем разбавленного препарата, предназначенный для введения, не должен превышать 160 мл;
- для пациентов с весом менее 40 кг конечный объем разбавленного препарата, предназначенный для введения, не должен превышать 4 мл/кг массы тела.

Для упрощения приготовления раствора препарата исходный концентрат может быть перенесен непосредственно во флаконы для инфузий, уже содержащие соответствующие количества стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или стерильного 5 % раствора декстрозы для инфузий.

Приготовленный раствор перемешивают путем осторожного переворачивания емкости для инфузий.

Не встряхивать флакон с препаратом!

Перед введением необходимо провести визуальный контроль приготовленного раствора препарата на наличие механических включений и изменение цвета. Раствор препарата Опдиво представляет собой прозрачную или опалесцирующую жидкость, от бесцветного до светло-желтого цвета.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

Не смешивать препарат Опдиво с другими лекарственными препаратами в одном флаконе или системе для инфузий и не вводить его одновременно с другими препаратами для инфузий.

Нельзя вводить препарат при наличии в нем посторонних частиц, а также если раствор стал мутным или его цвет изменился.

Препарат Опдиво совместим со следующими типами оборудования для инфузий:

- Стеклянные флаконы, поливинилхлоридные (PVC) и полиолефиновые контейнеры для инфузий;
- Поливинилхлоридные (PVC) системы для внутривенного введения;
- Проточные фильтры для инфузионных систем с полиэфирсульфоновыми мембранами с размером пор 0,2─1,2 мкм.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

Пересечение Шоссе 206 и Провинс Лайн Роуд, Принстон, Нью-Джерси 08543, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Свикс Хэлскеа»,

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9

Тел.: +7 (495) 229-06-61

Электронная почта: russia.info@swixxbiopharma.com

Республика Казахстан

ТОО «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)»

Юридический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

Фактический адрес: Республика Казахстан 050012, г. Алматы, ул. Жамбыла, д. 100

тел.: +7 727 355 85 05

адрес электронной почты kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 25.03.2026 № 6123
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0022)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

22 июня 2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Опдиво доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/