

Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова» Минздрава России)
2	Адрес места нахождения организации	105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская д. 70
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	Мельниченко В.Я., д.м.н. профессор, заведующий гематологическим отделением ФГБУ «НМХЦ им Н.И. Пирогова» Минздрава России Тел. +7 (499) 464-03-03, e-mail: MelnichenkoVY@pirogov-center.ru Мочкин Н.Е., к.м.н., доцент, врач-гематолог гематологического отделения ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова» Минздрава России, Тел. +7 (499) 464-03-03, e-mail: MochkinNE@pirogov-center.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики и реабилитации	Комбинация иммунотерапии и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	40, из них в 2020 – 20, 2021 – 20

Приложения:

- Протокол клинической апробации на 39 л., только в адрес;
- Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 26 л., только в адрес;
- Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» 1 л., только в адрес;
- Инструкция к применению лекарственного препарата № ЛП-004026 от 19.02.2019 на 34 л., только в адрес.

Генеральный директор
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



О.Э. Карпов

февраля 2019 г.
М.П.

**Протокол
клинической апробации метода профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации**

Идентификационный №	
Дата	

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

Комбинация иммунотерапии и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России), 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская д. 70.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Карпов Олег Эдуардович – член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Силаева Наталья Александровна - заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Метод предназначен для оказания медицинской помощи больным с рефрактерной и рецидивирующей лимфомой Ходжкина (ЛХ) с применением комбинации иммунотерапии и химиотерапии. Метод интенсификации предусматривает ряд последовательных этапов стационарного лечения: иммунотерапию ниволумабом в монорежиме с последующей комбинацией иммунотерапии ниволумабом с высокодозной химиотерапией по протоколу DHAP (цисплатин, цитарабин, дексаметазон) в качестве подготовки к аутологичной трансплантации кроветворных стволовых клеток (аутоТКСК), которая (аутоТКСК) в настоящее время является стандартом оказания медицинской помощи у данной категории больных.

Иммунотерапия ингибиторами рецепторов программируемой клеточной гибели (ингибиторы PD-1) эффективна у более чем 85% пациентов с рецидивами и рефрактерными вариантами ЛХ. В существующей клинической практике препараты из группы ингибиторов PD-1 используются

для лечения ЛХ только в монотерапии. Клиническая апробация предназначена улучшить результаты лечения путем комбинации ингибитора PD-1 с химиотерапией, что позволит преодолеть химиорефрактерность и выполнить пациенту аутоТКСК. Результаты апробации позволят усовершенствовать алгоритм оказания помощи больным с рецидивами и рефрактерными вариантами ЛХ, что значительно улучшит результаты лечения данного заболевания.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.

Классическая ЛХ - злокачественная опухоль лимфатической системы, впервые описанная Томасом Ходжкиным в 1832 году. Заболевание является относительно редким (2,2 случая на 100000 населения и 3129 впервые выявленных случаев в РФ в 2016 году, Каприн А.Д. и соавт.). Несмотря на относительную редкость, ЛХ является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у молодых людей в возрасте 20-30 лет, что обуславливает высокую социальную значимость данного заболевания.

Современные методы лечения позволяют достичь более чем 95% 5-летней выживаемости даже при распространенных стадиях заболевания. Несмотря на это, у 15-25% пациентов отсутствует ответ на первичную терапию (рефрактерность) или возникают ранние рецидивы после ее проведения. В этом случае методом выбора становится интенсификация лечения, в том числе и аутоТКСК. В качестве предтрансплантационной подготовки большинство международных авторов рекомендует схему высокодозной химиотерапии по протоколу ДНАР (цисплатин, цитарабин, дексаметазон). Данная схема была впервые использована коллегами из США для лечения пациентов с ЛХ в 80-х годах прошлого столетия (Velasquez W. и соавт.) и ввиду обнадеживающих результатов по её эффективности, опубликованных в 1988 году, быстро завоевала популярность среди онкогематологов. Схема ДНАР также нашла широкое применение и в России, не смотря на то, что формально часть препаратов, входящих в схему (цисплатин и цитарабин) официально не зарегистрированы в Российской Федерации для лечения ЛХ. Широкое рутинное использование данной схемы позволило включить её в Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний (2018 год, под редакцией акад. И.В. Поддубной, акад. В.Г. Савченко). Доля пациентов, у которых удается получить полную ремиссию после выполнения протокола ДНАР, составляет 20%. В свою очередь достижение полной ремиссии после предтрансплантационной подготовки является одним из основных факторов успешности последующей аутоТКСК.

Иммунотерапия ингибиторами рецепторов программируемой клеточной гибели (ингибиторы PD-1), в частности ниволумабом, открыла новые возможности для лечения рефрактерной и рецидивирующей ЛХ. Ниволумаб, зарегистрированный в Российской Федерации для лечения ЛХ в декабре 2017 года (инструкция прилагается), в настоящее время используется в

монорежиме только после предшествующей аутоТКСК и терапии с использованием брентуксимаба ведотина. Отсутствует опыт использования и данные об эффективности комбинации ниволумаба с высокодозной химиотерапией с целью достижения ремиссии перед аутоТКСК.

Таким образом, увеличение доли пациентов с полной ремиссией до аутоТКСК в настоящее время является предметом научных исследований. Комбинирование иммунотерапии и химиотерапии может позволить увеличить частоту достижений полных ремиссий, и соответственно, улучшить результаты лечения названной группы больных и повысить их качество жизни.

Логичным также представляется рассмотрение в качестве группы сравнения группы пациентов, получающих традиционную схему ДНАР без ниволумаба. Сравнительный анализ безопасности и клинической эффективности схем ДНАР и ДНАР + ниволумаб позволит сделать корректные выводы о целесообразности использования нового подхода.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.

Отличие предлагаемой методики от стандартной состоит в комбинации иммунотерапии и химиотерапии как этапа подготовки к аутоТКСК. Данный подход позволит суммировать противоопухолевый эффект традиционной высокодозной химиотерапии по протоколу ДНАР с потенцированием иммунного ответа посредством реализации анти-PD-1 эффекта (блокада рецепторов программируемой клеточной гибели и его лиганд). Кроме того, сравнение результатов лечения только по протоколу ДНАР (группа сравнения) и комбинации ДНАР с ниволумабом даст возможность для корректной интерпретации полученных результатов.

Похожие методы лечения лимфомы Ходжкина, включенные в программу высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), подразумевают комбинацию химио- и таргетной терапии (например – брентуксимаб ведотин), но не иммунотерапии. Механизм действия таргетных препаратов и ингибиторов PD-1 принципиально различается, что также обуславливает новизну предлагаемого в клинической апробации метода.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.

Высокодозная химиотерапия по протоколу ДНАР была разработана в 2002 году. Протокол включает в себя комбинацию таких цитостатиков, как цисплатин и цитарабин, а также дексаметазон, являющийся неизменным компонентом лечения лимфом. Вероятность получения противоопухолевого эффекта составляет 88% (полная ремиссия – 20%, частичная ремиссия – 68%). Частыми побочными эффектами 3 и 4 степени являются лейкопения и тромбоцитопения (до 48% наблюдений), транзиторная тошнота и рвота (менее 25% наблюдений). Частота развития бактериальных и грибковых инфекций на фоне нейтропении составляет 31%. Указанные побочные

эффекты профилактуются своевременным назначением пролонгированных форм гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) и противорвотных препаратов.

Иммунотерапия ингибиторами PD-1 применяется в лечении рефрактерной и рецидивирующей ЛХ с 2014 года. У более чем 65% пациентов был зарегистрирован противоопухолевый эффект на лечение (полная или частичная ремиссия). Наиболее частыми побочными эффектами 3 и 4 степени были повышение уровня липазы (до 5% наблюдений), нейтропения (до 3% наблюдений) и повышение уровня АЛТ (до 3% наблюдений), которые носили транзиторный характер и не приводили к увеличению смертности.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

8.1. Skoetz N, Trelle S, Rancea M. et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013;14(10):943-52. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70341-3 (импакт-фактор – 36418).

8.2 Schmitz N., Pfistner B., Sextro M. et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9 (импакт-фактор – 53254).

8.3. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2008;19:1312-1319. doi: 10.1093/annonc/mdn052 (импакт-фактор – 13926).

8.4. Velasquez W, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*. 1988 Jan;71(1):117-22. PMID: 3334893

8.5 Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002;13:1628-1635. doi.org/10.1093/annonc/mdf221 (импакт-фактор – 13926).

8.6 Жуков Н.В. и соавторы. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика. *Онкогематология*. 2014, 2, стр. 37-44 (импакт-фактор РИНЦ – 0,415).

8.7 Мочкин Н.Е., Саржевский В.О., Дубинина Ю.Н. и др. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных кроветворных стволовых

клеток при лимфоме Ходжкина. 10-летний опыт ФГБУ «НМХЦ им.Н.И.Пирогова» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2017. №2. С. 85-90. DOI:10.17650/2311-1267-2017-4-2-85-90 (импакт-фактор РИНЦ– 0,277).

8.8 Sasse S. et al. Prognostic relevance of DHAP dose-density in relapsed Hodgkin lymphoma: an analysis of the German Hodgkin-Study Group/ *Leukemia & Lymphoma* Vol. 57, Iss. 5, 2016 doi.org/10.3109/10428194.2015.1083561 (импакт-фактор – 2644).

8.9 Armand P. et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol.* 2018 May 10;36(14):1428-1439. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0793. Epub 2018 Mar 27 (импакт-фактор – 26303).

8.10. Moscovitz C. et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017 Jul 1;35(19):2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316. Epub 2017 Apr 25 (импакт-фактор – 26303).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, Приказом МЗ РФ от 10.07.2015 г. N 433н “Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации” и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

10.1. Цель.

Повысить эффективность лечения больных ЛХ, дополнив высокодозную химиотерапию по протоколу DHAP иммунотерапией ниволумабом.

10.2. Задачи.

1. Применить в рамках программы клинической апробации метода оказания специализированной высокотехнологичной медицинской помощи при ЛХ высокодозную химиотерапию по протоколу DHAP в сочетании с иммунотерапией ниволумабом.
2. Разработать алгоритм оказания специализированной помощи больным с рецидивами и рефрактерными вариантами ЛХ.
3. Оценить клиническую эффективность и безопасность комбинированной иммунотерапии и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей ЛХ.

4. Провести сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии и химиотерапии с группой пациентов, которым была проведена только высокодозная химиотерапия по протоколу ДНАР, применяемая по тем же показаниям и в той же клинической ситуации.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.

Современные методы лечения позволяют достичь более чем 95% 5-летней выживаемости даже при распространенных стадиях ЛХ. Несмотря на это, у 15-25% пациентов отсутствует ответ на первичную терапию (рефрактерность) или возникают ранние рецидивы после ее проведения. В этом случае методом выбора становится интенсификация лечения, в том числе и аутоТКСК. В качестве предтрансплантационной подготовки большинство авторов рекомендует схему высокодозной химиотерапии по протоколу ДНАР (цисплатин, цитарабин, дексаметазон), позволяющей получить эффект у более чем 87% пациентов.

В период с декабря 2006 по март 2017 года в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России было выполнено 260 аутоТКСК при ЛХ. Возраст больных составил 17-62 года (медиана 29 лет). Мужчины - 40% (n=104), женщины 60% (n=156). Медиана линий предтрансплантационной химиотерапии составила 3 (2-9). Эффект лечения до аутоТКСК соответствовал полному ответу у 26,5%, частичному ответу – у 52,3%, стабилизации – у 13,5% пациентов соответственно. 7,7% пациентов аутоТКСК была выполнена при прогрессировании в качестве терапии «спасения».

Проведенный анализ общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) после аутоТКСК у 260 больных ЛХ, показал, что 5-летняя ОВ после аутоТКСК у больных ЛХ составила 74%, 5-летняя ВБП – 48%, что соответствует данным ряда международных исследований. Показатели 5-летней ОВ после аутоТКСК были достоверно выше при выполнении аутоТКСК в 1 полную или частичную ремиссию (85%) по сравнению с пациентами, которым аутоТКСК была выполнена во 2 и последующую полную или частичную ремиссию (71%). Показатели 5-летней ОВ после аутоТКСК были достоверно выше при выполнении аутоТКСК при достижении полной или частичной ремиссии (82%) по сравнению с пациентами, которым аутоТКСК была выполнена при стабилизации или прогрессировании (54%). Показатели 5-летней ОВ после аутоТКСК были достоверно выше при выполнении аутоТКСК при достижении полного ответа (93%) по сравнению с пациентами, которым аутоТКСК была выполнена при достижении частичного ответа (77%).

Таким образом, химиочувствительность ЛХ является основным показанием к выполнению аутоТКСК. Оптимальным временем выполнения аутоТКСК при ЛХ является 1 полная/частичная ремиссия, а наилучшие

результаты лечения достигаются при выполнении аутоТКСК пациентам с полным ответом перед аутоТКСК.

Иммунотерапия ниволумабом позволяет достичь эффекта у более чем 65% пациентов с рецидивами и рефрактерными формами ЛХ, увеличивая таким образом популяцию пациентов, которым впоследствии может быть выполнена аутоТКСК.

В профильных подразделениях ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России в период с 2014 по 2018 гг. иммунотерапию при различных заболеваниях (ЛХ, первичная медиастинальная лимфома, рак легкого, рак желудка, меланома, рак почки т.д.) получили более 100 пациентов.

Таким образом, был накоплен уникальный опыт проведения, как химиотерапии, так и иммунотерапии.

В результате анализа литературных и собственных научных данных был предложен комбинированный подход к лечению рецидивов и рефрактерных форм ЛХ, включающий в себя как химиотерапию, так и иммунотерапию ниволумабом.

Научная гипотеза заключается в потенциальной суммации эффективности химиотерапии и иммунотерапии и увеличении популяции пациентов, которым впоследствии может быть выполнена аутоТКСК, что существенно повышает вероятность излечения от данного заболевания, а также обеспечивает улучшение качества жизни больных.

12. Описание дизайна клинической апробации:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

Основные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации:

12.1.1. Клинический мониторинг:

- Оценка эффективности: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ/КТ) грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и органов малого таза с контрастным усилением - до начала комбинированного лечения (химиотерапия по протоколу ДНАР в сочетании с иммунотерапией ниволумабом), после 2 курсов комбинированного лечения, после завершения комбинированного лечения;

- Оценка безопасности: лабораторное обследование - до начала иммунотерапии, перед 2 курсом иммунотерапии в монорежиме, перед каждым курсом комбинированного лечения (химиотерапия по протоколу ДНАР в сочетании с иммунотерапией ниволумабом), после завершения комбинированного лечения;

- Оценка качества жизни: заполнение опросника SF-36, оценка интегрального показателя качества жизни - до начала иммунотерапии, до начала комбинированного лечения (химиотерапия по протоколу ДНАР в сочетании с иммунотерапией ниволумабом), после 2 курсов комбинированного лечения, после завершения комбинированного лечения.

12.1.2. Критерии ответа на лечение:

Рентгенологические (По данным МСКТ/КТ):

• **Полная ремиссия (ПР)** – полное исчезновение всех проявлений болезни, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения;

• **Частичная ремиссия (ЧР)** - уменьшение суммы диаметров всех измеряемых очагов не менее чем на 50%, отсутствие новых очагов поражения, отсутствие признаков увеличения какого-либо из ранее диагностированных очагов поражения;

• **Стабилизация (Ст)** – показатели опухоли не соответствуют ни критериям ПР или ЧР, ни критериям прогрессирования;

• **«Псевдопрогрессирование» (ПсевдоПрог)** – появление новых очагов более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения или увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 50% от минимального, регистрируемое на III и последующих этапах клинической апробации при условии отсутствия прогрессирования на предшествующих этапах, а также при стабильном клиническом состоянии;

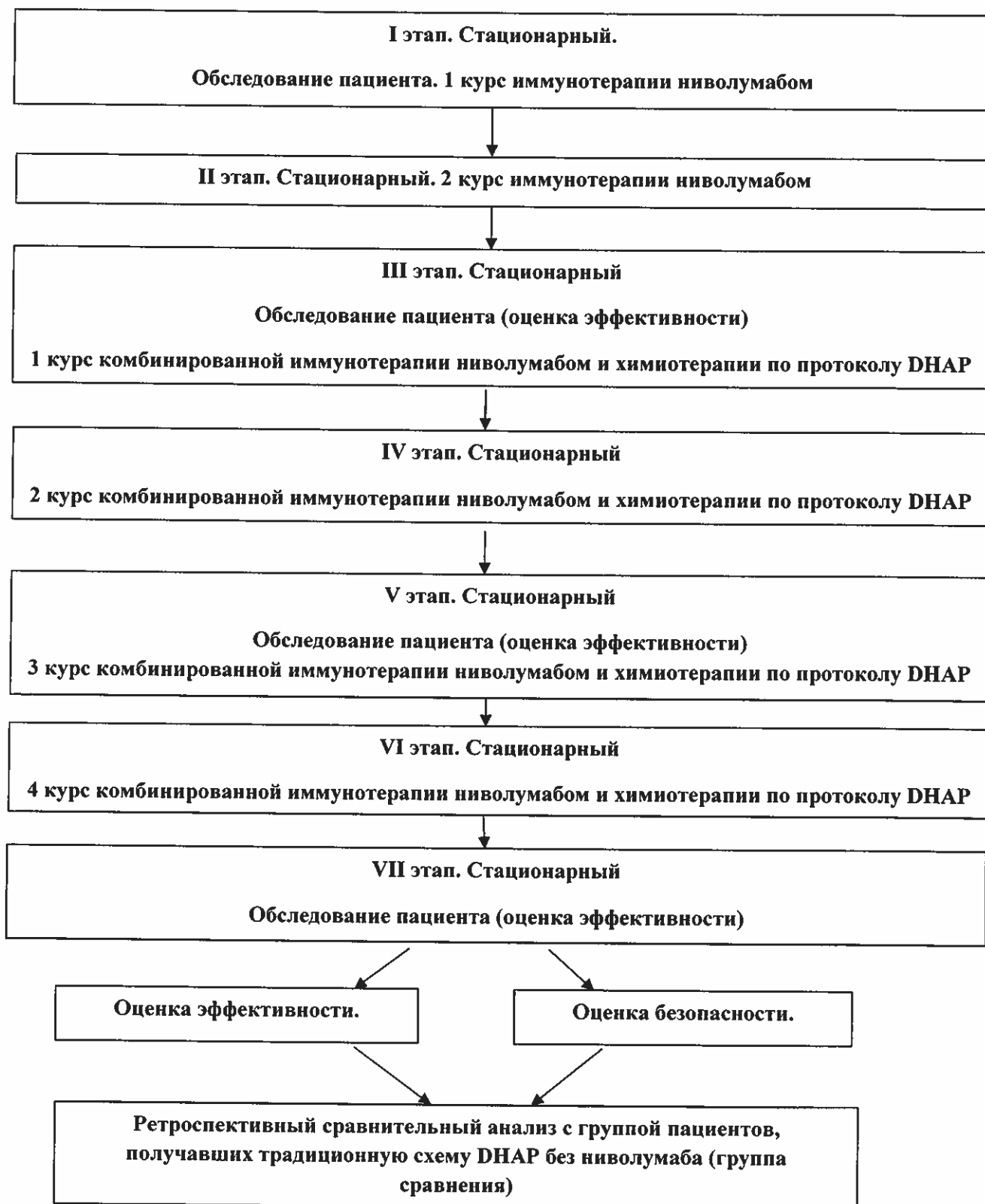
• **Рецидив или прогрессирование (Прог)** – появление новых очагов более 1,5 см в наибольшем измерении в процессе или после завершения лечения, вне зависимости от изменения размеров других очагов поражения или увеличение как минимум одного уже известного очага более чем на 50% от минимального, регистрируемое на V и последующих этапах клинической апробации при условии псевдопрогрессирования на предшествующих этапах.

Оценка ответа на лечение, связанного с качеством жизни.

Интегральный показатель (ИП) качества жизни – показатель, объединяющий значения всех шкал опросника SF-36. Он определяется методом интегральных профилей и имеет размерность от 0 до 1. Чем выше значение ИП, тем лучше качество жизни больного. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяют в зависимости от величины ИП качества жизни. Градации ответа на лечение, связанного с качеством жизни:

- улучшение – уменьшение степени снижения ИП качества жизни;
- стабилизация – отсутствие изменений степени снижения ИП качества жизни;
- ухудшение – увеличение степени снижения ИП качества жизни.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное).



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

12.3.1. Иммуноterapia в монорежиме:

2 курса иммунотерапии в монорежиме - ниволумаб в дозе 240 мг/сутки (1 курс) с интервалом 14 дней.

12.3.2. Комбинированное лечение:

Комбинированное лечение начинается через 14 дней после 2 курса иммунотерапии ниволумабом в монорежиме (28 день от начала иммунотерапии в монорежиме). Ниволумаб (480 мг/сутки в 1 день) в сочетании с химиотерапией по протоколу ДНАР (цисплатин 100 мг/м² в 1 день курса, цитарабин 2000 мг/м² дважды во 2 день курса, дексаметазон 40 мг в 1-4 дни курса). Комбинированные курсы проводятся каждые 28 дней. Суммарное количество курсов комбинированного лечения – 4.

12.3.3. Итоговая оценка безопасности и эффективности и определение показаний к выполнению аутоТКСК.

Проводится через 28 дней после начала последнего (4) курса комбинированного лечения.

12.3.4. Ретроспективный сравнительный анализ с группой пациентов, получавших традиционную схему ДНАР без ниволумаба (группа сравнения).

Проводится после итоговой оценки безопасности и эффективности и определения показаний к выполнению аутоТКСК. Для сравнительного анализа в двух группах (ДНАР без ниволумаба (группа сравнения) и ДНАР с ниволумабом (группа исследования)) используются данные об эффективности, оцениваемой при помощи рентгенологических критериев ответа на лечение, а также данные лабораторных исследований, указанных в п. 12.5. Число пациентов в группе сравнения должно быть не меньше, чем в группе исследования. Данные по группе сравнения вносятся в индивидуальную регистрационную карту, являющейся единой для группы сравнения и группы исследования.

12.3.5. Терапия поддержки проводится в течение всего пребывания пациента в стационаре, носит синдромальный характер, направлена на профилактику и лечение тошноты и рвоты, тромбоэмболических и инфекционных осложнений, стимуляцию гемопоэза, коррекцию анемии, тромбоцитопении, поддержание белкового и энергетического баланса. Препараты для стимуляции гемопоэза (G-CSF) должны вводиться не ранее, чем через сутки после окончания введения цитостатиков.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Клиническая апробация будет проводиться в течение 21 недели (147 дней):

-1 курс иммунотерапии ниволумабом – 2 дня;

-2 курс иммунотерапии ниволумабом – 2 дня;

-1 курс комбинированного лечения (сочетание иммунотерапии ниволумабом и химиотерапии по протоколу ДНАР) – 6 дней;

- 2 курс комбинированного лечения (сочетание иммунотерапии ниволумабом и химиотерапии по протоколу DNAP) – 6 дней;
- 3 курс комбинированного лечения (сочетание иммунотерапии ниволумабом и химиотерапии по протоколу DNAP) – 6 дней;
- 4 курс комбинированного лечения (сочетание иммунотерапии ниволумабом и химиотерапии по протоколу DNAP) – 6 дней;
- Итоговая оценка безопасности и эффективности – 1-7 дней.

В вышеприведенном распределении времени под «днями» подразумевается минимальный бюджет времени стационарного пребывания пациентов, в течение которого осуществляется непосредственное введение препаратов. С учётом межкурсовых периодов общая продолжительность участия пациентов в клинической апробации составляет 21 неделю (147 дней), из них суммарное время стационарного наблюдения 35 дней, периода последующего наблюдения протоколом не предусмотрено.

Также протоколом предусматривается возможность более позднего/раннего начала очередного курса лечения (+/- 3 дня) в случае медицинской или иной необходимости, что является несущественным отклонением и не повлияет на качество оказания медицинской помощи. В 2020 году планируется провести 20 клинических апробаций, в 2021 году – 20.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Этапы оказания помощи	1 курс ИТ Nivo	2 курс с ИТ Nivo	1 курс ВХИТ Nivo-DNAP	2 курс ВХИТ Nivo-DNAP	3 курс ВХИТ Nivo-DNAP	4 курс ВХИТ Nivo-DNAP	Оценка эффективности лечения
Неделя (Н)/День (Д)	1Н/1 Д	3Н/1 Д	5Н/Д1	9Н/Д1	13Н/Д1	17Н/Д1	21Н/Д1
Получение информированного согласия	X						
Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога	X	X	X	X	X	X	X
ЭКГ (электрокардиография)	X						
ЭХО-КГ (эхокардиография)	X						
Лабораторные исследования крови общеклинические и биохимические исследования крови, тиреотропин (ТТГ),	X	X	X	X	X	X	X

Этапы оказания помощи	1 курс ИТ Nivo	2 курс с ИТ Nivo	1 курс ВХИТ Nivo-DHAP	2 курс ВХИТ Nivo-DHAP	3 курс ВХИТ Nivo-DHAP	4 курс ВХИТ Nivo-DHAP	Оценка эффективности лечения
Неделя (Н)/День (Д)	1Н/1 Д	3Н/1 Д	5Н/Д1	9Н/Д1	13Н/Д1	17Н/Д1	21Н/Д1
трийодтиронин свободный (Т3 свободный), тироксин свободный (Т4 свободный)							
Коагулограмма: протромбиновый индекс по Квику, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген, АЧТВ, МНО.			X	X	X	X	
Лабораторные исследования крови группа крови и резус фактор. Общий анализ мочи, инфекционная серология, хорионический гонадотропин (β-ХГЧ) общий у женщин	X						
МСКТ/КТ одной анатомической области стандартная (грудной клетки), МСКТ/КТ исследование брюшной полости, забрюшинного пространства, и органов малого таза с в/в болюсным контрастным усилением (без стоимости контрастного препарата)	X		X		X		X
Оценка качества жизни (опросник SF-36, интегральный показатель качества жизни)	X		X		X		X

Примечание: ИТ Nivo - иммунотерапии ниволумабом, ВХИТ Nivo-DHAP – высокодозная химиотерапия по протоколу DHAP в сочетании с иммунотерапией ниволумабом

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов:

- подписанное пациентом информированное согласие
- возраст 18 – 65 лет;
- гистологически верифицированный диагноз ЛХ;
- рентгенологически документированный рецидив или прогрессирование заболевания;
- функциональный статус по ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения) ≤ 2 ;
- пациент ранее не получал иммунотерапию ниволумабом и химиотерапию по протоколу ДНАР.

14. Критерии невключения пациентов:

A. Общие:

- декомпенсированная тяжелая органная патология (билирубин > 40 мкмоль/л, креатинин > 250 мкмоль/л, фракция выброса левого желудочка $< 50\%$);
- активная инфекция;
- ВИЧ-инфекция;
- активный вирусный гепатит В, С (АЛТ > 2 норм);
- неконтролируемые прочие инфекции;
- резистентность к переливанию тромбоконцентрата;
- детский возраст;
- женщины в период беременности, родов;
- женщины в период грудного вскармливания;
- военнослужащие;
- лица, страдающих психическими расстройствами;
- лица задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста;
- активные аутоиммунные заболевания;
- вакцинация живой вакциной за 30 дней до участия в лечении;
- наличие другого злокачественного заболевания;
- другие тяжелые сопутствующие заболевания;
- отказ больного от лечения.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания для прекращения применения апробируемого метода):

- прогрессирование на V этапе стационарного лечения (перед 3 курсом комбинированной иммунотерапии ниволумабом и химиотерапии по протоколу ДНАР) при условии прогрессирования на III этапе (перед 1 курсом комбинированной иммунотерапии ниволумабом и химиотерапии по протоколу ДНАР);
- нежелательные явления, препятствующие продолжению терапии;

- социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению регулярных медицинских обследований;
- отказ от продолжения лечения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – специализированная помощь в рамках клинической апробации;

Условия – стационарные;

Форма – плановая медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Наименование услуги	Количество с учетом кратности
Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	6
Рентгенография легких	4
Рентгенография придаточных пазух носа	0,2
Компьютерная томография органов грудной полости	4
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	4
Ультразвуковое исследование почек	0,2
Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)(у женщин)	0,2
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,2
Эхокардиография	1
Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	0,2
ЭКГ + Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1
Катетеризация подключичной и других центральных вен	4
Катетеризация кубитальной и других периферических вен	3
Химиотерапия с применением более 2-х препаратов по стандартным протоколам, 1 курс, без учета препаратов	4
Иммунотерапия с применением моноклональных антител, 1 курс, без учета препаратов	6
Проба на совместимость перед переливанием компонентов крови	0,5
Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-	0,1

реаниматологом	
Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	30
Общий (клинический) анализ мочи	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	7
Исследование уровня креатинина в крови	7
Исследование уровня мочевины в крови	7
Исследование уровня мочевой кислоты в крови	7
Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза	7
Исследование уровня пресепсина в крови	0,6
Исследование кислотно-основного состояния и газов крови	0,2
Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	0,2
Исследование уровня прокальцитонина в крови	0,2
Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови	0,2
Исследование уровня глюкозы в крови	7
Исследование уровня общего билирубина в крови	7
Исследование уровня прямого билирубина в крови	7
Исследование уровня триглицеридов в крови Исследование уровня холестерина в крови Исследование уровня липопротеинов в крови	0,1
Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	7
Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови	7
Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	7
Определение активности щелочной фосфатазы в крови	7
Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	7
Исследование уровня железа сыворотки крови	0,1

Исследование уровня общего белка в крови	7
Исследование уровня ферритина в крови	0,1
Исследование уровня кальция в крови	0.1
Исследование уровня ионизированного магния в крови	0.1
Исследование уровня натрия в крови Исследование уровня калия в крови Исследование уровня хлоридов в крови	7
Исследование уровня альбумина в крови	7
Определение уровня витамина В12 (цианокобаламин) в крови	0,1
Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	0.1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	4
Определение основных групп по системе АВ0 Определение антигена D системы Резус (резус-фактор) Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy	1
обнаружение суммарных антител/антигенов (IgM, IgG, АГр24) к ВИЧ-1, ВИЧ-2, обнаружение суммарных антител (IgA, IgM, IgG) к <i>Treponemapallidum</i> , обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), обнаружение суммарных антител (IgM, IgG) к вирусу гепатита С (anti-HCV)	1
Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	0,2
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	7
Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови	7
Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови	7
Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови (женщинам)	1

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения:

Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
Цисплатин	в/в	200	1 р/день	800	мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме ДНАР
Цитарабин	в/в	4000	2 р/день	32000	мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме ДНАР
Ниволумаб	в/в	480	1 р/день	2400	мг	Иммунотерапия лимфомы Ходжкина (зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ЛХ в декабре 2017 года (инструкция прилагается))
Эмпэгфилграстим (G-CSF) (вводится не ранее, чем через сутки после окончания введения цитостатиков)	п/к	7,5	1 р/день	30	мг	Профилактика нейтропении (вероятность развития 43%, A. Josting et al. 2002)
Апрепитант	внутри	125 мг/80мг	1 р/день	4	упаковка	Профилактика тошноты и рвоты (вероятность развития 52%, A. Josting et al. 2002)
Ондансетрон	в/в	8	2 р/день	320	мг	Профилактика тошноты и рвоты (вероятность развития 52%, A. Josting et al. 2002)
Дексаметазон	в/в	40	1 р/день	720	мг	Компонент высокодозной химиотерапии по схеме ДНАР
Маннитол	в/в	500	1 р/день	8000	мл	Обязательный компонент сопроводительной терапии схемы ДНАР

Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
						(нефропротекция, A. Josting et al. 2002)
Меропенем	в/в	1000	3 р/день	21000	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, A. Josting et al. 2002)
Ванкомицин	в/в	1000	2 р/день	14000	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, A. Josting et al. 2002)
Флуконазол	внутри	100	2 р/день	1400	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, A. Josting et al. 2002)
Полимиксин В	в/в	50	2 р/день	700	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, A. Josting et al. 2002)
Даптомицин	в/в	500	1 р/день	3500	мг	Лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, A. Josting et al. 2002)
Сульфаметоксазол+Триметоприм	внутри	480	4 р/день	13440	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, A. Josting et al. 2002)

Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
Ацикловир	внутри	400	3 р/день	8400	мг	Профилактика и лечение инфекционных осложнений (вероятность развития 2%, A. Josting et al. 2002)

Используемые биологические материалы:

Наименование	Количество	Частота
Тромбоциты, полученные методом афереза (тромбоцитный концентрат, полученный методом афереза)	1	0,5
Эритроциты, обедненные лейкоцитами в добавочном растворе (эритроцитная взвесь, обедненная лейкоцитами)	1	0,5

Медицинские изделия, в том числе имплантируемых в организм человека:

КОД в соответствии с Номенклатурой классификацией медицинских изделий по видам	Наименование в соответствии с Номенклатурой классификацией медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
182410	Маска хирургическая, одноразового использования	30	Рутинная клиническая практика
122610	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, стерильные	30	Рутинная клиническая практика
182410	Шапочка хирургическая, одноразового использования, нестерильная	30	Рутинная клиническая практика
351490	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, нестерильные	5	Рутинная клиническая практика
136330	Набор базовый для внутривенных вливаний	150	Рутинная клиническая практика
260320	Простыня хирургическая для пациента, одноразового использования, стерильная	8	Рутинная клиническая практика
260320	Простыня хирургическая для пациента, одноразового использования, стерильная	8	Рутинная клиническая практика

223580	Салфетка марлевая тканая, стерильная	20	Рутинная клиническая практика
223580	Салфетка марлевая тканая, стерильная	20	Рутинная клиническая практика
349160	Шприц общего назначения, одноразового использования	80	Рутинная клиническая практика
349160	Шприц общего назначения, одноразового использования	80	Рутинная клиническая практика
349160	Шприц общего назначения, одноразового использования	80	Рутинная клиническая практика
293540	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с натрия цитратом	4	Рутинная клиническая практика
293640	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с активатором свертывания и разделительным гелем	19	Рутинная клиническая практика
293500	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с К2ЭДТА	7	Рутинная клиническая практика
254530	Катетер для периферических сосудов/подкожный	3	Рутинная клиническая практика
254610	Катетер венозный центральный	4	Рутинная клиническая практика
174020	Повязка пленочная полупроницаемая из синтетического полимера, адгезивная, стерильная	8	Рутинная клиническая практика
174020	Повязка пленочная полупроницаемая из синтетического полимера, адгезивная, стерильная	4	Рутинная клиническая практика

Иное: нет.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности:

Учитывая предшествующие литературные данные по оценке эффективности высокодозной химиотерапии по протоколу DНАР без ниволумаба (частота полных ремиссий 20%), критерием эффективности будет признано достижение частоты полных ремиссий в 40% и более в группе DНАР с ниволумабом. Оценка эффективности выполняется согласно вышеприведенным рентгенологическим (по данным МСКТ/КТ) критериям ответа на лечение.

20. Перечень критериев дополнительной ценности:

В качестве критерия дополнительной ценности используется «ответ, связанный с качеством жизни». Ответ, связанный с качеством жизни, определяется с помощью интегрального показателя (ИП) качества жизни и характеризует изменение различных аспектов функционирования больного в результате лечения. ИП качества жизни позволяет преодолеть проблему многомерности качества жизни, с которой приходится встречаться при анализе данных, полученных с помощью различных опросников. ИП качества жизни – показатель, объединяющий значения всех шкал опросника SF-36. Он определяется методом интегральных профилей и имеет размерность от 0 до 1. Чем выше значение ИП, тем лучше качество жизни больного. Для определения ответа на лечение, связанного с качеством жизни, проводят оценку качества жизни больного до начала лечения и после его завершения или на этапе, когда ожидают получить клинический эффект лечения. Ответ на лечение, связанный с качеством жизни, определяют в зависимости от величины ИП качества жизни. Градации ответа на лечение, связанного с качеством жизни:

- улучшение – уменьшение степени снижения ИП качества жизни;
- стабилизация – отсутствие изменений степени снижения ИП качества жизни;
- ухудшение – увеличение степени снижения ИП качества жизни.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности: на каждого больного, включенного в клиническую апробацию, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности проводится с помощью соответствующих математических и статистических методов при выписке из стационара.

VIII. Статистика

Все пациенты, соблюдавшие условия протокола, то есть, испытуемые, отвечавшие критериям включения и завершившие запланированные периоды клинической апробации в соответствии со всеми значимыми требованиями протокола (за исключением незначительных отклонений, не являющихся четким основанием для исключения), составят группу данных для оценки безопасности и эффективности. Завершившим исследование будет считаться пациент, полностью прошедший все этапы комбинированного лечения или выбывший из исследования на любом этапе вследствие прогрессирования ЛХ, либо токсичности, не позволившей продолжить следующие этапы лечения.

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Количественные переменные, соответствующие нормальному распределению, будут описаны числом пациентов (n), средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (SD). Количественные переменные, распределение которых отличается от нормального, будут описаны следующими статистиками: числом пациентов, медианой (Me), нижним квартилем (LQ), верхним квартилем (UQ). Качественные переменные будут охарактеризованы абсолютными и относительными частотами (процентами). В данном исследовании различия считаются статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Для всех количественных показателей будет проведена оценка нормальности распределения при помощи критерия Шапиро-Вилка.

Для сравнения двух групп нормально распределенных данных будет использован t-критерий Стьюдента. Перед использованием критерия Стьюдента будет проверена гипотеза о различии дисперсии выборок с помощью критерия Левена. В случае несопоставимости величины дисперсий в группах будет использован t-критерий для выборок с различными дисперсиями.

При сравнении двух групп данных, распределение которых отличается от нормального, будут использованы критерий Манна-Уитни в случае независимых признаков и критерий Вилкоксона для зависимых признаков.

При сравнении групп нормально распределенных данных будет применен однофакторный параметрический дисперсионный анализ с последующим апостериорным сравнением с использованием критерия Шеффе. В случае несоответствия данных нормальному распределению будет применен непараметрический метод Фридмана с дальнейшим попарным сравнением с использованием критерия Манна-Уитни. Для исключения возникновения проблемы множественного сравнения будет применена поправка Бонферрони.

При анализе качественных признаков данные будут представлены в виде таблиц сопряженности и проанализированы с помощью критерия Фишера (для таблиц 2x2) и критерия χ^2 -квадрат Пирсона (для других таблиц).

Оценка выживаемости будет проводиться по методу Каплана-Майера.

Информация, содержащаяся в протоколах, будет введена в компьютерную базу данных вручную, после чего проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, будут исправлены. При наличии отклоняющихся данных («выбросов») правильность их измерения и введения в базу данных будет перепроверена. Данные будут проанализированы дважды: с учетом и без учета «выбросов». При устойчивости результатов к «выбросам» будет использован расчет, включающий в себя все имеющиеся значения переменной. При влиянии «выбросов» на исходный результат будут приведены и прокомментированы результаты, полученные как с учетом отклоняющихся данных, так и без них.

Расчет будет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA) и пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA).

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Расчет числа пациентов был произведен на основании методов Fleming (1982) и Нерн (2001), наиболее часто используемых для данной цели при проведении международных клинических исследований. Первичной конечной точкой была выбрана частота достижения полных ремиссий. Учитывая предшествующие литературные данные по оценке эффективности высокодозной химиотерапии по протоколу DNAP (частота полных ремиссий 20%), минимально приемлемым результатом была выбрана частота достижения полной ремиссии в 20%. Нами была предложена научная гипотеза, согласно которой комбинация иммунотерапии и химиотерапии может повысить частоту полных ремиссий до 40%. При произвольно заданном уровне значимости α , равном 0,05, и силе гипотезы $1-\beta$ 0,8, необходимое число пациентов составило 35. Заключение об эффективности предлагаемого в рамках апробации метода при данном расчете может быть сделано при достижении полной ремиссии как минимум у 12 пациентов из 35. Для повышения уровня достоверности расчетов оптимальный размер выборки был определен как 40 пациентов.

В течение 2020 года планируется провести 20 клинических апробаций, в 2021 – 20.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по настоящему протоколу клинической апробации определяются исходя из затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, и затрат на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации.

Объем финансовых затрат определен в соответствии с рекомендованной методикой усреднения фактических, технологически обусловленных расходов медицинских учреждений в соответствии с профилями оказания медицинской помощи, при этом при определении затрат могут быть использованы коэффициенты трудоемкости и сложности оказания медицинской помощи в соответствии с настоящим протоколом.

В составе финансовых затрат, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту, были учтены следующие группы финансовых затрат:

затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации, которые были рассчитаны в соответствии с установленной штатной численностью и системой оплаты труда, определенной локальным нормативным актом Центра;

затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;

иные затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту.

В затраты на общехозяйственные нужды входят затраты Центра, которые невозможно отнести напрямую к затратам, непосредственно связанным с реализацией протокола клинической апробации, а именно:

затраты на коммунальные услуги (за исключением затрат, отнесенных к затратам на содержание имущества), которые определяются исходя из усредненных объемов потребления, приведенных к одному койко-дню пребывания больного, поступившего по протоколу клинической апробации одному на основании фактических объемов потребления за предыдущий год;

затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за Центром на праве оперативного управления или приобретенного им за счет средств, выделенных ему Министерством здравоохранения Российской Федерации бюджетных средств на приобретение такого имущества, эксплуатируемого в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации;

затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за Центром или приобретенного им за счет средств, выделенных ему Министерством здравоохранения Российской Федерации бюджетных средств на приобретение такого имущества;

затраты на оплату услуг связи;

затраты на транспортные услуги;

затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу клинической апробации одному пациенту (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги);

прочие затраты на общехозяйственные нужды (приобретение канцелярских, хозяйственных товаров, приобретение продуктов для питания больных, оплата услуг сторонних организаций, приобретение материалов для текущих хозяйственных целей и др.).

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации определяются в соответствии с объемом, перечнем и кратностью применения медицинских услуг, оказываемых пациентам при проведении клинической апробации метода «Комбинация иммунотерапии и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина».

Группа метода сравнения не финансируется из средств, выделенных на клиническую апробацию.

Расчетная стоимость медицинских услуг

№	Наименование	Цена.руб	Количество с учетом кратности	Сумма	Источник сведений о стоимости
1.	Прием (осмотр. консультация) врача-гематолога первичный	1440.00	1	1440.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
2.	Прием (осмотр. консультация) врача-гематолога повторный	1200.00	6	7200.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
3.	Рентгенография легких	1680.00	4	6720.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
4.	Рентгенография придаточных пазух носа	1440.00	0.2	288.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
5.	Компьютерная томография органов грудной полости	4800.00	4	19200.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
6.	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	15000.00	4	60000.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги

7.	Ультразвуковое исследование почек	1200.00	0.2	240.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
8.	Ультразвуковое исследование органов малого таза (комплексное)(у женщин)	2640.00	0.2	528.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
9.	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	2160.00	0.2	432.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
10.	Эхокардиография	3000.00	1	3000.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
11.	Ультразвуковая доплерография сосудов (артерий и вен) нижних конечностей	2880.00	0.2	576.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
12.	ЭКГ + Расшифровка. описание и интерпретация электрокардиографических данных	960.00	1	960.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
13.	Катетеризация подключичной и других центральных вен	3000.00	4	12000.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
14.	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	720.00	3	2160.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
15.	Химиотерапия с применением более 2-х препаратов по стандартным протоколам. 1 курс. без учета препаратов	12000.00	4	48000.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги

16.	Иммунотерапия с применением моноклональных антител. 1 курс. без учета препаратов	18000.00	6	108000.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
17.	Проба на совместимость перед переливанием компонентов крови	480.00	0.5	240.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
18.	Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	26400.00	0.1	2640.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
19.	Ежедневный осмотр врачом-гематологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	3600.00	30	108000.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
20.	Общий (клинический) анализ мочи	240.00	1	240.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
21.	Общий (клинический) анализ крови развернутый	300.00	7	2100.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
22.	Исследование уровня креатинина в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
23.	Исследование уровня мочевины в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
24.	Исследование уровня мочевой кислоты в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
25.	Определение соотношения белковых фракций методом	480.00	7	3360.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги

	электрофореза				
26.	Исследование уровня пресепсина в крови	1800.00	0.6	1080.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
27.	Исследование кислотно-основного состояния и газов крови	300.00	0.2	60.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
28.	Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	360.00	0.2	72.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
29.	Исследование уровня прокальцитонина в крови	3000.00	0.2	600.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
30.	Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови	3360.00	0.2	672.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
31.	Исследование уровня глюкозы в крови	120.00	7	840.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
32.	Исследование уровня общего билирубина в крови	180.00	7	1260.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
33.	Исследование уровня прямого билирубина в крови	180.00	7	1260.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
34.	Исследование уровня триглицеридов в крови Исследование уровня холестерина в крови	720.00	0.1	72.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги

	Исследование уровня липопротеинов в крови				
35.	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
36.	Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
37.	Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
38.	Определение активности щелочной фосфатазы в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
39.	Определение активности лактатдегидрогеназы в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
40.	Исследование уровня железа сыворотки крови	240.00	0.1	24.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
41.	Исследование уровня общего белка в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
42.	Исследование уровня ферритина в крови	600.00	0.1	60.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
43.	Исследование уровня кальция в крови	300.00	0.1	30.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
44.	Исследование уровня ионизированного магния в крови	240.00	0.1	24.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
45.	Исследование уровня натрия в крови	360.00	7	2520.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги

	Исследование уровня калия в крови Исследование уровня хлоридов в крови				России» на платные услуги
46.	Исследование уровня альбумина в крови	240.00	7	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
47.	Определение уровня витамина В12 (цианокобалами н) в крови	720.00	0.1	72.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
48.	Исследование уровня фолиевой кислоты в сыворотке крови	720.00	0.1	72.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
49.	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	960.00	4	3840.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
50.	Определение основных групп по системе АВ0 Определение антигена D системы Резус (резус-фактор) Определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1. А-2. D. Сс. E. Kell. Duffy	2400.00	1	2400.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги

51.	обнаружение суммарных антител/антигенов (IgM, IgG, АГp24) к ВИЧ-1, ВИЧ-2. обнаружение суммарных антител (IgA, IgM, IgG) к <i>Теронепараллидум</i> . обнаружение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg). обнаружение суммарных антител (IgM, IgG) к вирусу гепатита С (anti-HCV)	1680.00	1	1680.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
52.	Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность	4800.00	0.2	960.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
53.	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	420.00	7	2940.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
54.	Исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови	420.00	7	2940.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
55.	Исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови	420.00	7	2940.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
56.	Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови (женщинам)	420.00	1	420.00	Прейскурант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» на платные услуги
57.	ИТОГО			430962.00	

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

Расчетная стоимость лекарственных препаратов

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Цена 1 курса лечения препаратом, руб.	Количество пациентов, получающих препарат	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Цисплатин	1 973.92	4	7 895.68	40	315 827.20	ГРПОЦ
2	Цитарабин	2 912.40	8	23 299.20	40	931 968.00	ГРПОЦ
3	Ниволумаб	417 058.68	5	2 085 293.40	40	83 411 736.00	ГРПОЦ
4	Эмпэгфилграстим	45 693.23	4	182 772.92	40	7 310 916.80	ГРПОЦ
5	Апрепитант	5 380.54	4	21 522.16	36	774 797.76	Анализ рынка
6	Ондансетрон	15.00	40	600.00	36	21 600.00	ГРПОЦ
7	Дексаметазон	60.00	18	1 080.00	40	43 200.00	ГРПОЦ
8	Маннитол	149.18	16	2 386.88	40	95 475.20	ГРПОЦ
9	Меропенем	396.00	21	8 316.00	8	66 528.00	ГРПОЦ
10	Ванкомицин	210.00	14	2 940.00	8	23 520.00	ГРПОЦ
11	Флуконазол	30.00	14	420.00	40	16 800.00	ГРПОЦ
12	Полимиксин В	788.94	14	11 045.16	8	88 361.28	Контракт № 0373100047418 000681
13	Даптомицин	6 500.00	7	45 500.00	8	364 000.00	ГРПОЦ
14	Сульфаметоксазол +Триметоприм	1.80	28	50.40	8	403.20	ГРПОЦ
15	Ацикловир	6.00	21	126.00	8	1 008.00	ГРПОЦ
ИТОГО						93 466 141.44	

Источники цен - <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

Расчетная стоимость медицинских изделий

№	Наименование в соответствии с Номенклатурой	Цена 1 единицы, руб.	Количество	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
---	---	----------------------	------------	-----------------	-------------------------------

	классификация медицинских изделий по видам				
1	Маска хирургическая, одноразового использования	1.90	30	57.00	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000977, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000678, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000076,
2	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, стерильные	18.94	30	568.20	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773010211018000064, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000092, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1770404028118000722
3	Шапочка хирургическая, одноразового использования, нестерильная	1.87	30	56.10	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000977, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000678, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000076,
4	Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, нестерильные	5.02	5	25.10	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000092, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1770408442619000038, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773112878518000153

5	Набор базовый для внутривенных вливаний	11.99	150	1 798.50	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000748, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=2770213206419000005, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1770404028119000435
6	Простыня хирургическая для пациента, одноразового использования, стерильная	53.57	8	428.56	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000068, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1770401401018000054, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1772409246418000026
7	Простыня хирургическая для пациента, одноразового использования, стерильная	14.95	8	119.60	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000068, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1770401401018000054, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-in, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000982
8	Салфетка марлевая тканая, стерильная	20.55	20	411.00	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000056, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000593, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773108297119000096
9	Салфетка марлевая тканая,	13.05	20	261.00	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-

	стерильная				http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=177331085691800056, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000593, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773108297119000096
10	Шприц общего назначения, одноразового использования	4.70	80	376.00	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000190, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000042, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000025
11	Шприц общего назначения, одноразового использования	6.40	80	512.00	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000190, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000042, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000025
12	Шприц общего назначения, одноразового использования	8.72	80	697.60	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000190, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000042, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000025
13	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с натрия цитратом	11.27	4	45.08	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000067, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000025

					http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000414, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1770404028119000256
14	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с активатором свертывания и разделительным гелем	14.20	19	269.80	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000067, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000414, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1770404028119000256
15	Пробирка вакуумная для взятия образцов крови ИВД, с К2ЭДТА	7.80	7	54.60	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000067, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000414, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1774308567019000239
16	Катетер для периферических сосудов/подкожный	29.72	3	89.16	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856918000342, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000103, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000940
17	Катетер венозный центральный	1 701.35	4	6 805.40	http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000074, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856917000916, http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/common-info.html?reestrNumber=1773310856919000074,

					info.html?reestrNumber=1770403012418000177
18	Повязка пленочная полупроницаемая из синтетического полимера, адгезивная, стерильная	49.98	8	399.84	http://zakupki.gov.ru/epz/order/notice/a44/view/documents.html?regNumber=0373100047419000070
19	Повязка пленочная полупроницаемая из синтетического полимера, адгезивная, стерильная	111.62	4	446.48	http://zakupki.gov.ru/epz/order/notice/a44/view/documents.html?regNumber=0373100047419000070
ИТОГО				13 421.02	

Расчетная стоимость используемых биологических материалов

№	Наименование	Цена 1 курса, руб.	Количество пациентов, получающих курс, чел.	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Тромбоциты, полученные методом афереза (тромбоцитный концентрат, полученный методом афереза)	31900,00	20	638000,00	Контракт http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/payment-info-and-target-of-order.html?reestrNumber=1773310856918001613
2	Эритроциты, обедненные лейкоцитами в добавочном растворе (эритроцитная взвесь, обедненная лейкоцитами)	27280,00	20	545600,00	Контракт http://zakupki.gov.ru/epz/contract/contractCard/payment-info-and-target-of-order.html?reestrNumber=1773310856918001613
ИТОГО				1183600,00	

Ресурсоемкость проведения клинической апробации метода во многом зависит от используемых лекарственных препаратов, медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, потребляемых в процессе клинической апробации биологических материалов (крови, ее препаратов, гемопоэтических клеток, донорских органов и тканей), а также применяемых видов лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания. Все применяемые при апробации лекарственные средства, медицинские изделия и материалы зарегистрированы в Российской Федерации в установленном порядке и разрешены к использованию. В представленной ниже таблице указаны лекарственные препараты, медицинские расходные материалы и изделия, а также биоматериалы (кровь), потребляемые в процессе апробации метода (на весь курс в коечном отделении).

Кроме затрат на медицинские изделия, биоматериалы и лекарственные средства, при апробации используются реактивы, химикаты и другие расходные материалы при проведении исследований, диагностических процедур, что увеличивает сумму медицинских расходов, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу.

В соответствии с методикой распределения финансовых затрат при применении методики усреднения фактических, технологически обусловленных расходов, учитывающих профиль оказания медицинской помощи, объем финансовых средств, необходимых для проведения клинической апробации метода «Комбинация иммунотерапии и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина» составил:

	Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	205 800.00
2.	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	2 479 800.00
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	

4.	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	163 200.00
4.1.	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	72 000.00
	Итого:	2 848 800,00

Общий финансовый объем апробации указанного метода зависит от количества случаев апробации и составляет на двухлетний период 113 952 000.00 руб., в том числе, в 2020 г – 56 976 000.00 руб. (20 случаев), в 2021 г. – 56 976 000.00 руб. (20 случаев).

Генеральный директор
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



О.Э. Карпов

» февраля 2019 г.
М.П.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

**КЛИНИЧЕСКАЯ АПРОБАЦИЯ
КОМБИНАЦИЯ ИММУНОТЕРАПИИ И ХИМИОТЕРАПИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
РЕФРАКТЕРНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА**

Версия № 1.0 от 11.02.2019

Название ЛПУ	
Номер пациента:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Инициалы пациента:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ

Критерии включения

Пациент включается в исследование, если отвечает ВСЕМ критериям включения:		Да	Нет
1	возраст 18 – 65 лет		
2	гистологически верифицированный диагноз лимфомы Ходжкина		
3	рентгенологически документированный рецидив или прогрессирование заболевания		
4	ECOG \leq 2		
5	Пациент ранее не получал иммунотерапию ниволумабом и химиотерапию по протоколу ДНАР		

Критерии исключения

Пациент НЕ включается в исследование, если соответствует ХОТЯ БЫ ОДНОМУ из следующих критериев:		Да	Нет
1	декомпенсированная тяжелая органная патология (билирубин > 40 мкмоль/л, креатинин > 250 мкмоль/л, фракция выброса левого желудочка < 50%)		
2	активная инфекция		
3	ВИЧ-инфекция		
4	активный вирусный гепатит В, С (АЛТ > 2 норм)		
5	неконтролируемые прочие инфекции		
6	резистентность к переливанию тромбоконцентрата		
7	беременность и лактация		
8	тяжелые психические расстройства		
9	активные аутоиммунные заболевания		
10	вакцинация живой вакциной за 30 дней до участия в лечении		
11	наличие другого злокачественного заболевания		
12	другие тяжелые сопутствующие заболевания		
13	отказ больного от лечения		

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

СКРИНИНГОВАЯ КАРТА БОЛЬНОГО

А. Информация о пациенте

Дата рождения	
Возраст	
Пол	
Дата установления диагноза	

Б. Информация о заболевании

Морфологический вариант

- 01 = Нодулярный склероз
 02 = Лимфоидное истощение
 03 = Лимфоидное преобладание
 04 = Смешанно-клеточный вариант

Стадия Ann Arbor (укажите) _____

Симптомы опухолевой интоксикации: 01=НЕТ. 02= ЕСТЬ

ECOG Общесоматический статус в настоящий момент (баллы 0-4)

- 00 =Балл 0 - Полностью активен, способен выполнять нагрузки, как и до заболевания
 01 =Балл 1 - Амбулаторный больной, способен выполнять легкую работу
 02 =Балл 2 - Амбулаторный больной, не способен выполнять никакую работу, сохранена
 =способность к самообслуживанию
 03 =Балл 3 - Способен к ограниченному самообслуживанию, >50% дневного времени
 проводит в постели
 04 =Балл 4 - Не способен к самообслуживанию, полностью прикован к постели или к
 креслу

Патология/осложнения	Нет	Есть	Степень по СТСАЕ 4.03
Инфекция	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Сердечно – сосудистая недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Дыхательная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Почечная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Печеночная недостаточность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Системные заболевания соединительной ткани	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Специфические (опухолевые) или токсические поражения нервной системы	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Патология эндокринной системы (укажите):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Другое (укажите):	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Подпись врача _____

Дата ____/____/____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

В. Информация о предшествующем противоопухолевом лечении

Химиотерапия (в том числе терапия брентуксимаб ведотином; указать схему):

1-я линия:

2-я линия:

3-я линия:

4-я линия:

Лучевая терапия: 01 = Не проводилась 02 = Проводилась _____
(СОД, область)

Эффект предшествующей противоопухолевой терапии (ответ опухоли на лечение):

- 01 = Полная ремиссия
02 = Частичная ремиссия
03 = Стабилизация
04 = Прогрессирование

Г. Результаты скринингового обследования

Опросник SF-36 заполнен пациентом: Дата заполнения опросника _____
01=ДА 02= НЕТ
**необязательно для контрольной группы*

Оценка интегрального показателя качества жизни: Дата оценки _____
01=ДА 02= НЕТ
**необязательно для контрольной группы*

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Физикальное обследование

Дата обследования _____

Система	Норма	Патология	Не оценивалось	Описание патологии
Внешний вид				
Глаза, уши, рот, нос, горло				
Шея, щитовидная железа				
Грудная клетка, легкие				
Сердце				
Сосудистая система				
Лимфатические узлы				
Живот				
Конечности				
Нервная система				
Кожные покровы				
Скелетно-мышечная система				
Мочеполовая система				

Компьютерная томография

Дата обследования _____

Внутривенное контрастирование 01=ДА 02=НЕТ

Целевые очаги (измеряемые)

№	Локализация	Размер
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Целевые очаги (неизмеряемые)

№	Локализация
1	
2	
3	
4	
5	
6	

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Рентгенография грудной клетки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Рентгенография придаточных пазух носа

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Ультразвуковое исследование

Малый таз (у женщин)

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Почки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Брюшная полость

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

ЭХО-КГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Фракция выброса _____

Отклонения _____

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

ЭКГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

УЗДГ вен/артерий

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Лабораторные исследования*Клинический анализ крови*

Дата обследования _____

№	Параметр, норма	Значение	Степень по СТСАЕ 4.03 (в случае отклонения)
1	Лейкоциты (10×9), 4-9		
2	Эритроциты (10×12), 3,9-4,7		
3	Нейтрофилы (10×9), 2-5,5		
4	Тромбоциты (10×9), 150-400		
5	Гемоглобин (10×9), 120-140		

Общий анализ мочи

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Другие исследования

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Биохимический анализ крови

Дата обследования

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	Креатинин (мкмоль/л), 53-97		
2	Мочевина (ммоль/л), 2,8-7,2		
3	Мочевая кислота (мкмоль/л), 154,7-357		
4	Глюкоза (ммоль/л), 4,1-5,9		
5	Билирубин общий (мкмоль/л), 5-21		
6	Билирубин прямой (мкмоль/л), 0,86-3,4		
7	АЛТ (Ед/л), 5-45		
8	АСТ (Ед/л), 5-35		
9	ГаммаГТ (Ед/л), 5-38		
10	Щелочная фосфатаза (Ед/л), 30-120		
11	ЛДГ (Ед/л), -248		
12	Общий белок (г/л), 66-83		
13	Калий (ммоль/л), 3,3-5,1		
14	Натрий (ммоль/л), 136-146		
15	Хлор (ммоль/л), 98-106		
16	Альбумин (г/л), 35-52		
17	Витамин В12 (пг/мл), 180-914		
18	Фолиевая кислота		
19	Пресепсин		
20	Прокальцитонин		
21	СРБ		
22	NT-proBNP		
23	Триглицериды (ммоль/л), 0,55-1,7		
24	Холестерин (ммоль/л), 3-5,2		
25	ЛПНП (ммоль/л), 2,6-3,3		
26	ЛПВП (ммоль/л), 1,03-1,55		
27	Индекс атерогенности, 0-3		
28	Железо (мкмоль/л), 12,5-32,2		
29	Ферритин (мкг/л), 23,9-336,2		
30	Кальций (ммоль/л), 2,2-2,65		
31	Магний (ммоль/л), 0,73-1,06		
32	ТТГ (микроЕд/л), 038-5,33		
33	Т3 свободный (пмоль/л), 3,8-6		
34	Т4 свободный (пмоль/л), 7,86-14,41		

Коагулограмма

Дата обследования

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	ПТИ (по Квику), 70-130		
2	Протромбиновое время (сек), 9,8-18		
3	Тромбиновое время (сек), 14-21		
4	АЧТВ (сек), 24-35		
5	Фибриноген (г/л), 2-4		

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

КАРТА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ
Моноиммунотерапии ниволумабом

Опросник SF-36 заполнен пациентом: Дата заполнения опросника _____
01=ДА 02= НЕТ

**необязательно для контрольной группы*

Оценка интегрального показателя качества жизни: Дата оценки _____
01=ДА 02= НЕТ

**необязательно для контрольной группы*

ECOG Общесоматический статус в настоящий момент (баллы 0-4)

Физикальное обследование

Дата обследования _____

Система	Норма	Патология	Не оценивалось	Описание патологии
Внешний вид				
Глаза, уши, рот, нос, горло				
Шея, щитовидная железа				
Грудная клетка, легкие				
Сердце				
Сосудистая система				
Лимфатические узлы				
Живот				
Конечности				
Нервная система				
Кожные покровы				
Скелетно-мышечная система				
Мочеполовая система				

Компьютерная томография

Дата обследования _____

01=ДА 02= НЕТ

Внутривенное контрастирование 01=ДА 02= НЕТ

Целевые очаги (измеряемые)

№	Локализация	Размер
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Целевые очаги (неизмеряемые)

№	Локализация
1	
2	
3	

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Рентгенография грудной клетки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Рентгенография придаточных пазух носа

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Ультразвуковое исследование

Малый таз (у женщин)

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Почки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Брюшная полость

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

ЭХО-КГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Фракция выброса _____

Отклонения _____

Подпись врача _____

Дата ____/____/____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

ЭКГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

УЗДГ вен/артерий

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Лабораторные исследования*Клинический анализ крови*

Дата обследования

№	Параметр, норма	Значение	Степень по СТСАЕ 4.03 (в случае отклонения)
1	Лейкоциты (10×10^9), 4-9		
2	Эритроциты (10×10^{12}), 3,9-4,7		
3	Нейтрофилы (10×10^9), 2-5,5		
4	Тромбоциты (10×10^9), 150-400		
5	Гемоглобин (10×10^9), 120-140		

Биохимический анализ крови

Дата обследования

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	Креатинин (мкмоль/л), 53-97		
2	Мочевина (ммоль/л), 2,8-7,2		
3	Мочевая кислота (мкмоль/л), 154,7-357		
4	Глюкоза (ммоль/л), 4,1-5,9		
5	Билирубин общий (мкмоль/л), 5-21		
6	Билирубин прямой (мкмоль/л), 0,86-3,4		
7	АЛТ (Ед/л), 5-45		
8	АСТ (Ед/л), 5-35		
9	ГаммаГТ (Ед/л), 5-38		
10	Щелочная фосфатаза (Ед/л), 30-120		
11	ЛДГ (Ед/л), -248		
12	Общий белок (г/л), 66-83		
13	Калий (ммоль/л), 3,3-5,1		
14	Натрий (ммоль/л), 136-146		
15	Хлор (ммоль/л), 98-106		
16	Альбумин (г/л), 35-52		

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

17	Витамин В12 (пг/мл), 180-914		
18	Фолиевая кислота		
19	Пресепсин		
20	Прокальцитонин		
21	СРБ		
22	NT-proBNP		
23	Триглицериды (ммоль/л), 0,55-1,7		
24	Холестерин (ммоль/л), 3-5,2		
25	ЛПНП (ммоль/л), 2,6-3,3		
26	ЛПВП (ммоль/л), 1,03-1,55		
27	Индекс атерогенности, 0-3		
28	Железо (мкмоль/л), 12,5-32,2		
29	Ферритин (мкг/л), 23,9-336,2		
30	Кальций (ммоль/л), 2,2-2,65		
31	Магний (ммоль/л), 0,73-1,06		
32	ТТГ (микроЕд/л), 0,38-5,33		
33	Т3 свободный (пмоль/л), 3,8-6		
34	Т4 свободный (пмоль/л), 7,86-14,41		

Общий анализ мочи

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Коагулограмма

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	ПТИ (по Квику), 70-130		
2	Протромбиновое время (сек), 9,8-18		
3	Тромбиновое время (сек), 14-21		
4	АЧТВ (сек), 24-35		
5	Фибриноген (г/л), 2-4		

Эффект предшествующей противоопухолевой терапии (ответ опухоли на лечение):

01=ОЦЕНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

01 = Полная ремиссия

02 = Частичная ремиссия

03 = Стабилизация

04 = Прогрессирование

05 = Псевдопрогрессирование

Дата введения ниволумаба	№ курса	Запланированная доза ниволумаба, мг	Введенная доза ниволумаба, мг	Токсические эффекты и осложнения во время инфузии (при наличии)

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

КАРТА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Комбинированная иммунотерапии ниволумабом и химиотерапия по протоколу ДНАР

Опросник SF-36 заполнен пациентом: Дата заполнения опросника _____

01=ДА 02= НЕТ

**необязательно для контрольной группы*

Оценка интегрального показателя качества жизни: Дата оценки _____

01=ДА 02= НЕТ

**необязательно для контрольной группы*

ECOG Общесоматический статус в настоящий момент (баллы 0-4)

Физикальное обследование

Дата обследования _____

Система	Норма	Патология	Не оценивалось	Описание патологии
Внешний вид				
Глаза, уши, рот, нос, горло				
Шея, щитовидная железа				
Грудная клетка, легкие				
Сердце				
Сосудистая система				
Лимфатические узлы				
Живот				
Конечности				
Нервная система				
Кожные покровы				
Скелетно-мышечная система				
Мочеполовая система				

Компьютерная томография

Дата обследования _____

01=ДА 02= НЕТ

Внутривенное контрастирование 01=ДА 02= НЕТ

Целевые очаги (измеряемые)

№	Локализация	Размер
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Целевые очаги (неизмеряемые)

№	Локализация
1	
2	
3	
4	

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Рентгенография грудной клетки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Рентгенография придаточных пазух носа

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Ультразвуковое исследование

Малый таз (у женщин)

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Почки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Брюшная полость

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

ЭХО-КГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Фракция выброса _____

Отклонения _____

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

ЭКГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

УЗДГ вен/артерий

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Лабораторные исследования*Клинический анализ крови*

Дата обследования _____

№	Параметр, норма	Значение	Степень по СТСАЕ 4.03 (в случае отклонения)
1	Лейкоциты (10×9), 4-9		
2	Эритроциты (10×12), 3,9-4,7		
3	Нейтрофилы (10×9), 2-5,5		
4	Тромбоциты (10×9), 150-400		
5	Гемоглобин (10×9), 120-140		

Биохимический анализ крови

Дата обследования _____

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	Креатинин (мкмоль/л), 53-97		
2	Мочевина (ммоль/л), 2,8-7,2		
3	Мочевая кислота (мкмоль/л), 154,7-357		
4	Глюкоза (ммоль/л), 4,1-5,9		
5	Билирубин общий (мкмоль/л), 5-21		
6	Билирубин прямой (мкмоль/л), 0,86-3,4		
7	АЛТ (Ед/л), 5-45		
8	АСТ (Ед/л), 5-35		
9	ГаммаГТ (Ед/л), 5-38		
10	Щелочная фосфатаза (Ед/л), 30-120		
11	ЛДГ (Ед/л), -248		
12	Общий белок (г/л), 66-83		
13	Калий (ммоль/л), 3,3-5,1		
14	Натрий (ммоль/л), 136-146		
15	Хлор (ммоль/л), 98-106		
16	Альбумин (г/л), 35-52		

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

17	Витамин В12 (пг/мл), 180-914		
18	Фолиевая кислота		
19	Пресепсин		
20	Прокальцитонин		
21	СРБ		
22	NT-proBNP		
23	Триглицериды (ммоль/л), 0,55-1,7		
24	Холестерин (ммоль/л), 3-5,2		
25	ЛПНП (ммоль/л), 2,6-3,3		
26	ЛПВП (ммоль/л), 1,03-1,55		
27	Индекс атерогенности, 0-3		
28	Железо (мкмоль/л), 12,5-32,2		
29	Ферритин (мкг/л), 23,9-336,2		
30	Кальций (ммоль/л), 2,2-2,65		
31	Магний (ммоль/л), 0,73-1,06		
32	ТТГ (микроЕд/л), 0,38-5,33		
33	Т3 свободный (пмоль/л), 3,8-6		
34	Т4 свободный (пмоль/л), 7,86-14,41		

Общий анализ мочи

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Коагулограмма

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	ПТИ (по Квику), 70-130		
2	Протромбиновое время (сек), 9,8-18		
3	Тромбиновое время (сек), 14-21		
4	АЧТВ (сек), 24-35		
5	Фибриноген (г/л), 2-4		

Эффект предшествующей противоопухолевой терапии (ответ опухоли на лечение):

01=ОЦЕНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

01 = Полная ремиссия
02 = Частичная ремиссия
03 = Стабилизация

04 = Прогрессирование

05 = Псевдопрогрессирование

06

Дата введения ниволумаба	№ курса	Запланированная доза ниволумаба, мг	Введенная доза ниволумаба, мг	Токсические эффекты и осложнения во время инфузии (при наличии)

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Рост _____ Вес _____ Площадь _____ поверхности _____ тела
(Dubois) _____

Дата введения цисплатина	№ курса	Запланированная доза цисплатина, мг	Введенная доза цисплатина, мг	Токсические эффекты и осложнения во время инфузии (при наличии)

Дата введения цитарабина	№ курса	Запланированная доза цитарабина, мг	Введенная доза цитарабина, мг	Токсические эффекты и осложнения во время инфузии (при наличии)

Дата введения дексаметазона	№ курса	Запланированная доза дексаметазона	Введенная доза дексаметазона	Токсические эффекты и осложнения во время инфузии (при наличии)

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

--	--	--	--	--

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

КАРТА ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

После завершения комбинированной иммунотерапии и химиотерапии

Опросник SF-36 заполнен пациентом: Дата заполнения опросника _____
01=ДА 02= НЕТ

**необязательно для контрольной группы*

Оценка интегрального показателя качества жизни: Дата оценки _____
01=ДА 02= НЕТ

**необязательно для контрольной группы*

ECOG Общесоматический статус в настоящий момент (баллы 0-4)

Физикальное обследование

Дата обследования _____

Система	Норма	Патология	Не оценивалось	Описание патологии
Внешний вид				
Глаза, уши, рот, нос, горло				
Шея, щитовидная железа				
Грудная клетка, легкие				
Сердце				
Сосудистая система				
Лимфатические узлы				
Живот				
Конечности				
Нервная система				
Кожные покровы				
Скелетно-мышечная система				
Мочеполовая система				

Компьютерная томография

Дата обследования _____

01=ДА 02= НЕТ

Внутривенное контрастирование 01=ДА 02= НЕТ

Целевые очаги (измеряемые)

№	Локализация	Размер
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Целевые очаги (неизмеряемые)

№	Локализация
1	
2	
3	
4	

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Рентгенография грудной клетки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Рентгенография придаточных пазух носа

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Ультразвуковое исследование

Малый таз (у женщин)

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Почки

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Брюшная полость

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

ЭХО-КГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Фракция выброса _____

Отклонения _____

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

Версия № 1.0 от 11.02.2019	
№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

ЭКГ

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

УЗДГ вен/артерий

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Лабораторные исследования*Клинический анализ крови*

Дата обследования

№	Параметр, норма	Значение	Степень по СТСАЕ 4.03 (в случае отклонения)
1	Лейкоциты (10×9), 4-9		
2	Эритроциты (10×12), 3,9-4,7		
3	Нейтрофилы (10×9), 2-5,5		
4	Тромбоциты (10×9), 150-400		
5	Гемоглобин (10×9), 120-140		

Биохимический анализ крови

Дата обследования

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	Креатинин (мкмоль/л), 53-97		
2	Мочевина (ммоль/л), 2,8-7,2		
3	Мочевая кислота (мкмоль/л), 154,7-357		
4	Глюкоза (ммоль/л), 4,1-5,9		
5	Билирубин общий (мкмоль/л), 5-21		
6	Билирубин прямой (мкмоль/л), 0,86-3,4		
7	АЛТ (Ед/л), 5-45		
8	АСТ (Ед/л), 5-35		
9	ГаммаГТ (Ед/л), 5-38		
10	Щелочная фосфатаза (Ед/л), 30-120		
11	ЛДГ (Ед/л), -248		
12	Общий белок (г/л), 66-83		
13	Калий (ммоль/л), 3,3-5,1		
14	Натрий (ммоль/л), 136-146		
15	Хлор (ммоль/л), 98-106		
16	Альбумин (г/л), 35-52		
17	Витамин В12 (пг/мл), 180-914		

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

18	Фолиевая кислота		
19	Пресепсин		
20	Прокальцитонин		
21	СРБ		
22	NT-proBNP		
23	Триглицериды (ммоль/л), 0,55-1,7		
24	Холестерин (ммоль/л), 3-5,2		
25	ЛПНП (ммоль/л), 2,6-3,3		
26	ЛПВП (ммоль/л), 1,03-1,55		
27	Индекс атерогенности, 0-3		
28	Железо (мкмоль/л), 12,5-32,2		
29	Ферритин (мкг/л), 23,9-336,2		
30	Кальций (ммоль/л), 2,2-2,65		
31	Магний (ммоль/л), 0,73-1,06		
32	ТТГ (микроЕд/л), 038-5,33		
33	Т3 свободный (пмоль/л), 3,8-6		
34	Т4 свободный (пмоль/л), 7,86-14,41		

Общий анализ мочи

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

Отклонения _____

Коагулограмма

01=ВЫПОЛНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

№	Параметр, норма	Значение	Не выполнено
1	ПТИ (по Квику), 70-130		
2	Протромбиновое время (сек), 9,8-18		
3	Тромбиновое время (сек), 14-21		
4	АЧТВ (сек), 24-35		
5	Фибриноген (г/л), 2-4		

Эффект предшествующей противоопухолевой терапии (ответ опухоли на лечение):

01=ОЦЕНЕНО 02= НЕТ

Дата обследования _____

01 = Полная ремиссия
 02 = Частичная ремиссия
 03 = Стабилизация

04 = Прогрессирование

05 = Псевдопрогрессирование

Завершение лечения

01 = Пациент полностью завершил лечение

02 = Пациент завершил лечение досрочно в связи с прогрессированием заболевания

03 = Пациент завершил лечение досрочно в связи с нежелательными явлениями

04 = Пациент завершил лечение досрочно по социальным причинам

Подпись врача _____

Дата ____ / ____ / ____

№ пациента	
ФИО	
Дата заполнения	

Опросник SF-36

Инструкция: этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как:

- Отличное 1.
 Очень хорошее 2.
 Хорошее 3. (обведите одну цифру)
 Посредственное 4.
 Плохое 5.

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

- Значительно лучше, чем года назад 1.
 Несколько лучше, чем год назад 2.
 Примерно такое же, как год назад 3. (обведите одну цифру)
 Несколько хуже, чем год назад 4.
 Гораздо хуже, чем год назад 5.

3. Следующие вопросы касаются **физических нагрузок**, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру)

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
а. Тяжелые физические нагрузки. Такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
в. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
з. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
и. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше **физическое состояние** вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	да	нет
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили <u>меньше</u> , чем хотели	1	2
в. Вы были ограничены в выполнении какого-либо <u>определенного вида работы</u> или другой деятельности	1	2
г. Были <u>трудности</u> при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше **эмоциональное состояние** (например, подавленность или беспокойство) вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего: (обведите одну цифру в каждой строке)

	да	нет
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили <u>меньше</u> , чем хотели	1	2
в. Выполнили свою работу или другие дела не так <u>аккуратно</u> , как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

- Совсем не мешало 1.
 Немного 2.
 Умеренно 3. (обведите одну цифру)
 Сильно 4.
 Очень сильно 5.

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

- Совсем не испытывал(а) 1.
 Очень слабую 2.
 Слабую 3. (обведите одну цифру)
 Умеренную 4.
 Сильную 5.
 Очень сильную 6.

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работе (включая работу вне дома и по дому)

- Совсем не мешала 1.
 Немного 2.
 Умеренно 3. (обведите одну цифру)
 Сильно 4.
 Очень сильно 5.

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4 недель... (обведите одну цифру в каждой строке)

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ой)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)

- Все время 1.
 Большую часть времени 2. (обведите одну цифру)
 Иногда 3.
 Редко 4.
 Ни разу 5.

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к вам каждое из нижеперечисленных утверждений? ... (обведите одну цифру в каждой строке)

	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
А. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

**В Министерство здравоохранения
Российской Федерации**

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Министерства в сети «Интернет»**

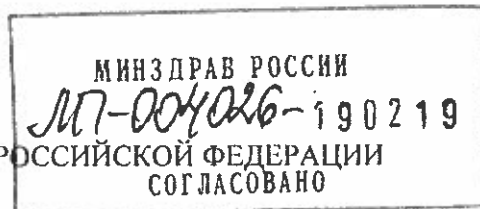
Своим письмом, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМХЦ им.Н.И. Пирогова» Минздрава России), в лице генерального директора Карпова Олега Эдуардовича, выражает свое согласие на опубликование протокола клинической апробации на тему "Комбинация иммунотерапии и химиотерапии для лечения рефрактерной и рецидивирующей лимфомы Ходжкина" на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Генеральный директор
ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России



О.Э. Карпов

февраля 2019 г.
М.П.



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ОПДИВО® (OPDIVO®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-004026

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ОПДИВО® (OPDIVO®)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: ниволумаб
(nivolumab)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ:

1 флакон с концентратом для приготовления раствора для инфузий содержит*:

активное вещество: ниволумаб 47,0 мг или 107,0 мг,

вспомогательные вещества: натрия цитрата дигидрат 27,6 мг или 62,9 мг; натрия хлорид 13,7 мг или 31,2 мг; маннитол 141,0 мг или 321,0 мг; пентетовая кислота 0,0376 мг или 0,0856 мг; полисорбат 80 0,940 мг или 2,14 мг; натрия гидроксид и кислота хлористоводородная – q.s. до pH 6,0; вода для инъекций – q.s. до 4,7 мл или до 10,7 мл.

* - Фасовка производится с учетом перезакладки в 0,7 мл, что необходимо для гарантии полного извлечения заявленной дозировки. Извлекаемое количество ниволумаба (объем раствора) в одном флаконе – 40 мг (4,0 мл) и 100 мг (10,0 мл) соответственно.

ОПИСАНИЕ

Прозрачный или опалесцирующий раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: противоопухолевое средство, антитела моноклональные

Код АТХ: L01XC17

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

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, что ведет к потенцированию иммунного ответа организма. В исследованиях на мышинных 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 метастатической меланоме и распространенном почечно-клеточном раке. На сингенных моделях опухоли у мышей двойная блокада PD-1 и CTLA-4 оказала синергическую противоопухолевую активность.

Фармакокинетика

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 варибельности – 46 %) у пациентов с метастатическими опухолями. Снижение значений клиренса не считается клинически значимым. Клиренс ниволумаба не снижается со временем у пациентов в 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.

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

Предполагаемое действие ниволумаба после 30-минутной инфузии сравнимо с таковым после 60-минутной инфузии.

Клиренс ниволумаба не снижался с течением времени у пациентов с полностью резецированной меланомой, поскольку средний клиренс в этой популяции пациентов на 24% ниже по сравнению с клиренсом в равновесном состоянии у пациентов с метастатической меланомой.

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.

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, уровня гломерулярной фильтрации, количества сывороточного альбумина и массы тела, эта связь была признана клинически не значимой.

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетические свойства ниволумаба были изучены у пациентов с легкой (клиренс креатинина от 60 до 90 мл/мин/1,73 м²), средней (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м²), тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин и ≥ 15 мл/мин /1,73 м²) степенью почечной недостаточности в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин/1,73 м²). 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, 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 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 тяжелой степенью печеночной недостаточности (повышение уровня общего билирубина более чем в 3,0 раза выше ВГН и любое значение АСТ).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых пациентов, независимо от мутации в гене *BRAF*.
- В качестве адъювантной терапии пациентов с меланомой с поражением лимфатических узлов или с метастазами после хирургического лечения, независимо от мутации в гене *BRAF*.
- В качестве монотерапии местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) у взрослых после платиносодержащей химиотерапии.
- В качестве монотерапии метастатического мелкоклеточного рака легкого у взрослых с прогрессированием после химиотерапии на основе препаратов платины и минимум одной другой линии терапии.
- - В качестве монотерапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых после предшествующей системной терапии;
- В комбинации с ипилимумабом для распространенного почечно-клеточного рака (ПКР) у взрослых с промежуточным или плохим прогнозом, ранее не получавших лечения.
- В качестве монотерапии рецидивирующей или рефрактерной классической лимфомы 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).

- В качестве монотерапии рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи после платиносодержащей терапии.
- В качестве монотерапии местнораспространенного несоперабельного или метастатического уротелиального рака после платиносодержащей терапии, а также с прогрессированием в течение 12 месяцев после неадъювантной или адъювантной платиносодержащей химиотерапии.
- В качестве монотерапии гепатоцеллюлярного рака после предшествующей терапии с сорафенибом.
- В качестве монотерапии или в комбинации с ипилимумабом для метастатического колоректального рака 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.

ПРОТИВПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к любому компоненту препарата.
- Детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Тяжелые аутоиммунные заболевания в активной стадии, при которых дальнейшая активация иммунной системы может представлять потенциальную угрозу жизни;
- Нарушение функции печени тяжелой степени;
- Нарушение функции почек тяжелой степени.

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 ≥ 2 были исключены из всех регистрационных исследований ниволумаба и ниволумаба в комбинации с ипилимумабом. В отсутствие данных ниволумаб следует применять с осторожностью у данных групп пациентов после

тщательной оценки соотношения польза-риск, основанной на индивидуальных показателях.

В клинических исследованиях ниволумаба или ниволумаба в комбинации с ипилимумабом не принимали участие следующие группы пациентов:

Меланома: пациенты с меланомой глаза/сосудистой оболочки глаза.

Адьювантная терапия меланомы: пациенты с предшествующей терапией меланомы (кроме пациентов после хирургического лечения, с адьювантной радиотерапией после нейрохирургического удаления поражений центральной нервной системы, предшествующей адьювантной терапии интерфероном, завершенной не ранее чем за 6 месяцев до включения в исследование) и пациентов с предшествующей терапией анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти-CTLA-4 антителами, включая ипилимумаб или другие антитела или T-специфичные ко-стимуляторы или ингибиторы контрольных точек.

Немелкоклеточный рак легкого: пациенты с клиническими симптомами интерстициального заболевания легких.

Мелкоклеточный рак легкого: пациенты с клиническими симптомами интерстициального заболевания легких.

Почечно-клеточный рак: пациенты с метастазами в головной мозг в анамнезе или активными метастазами в головной мозг, ранее получавшие терапию.

Почечно-клеточный рак: пациенты с метастазами в головной мозг в анамнезе или активными метастазами в головной мозг, ранее не получавшие терапию.

Классическая лимфома Ходжкина: пациенты с клиническими симптомами интерстициального заболевания легких.

Рак головы и шеи: пациенты с раком носоглотки или слюнной железы в качестве первичного места расположения опухоли.

Гепатоцеллюлярный рак: пациенты с нарушениями функции печени любой степени, кроме класса А по Чайлд-Пью, в скрининге; ко-инфекция вирусами гепатита В/С или вирусами гепатита В/Д.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

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

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.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

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

Препарат Опдиво® вводят в виде 60-минутной или 30-минутной внутривенной инфузии.

Рекомендуется: в начале лечения вводить препарат в виде 60-минутной инфузии и затем, в случае нормальной переносимости при введении препарата, перейти на время инфузии в течение 30 минут.

Лечение должно продолжаться до прогрессирования или развития непереносимой токсичности.

В адьювантном режиме при терапии пациентов с меланомой лечение должно продолжаться до развития рецидива заболевания или непереносимой токсичности, максимально до 1 года. На фоне терапии ниволумабом наравне со стандартными ответами, могли наблюдаться атипичные ответы на лечение (т.е. временное увеличение размера опухоли или появление небольших новых очагов поражения в течение первых нескольких месяцев терапии с последующим уменьшением опухоли). У клинически стабильных пациентов с начальными признаками прогрессирования заболевания лечение ниволумабом рекомендуется продолжить до момента подтверждения прогрессирования заболевания.

Неоперабельная или метастатическая меланома:

- в качестве монотерапии - препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели;

- в комбинации с ипилимумабом -

препарат Опдиво® в дозе 1 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 3 мг/кг в виде 90-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения,

далее – монотерапия - препарат Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг - первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг – первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели.

Адъювантная терапия пациентов с меланомой:

- препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого:

- препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Метастатический мелкоклеточный рак легкого:

- препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели.

Распространенный почечно-клеточный рак:

- в качестве монотерапии - препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели;

- в комбинации с ипилимумабом –

препарат Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения,

далее – монотерапия - препарат Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг - первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели или в дозе 480 мг - первое введение через 6 недель после последнего совместного введения, далее каждые 4 недели.

Рецидивирующая или рефрактерная классическая лимфома Ходжкина:

- препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи:

- препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Местнораспространенный неоперабельный или метастатический уротелиальный рак:

- препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Гепатоцеллюлярный рак:

- препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели.

Метастатический колоректальный рак:

- в качестве монотерапии - препарат Опдиво® - в дозе 3 мг/кг или 240 мг каждые 2 недели;

- в комбинации с ипилимумабом –

препарат Опдиво® в дозе 3 мг/кг с последующим введением ипилимумаба в тот же день в дозе 1 мг/кг в виде 30-минутной внутривенной инфузии каждые 3 недели, всего 4 введения,

далее – монотерапия - препарат Опдиво® в дозе 3 мг/кг или 240 мг - первое введение через 3 недели после последнего совместного введения, далее каждые 2 недели.

Ознакомьтесь с информацией, содержащейся в инструкции по применению лекарственного препарата ипилимумаб для получения информации по рекомендованной схеме дозирования.

Повышение или понижение дозы препарата не рекомендуется. Пропуск введения очередной дозы или отмена терапии могут быть связаны с индивидуальной безопасностью или переносимостью препарата. Рекомендации по окончательной отмене или пропуску введения препарата Опдиво® или препарата Опдиво® в комбинации с ипилимумабом приведены в таблице 1. Подробные рекомендации по устранению иммуноопосредованных нежелательных реакций приводятся в разделе «Особые указания».

При применении препарата Опдиво® в комбинации с ипилимумабом в случае приостановки применения одного из препаратов необходимо приостановить применение и другого препарата.

Терапию препаратом Опдиво® или препаратом Опдиво® в комбинации с ипилимумабом необходимо полностью прекратить в случае развития нежелательных реакций 4 степени тяжести или рецидивирующих нежелательных реакций 3 степени тяжести, а также при устойчивых, несмотря на лечение, нежелательных реакциях 2 и 3 степени тяжести.

Таблица 1. Отмена или пропуск дозы препарата Опдиво® или препарата Опдиво® в комбинации с ипилимумабом

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжесть	Модификация лечения
Иммуноопосредованный пневмонит	Пневмонит 2 степени тяжести.	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до исчезновения симптомов, положительной рентгенологической динамики и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	Пневмонит 3 или 4 степени тяжести	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
Иммуноопосредованный колит	Диарея или колит 2 степени тяжести	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами в случае необходимости.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжесть	Модификация лечения
	Диарея или колит 3 степени тяжести (монотерапия ниволумабом)	Приостановить прием препарата Опдиво® до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	Диарея или колит 3 степени тяжести (ниволумаб в комбинации с ипилимумабом)	Отмена обоих препаратов без возобновления.
	Диарея или колит 4 степени тяжести	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
Иммуноопосредованный гепатит	<i>Пациенты с нормальной активностью аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровнем билирубина на момент начала лечения:</i>	
	Повышение активности АСТ, АЛТ или уровня общего билирубина 2 степени тяжести	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до возвращения лабораторных показателей к исходному уровню и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами в случае необходимости.
	Повышение активности АСТ, АЛТ или уровня общего билирубина 3 или 4 степени тяжести	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
	<i>Пациенты с гепатоцеллюлярным раком с повышенной активностью АСТ/АЛТ на момент начала лечения:</i>	
	- АСТ/АЛТ от >1 до 3 x ВГН (верхняя граница нормы) на момент начала лечения с повышением в течение лечения от >5 до 10 x ВГН - АСТ/АЛТ от >3 до 5 x ВГН на момент начала лечения с повышением в течение лечения от >8 до 10 x ВГН	Приостановить прием препарата Опдиво® до возвращения лабораторных показателей к исходному уровню и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	Повышение активности АСТ/АЛТ в течение лечения до >10 x ВГН (независимо от уровня в начале лечения) или	Отмена препарата Опдиво® без возобновления.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжесть	Модификация лечения
	Повышение уровня общего билирубина 3 или 4 степени тяжести	
Иммуноопосредованные нефрит и почечная дисфункция	Повышение уровня креатинина 2 или 3 степени тяжести	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до возвращения уровня креатинина к исходному уровню и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	Повышение уровня креатинина 4 степени тяжести	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
Иммуноопосредованная эндокринопатия	Симптоматическая эндокринопатия 2 или 3 степени тяжести (включая гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит) Недостаточность коры надпочечников 2 степени тяжести Диабет 3 степени тяжести	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами (в случае необходимости снятия симптомов острого воспаления). Прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом должен быть продолжен в присутствии гормонозаместительной терапии до исчезновения симптомов нежелательных реакций.
	Эндокринопатия 4 степени тяжести (включая гипотиреоз, гипертиреоз, гипофизит) Недостаточность коры надпочечников 3 или 4 степени тяжести Диабет 4 степени тяжести	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
Иммуноопосредованные кожные реакции	Сыпь 3 степени тяжести	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	Подозрение на синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом.

Иммуноопосредованные нежелательные реакции	Тяжесть	Модификация лечения
	Сыпь 4 степени тяжести Подтвержденный синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
Иммуноопосредованный энцефалит	Впервые выявленные неврологические признаки или симптомы от умеренной до тяжелой степени тяжести	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций на фоне терапии глюкокортикостероидами.
	Иммуноопосредованный энцефалит	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
Прочие иммуноопосредованные нежелательные реакции	Нежелательные реакции 3 степени тяжести (впервые выявленные)	Приостановить прием препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом до исчезновения симптомов и купирования нежелательных реакций глюкокортикостероидами.
	Миокардит 3 степени тяжести	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.
	Нежелательные реакции 4 степени тяжести или повторные случаи нежелательных реакций 3 степени тяжести. Сохранение нежелательных реакций 2 или 3 степени тяжести несмотря на модификацию лечения. Невозможность снижения суточной дозы глюкокортикостероидов до эквивалентной 10 мг преднизона.	Отмена препарата Опдиво® или препарата Опдиво® с ипилимумабом без возобновления.

Примечание: степень токсичности соответствует общей терминологии критериев нежелательных явлений Национального института рака, Версия 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Нарушение функции почек

Коррекции дозы препарата при легкой и средней степени тяжести нарушения функции почек не требуется.

Нарушение функции печени

При печеночной недостаточности легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты пожилого возраста

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

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Приготовление раствора для инфузий

- Дозировка 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.
- ***Разбавленный раствор для инфузии 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 глюкозы для инфузий.
- Проводят визуальный контроль концентрата на наличие механических включений и изменение цвета. Раствор препарата Опдиво® представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор, 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 глюкозы 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 глюкозы 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 прозрачный или опалесцирующий раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета.
- ***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:***
 - Стелянные 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.
- 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).
- Неиспользованный остаток препарата Опдиво® во флаконе и пустой флакон следует уничтожить согласно местным рекомендациям.

Введение раствора для инфузий

- Препарат нельзя вводить в виде быстрой внутривенной инъекции или в виде болюсной инъекции.
- После введения каждой дозы препарата Опдиво® необходимо промыть инфузионную систему стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или стерильным 5 % раствором глюкозы для инфузий.

- 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.
- Препарат должен вводиться в течение 60 минут или 30 минут через стерильную инфузионную систему с низкой способностью связывания белков со стерильным, апирогенным проточным фильтром (размер пор 0,2 - 1,2 мкм).
- При проведении комбинированной терапии с ипилимумабом препарат Опдиво® следует вводить первым с последующим введением ипилимумаба в тот же день. Для каждой инфузии используют отдельные флаконы/системы для инфузий и фильтры.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

При применении препарата Опдиво® или препарата Опдиво® в комбинации с ипилимумабом чаще всего отмечались иммуноопосредованные побочные реакции. Большинство таких побочных реакций, включая тяжелые, купировались при помощи соответствующей терапии или путем отмены препарата.

В клинических исследованиях с применением препарата Опдиво® в качестве монотерапии в дозе 3 мг/кг по типам опухолей, наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями были утомляемость (30%), сыпь (17%), зуд (13%), диарея (13%), тошнота (12%).

В клинических исследованиях с применением препарата Опдиво® в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/мл при лечении меланомы, наиболее частыми ($\geq 10\%$) нежелательными реакциями были сыпь (52%), утомляемость (46%), диарея (43%), зуд (36%), тошнота (26%), гипертермия (19%), снижение аппетита (16%), гипотиреоз (16%), колит (15%), рвота (14%), боли в животе (13%), артралгия (13%), головная боль (11%), одышка (10%). В большинстве случаев побочные реакции были выражены от легкой до средней степени тяжести (степень 1 и 2).

Общий профиль безопасности в клиническом исследовании с применением ниволумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, ранее получавших сорафениб, как правило, совпадал с профилем, установленным по всем типам опухолей для ниволумаба в монотерапии, за исключением большей частоты повышения активности трансаминаз и уровня билирубина.

В исследовании 2 фазы с применением ниволумаба в дозе 3 мг/кг у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, ранее получавших сорафениб, повышение активности АСТ, АЛТ и уровня общего билирубина 3 или 4 степени тяжести было отмечено у 17%, 11% и 7% пациентов, соответственно.

Адьювантная терапия меланомы. В клиническом исследовании с применением препарата

Опдиво® в качестве монотерапии в дозе 3 мг/кг терапия была прекращена у 9 % пациентов по причине развития нежелательных реакций, 20 % пациентов пропустили по меньшей мере один прием препарата Опдиво® по причине развития нежелательных реакций. Нежелательные реакции 3 и 4 степени тяжести были зафиксированы у 25% пациентов, получавших ниволумаб. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3 и 4 степени тяжести, отмеченными как минимум у 2% пациентов, были диарея и повышение активности липазы и амилазы. Серьезные нежелательные реакции были зафиксированы у 18% пациентов, получавших ниволумаб. Самыми распространенными нежелательными реакциями (по меньшей мере, у 20% пациентов, получавших адъювантную терапию меланомы ниволумабом) были утомляемость, диарея, сыпь, скелетно-мышечные боли, артралгия, нейтропения, зуд, головная боль, тошнота, инфекции верхних дыхательных путей, боль в животе, гипотиреоз. Самыми распространенными иммуноопосредованными нежелательными реакциями были сыпь (16%), диарея/колит (6%) и гепатит (3%).

Распространенный или метастатический почечно-клеточный рак у пациентов, ранее не получавших лечения.

В клиническом исследовании с применением препарата Опдиво® в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг терапия была прекращена по причине развития нежелательных явлений у 31 % пациентов. У 54 % пациентов имела место задержка введения препарата в связи с нежелательными явлениями. Снижение дозы препаратов ниволумаб и ипилимумаб не допускалось. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 59 % пациентов, получавших препарат Опдиво® в комбинации с ипилимумабом. Наиболее частыми нежелательными явлениями, зарегистрированными не менее чем у 2 % пациентов, были диарея, повышение температуры тела, пневмония, пневмонит, гипофизит, острая почечная недостаточность, одышка, надпочечниковая недостаточность и колит. Наиболее часто встречавшимися нежелательными явлениями (зарегистрированными у 20 и более % пациентов, получавших препарат Опдиво® в комбинации с ипилимумабом) были утомляемость, сыпь, диарея, костно-мышечная боль, зуд, тошнота, кашель, повышение температуры тела, артралгия и снижение аппетита. Наиболее часто встречавшиеся отклонения лабораторных показателей, зарегистрированные у более чем 30 % пациентов, получавших препарат Опдиво® в комбинации с ипилимумабом, включали в себя повышение уровня липазы, анемию, повышение уровня креатинина, повышение уровня АЛТ, повышение уровня АСТ, гипонатриемию, повышение уровня амилазы и лимфопению.

Метастатический колоректальный рак с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H) или дефицитом репарации ошибок репликации ДНК (dMMR) у

пациентов, ранее получавших терапию с использованием фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана.

В клиническом исследовании по оценке эффективности препарата Опдиво® в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг терапия была отменена у 13 % пациентов по причине развития нежелательных явлений. Задержка введения препарата имела место у 45 % пациентов и была связана с нежелательными явлениями. Серьезные нежелательные явления наблюдались у 47 % пациентов. Наиболее часто встречающимися серьезными нежелательными явлениями, зарегистрированными не менее чем у 2 % пациентов, были колит/диарея, нарушения работы печени, боль в животе, острая почечная недостаточность, повышение температуры тела и обезвоживание. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (зарегистрированными у более чем 20 % пациентов) были утомляемость, диарея, повышение температуры тела, костно-мышечная боль, боль в животе, зуд, тошнота, сыпь, снижение аппетита и рвота.

Метастатический мелкоклеточный рак легкого.

В клиническом исследовании с применением препарата Опдиво® в дозе 3 мг/кг терапия была отменена у 10 % пациентов по причине развития нежелательных реакций. Задержка введения препарата наблюдалась у 25 % пациентов в связи с нежелательными реакциями. Серьезные нежелательные реакции наблюдались у 45 % пациентов. Наиболее часто встречающимися серьезными нежелательными реакциями, зарегистрированными не менее чем у 2 % пациентов, были пневмония, одышка, пневмонит, плевральный выпот и обезвоживание. Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (зарегистрированными у более чем 20 % пациентов) были утомляемость, снижение аппетита, одышка, скелетно-мышечная боль, тошнота, диарея, запор, кашель. В целом профиль токсичности у пациентов с метастатическим мелкоклеточным раком легкого не отличается от профиля токсичности у пациентов с другими солидными опухолями при монотерапии препаратом Опдиво®.

Ниже приведены побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получающих терапию препаратом Опдиво®. Побочные реакции представлены по частоте их регистрации: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10000$).

Инфекции и инвазии:

Частые: инфекции верхних дыхательных путей;

Нечастые: бронхит, пневмония¹.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неустановленной природы (в том числе кисты и полипы):

Редкие: гистиоцитарный некротический лимфаденит (лимфаденит Кикучи)

Со стороны крови и лимфатической системы:

Частые: нейтропения;

Нечастые: эозинофилия.

Со стороны иммунной системы:

Частые: инфузионные реакции², гиперчувствительность²;

Редкие: анафилактические реакции².

Пострегистрационные данные: отторжение трансплантата солидного органа, реакция «трансплантат против хозяина» (ТПХ).

Со стороны эндокринной системы:

Очень частые: гипергликемия;

Частые: гипогликемия, гипотиреоз, гипертиреоз;

Нечастые: недостаточность функции надпочечников, гипопитуитаризм, гипопизит, сахарный диабет, диабетический кетоацидоз, тиреоидит;

Нарушения обмена веществ и питания:

Частые: снижение аппетита;

Нечастые: дегидратация, метаболический ацидоз.

Со стороны нервной системы:

Частые: периферическая нейропатия, головная боль, головокружение;

Нечастые: полинейропатия, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов);

Редкие: синдром Гийена-Барре, демиелинизация, миастенический синдром, энцефалит^{1,2}.

Со стороны органов зрения:

Нечастые: нечеткость зрения, увеит, сухость глаз;

Постмаркетинговые данные: синдром Фогта-Коянаги-Хорада.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Частые: повышение артериального давления;

Нечастые: тахикардия;

Редкие: аритмия (включая желудочковую аритмию), миокардит^{1,5}, мерцательная аритмия, васкулит.

Со стороны дыхательной системы:

Частые: пневмония^{1,2}, одышка¹, кашель;

Нечастые: плевральный выпот;

Редкие: инфильтрация легких.

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень частые: диарея, тошнота;

Частые: колит¹, стоматит, рвота, боль в животе, запор, сухость во рту;

Нечастые: гастрит, панкреатит;

Редкие: язва двенадцатиперстной кишки.

Со стороны печени и желчных путей:

Нечастые: гепатит².

Редкие: холестаза.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Очень частые: сыпь⁴, зуд;

Частые: витилиго, сухость кожи, эритема, алопеция;

Нечастые: многоформная эритема, псориаз, розацеа, крапивница;

Редкие: токсический эпидермальный некролиз¹⁻⁵, синдром Стивенса-Джонсона¹⁻⁵.

Со стороны опорно-двигательной системы:

Частые: костно-мышечная боль⁶, артралгия;

Нечастые: ревматическая полимиалгия, артрит;

Редкие: миопатия, миозит (включая полимиозит)¹⁻⁵, рабдомиолиз¹⁻⁵, синдром Шегрена;

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечастые: тубулоинтерстициальный нефрит, почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность)¹⁻².

Общие нарушения и реакции на введение препарата:

Очень частые: утомляемость;

Частые: повышение температуры тела, отеки (включая периферические отеки);

Нечастые: боль, боль в груди;

Со стороны лабораторных показателей:

Очень частые: повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности липазы, повышение активности амилазы, гипокальциемия, повышение креатинина, лимфопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, гиперкальциемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия;

Частые: снижение массы тела, повышение уровня общего билирубина, гипермагниемия, гипернатриемия.

Ниже приведены побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов, получающих терапию препаратом **Опднво®** в комбинации с нинлимумабом. Побочные реакции представлены по частоте их регистрации: очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редкие ($< 1/10\ 000$).

Инфекции и инвазии:

Частые: пневмония, инфекции верхних дыхательных путей;

Нечастые: бронхит, менингит;

Со стороны крови и лимфатической системы:

Частые: эозинофилия

Со стороны иммунной системы:

Частые: инфузионные реакции², гиперчувствительность², саркоидоз;

Пострегистрационные данные: отторжение трансплантата солидного органа, реакция «трансплантат против хозяина» (ТПХ).

Со стороны эндокринной системы:

Очень частые: гипотиреоз, гипертиреоз, гипергликемия, гипогликемия;

Частые: тиреоидит, недостаточность функции надпочечников², гипопитуитаризм, гипопаратиреоз², сахарный диабет², аутоиммунные заболевания щитовидной железы;

Нечастые: диабетический кетоацидоз², вторичная адренокортикальная недостаточность.

Нарушения обмена веществ и питания:

Очень частые: снижение аппетита;

Частые: дегидратация;

Нечастые: метаболический ацидоз.

Со стороны нервной системы:

Очень частые: головная боль;

Частые: периферическая нейропатия, головокружение;

Нечастые: полинейропатия, синдром Гийена-Барре, полинейропатия, неврит, паралич малоберцового нерва, аутоиммунная нейропатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), энцефалит², парестезия, миастения гравис².

Со стороны органов зрения:

Частые: увеит, нечеткость зрения;

Постмаркетинговые данные: синдром Фогта-Коянаги-Хорада.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Частые: тахикардия, повышение артериального давления;

Нечастые: аритмия (включая желудочковую аритмию)^{1,3}, мерцательная аритмия, миокардит^{1,2,5}.

Со стороны дыхательной системы:

Очень частые: одышка;

Частые: пневмонит^{1,2}, кашель, легочная эмболия¹, плевральный выпот;

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень частые: колит¹, диарея, боль в животе, рвота, тошнота;

Частые: панкреатит, стоматит, запор, сухость во рту;

Нечастые: гастрит, перфорация кишечника¹, дуоденит;

Со стороны печени и желчных путей:

Частые: гепатит²;

Со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Очень частые: сыпь⁴, зуд;

Частые: витилиго, сухость кожи, эритема, алопеция, крапивница;

Нечастые: псориаз, синдром Стивенса-Джонсона⁵, мультиформная эритема;

Редкие: токсический эпидермальный некролиз^{1,5}.

Со стороны опорно-двигательной системы:

Очень частые: артралгия, костно-мышечная боль⁶;

Частые: артрит, мышечные спазмы, мышечная слабость, скованность суставов;

Нечастые: спондилоартропатия, синдром Шегрена, миопатия, миозит (включая полимиозит)^{1,5}, рабдомиолиз^{1,5}, ревматическая полимиалгия, некротизирующий миозит;

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

Частые: почечная недостаточность (включая острую почечную недостаточность)^{1,2}

Нечастые: тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения и реакции на введение препарата:

Очень частые: утомляемость, повышение температуры тела;

Частые: отеки (включая периферические отеки), боль, боль в груди, озноб, отек лица, острые респираторные инфекции;

Со стороны лабораторных показателей²:

Очень частые: повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, повышение уровня общего билирубина, повышение активности щелочной фосфатазы, повышенные активности липазы, повышение активности амилазы, повышение креатинина, лимфопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия;

Частые: снижение массы тела, гиперкальциемия, гипермагниемия, гипернатриемия.

ПРИМЕЧАНИЕ:

- ¹ - Включая побочные реакции с летальным исходом.
- ² - Включая жизнеугрожающие побочные реакции.
- ³ - Для метастатической меланомы все побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы считались по мнению исследователей не связанными с применением ниволумаба кроме аритмий (мерцательная аритмия, тахикардия, желудочковая экстрасистолия).
- ⁴ - Включая пятнисто-папулезную сыпь, эритемную сыпь, зудящую сыпь, везикулезную сыпь, макулезную сыпь, кореподобную сыпь, папулезную сыпь, пустулезную сыпь, папуло-сквамозную сыпь, везикулезную сыпь, генерализованную сыпь, эксфолиативную сыпь, дерматит, акнеiformный дерматит, аллергический дерматит, атопический дерматит, буллезный дерматит, эксфолиативный дерматит, псориазiformный дерматит, медикаментозную сыпь.
- ⁵ - Включая отчеты по внешним данным. Частота основана на данных по программе расширенного доступа.
- ⁶ - Включая боль в спине, костную боль, мышечно-скелетную боль в груди, костно-мышечный дискомфорт, миалгию, боль в шее, боль в конечностях, спинальную боль.

Иммуногенность

Препарат Опдиво[®], как и другие моноклональные антитела, обладает иммуногенностью. У 11,2 % пациентов, получавших терапию препаратом Опдиво[®], наблюдалось образование антител к ниволумабу. Нейтрализация антител определилась у 0,7 % пациентов. Образование антител к ниволумабу наблюдалось у 37,8 % пациентов, получавших терапию препаратом Опдиво[®] в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг, и у 23,8 - 26 % пациентов, получавших терапию препаратом Опдиво[®] в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг. Нейтрализация антител определилась у 4,6 % пациентов, получавших терапию препаратом Опдиво[®] в дозе 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 3 мг/кг, и у 0,5 - 1,9 % пациентов, получавших терапию препаратом Опдиво[®] в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг. У 4,1 - 8,4 % пациентов, получавших терапию препаратом Опдиво[®] в комбинации с ипилимумабом, наблюдалось образование антител к ипилимумабу. Нейтрализация антител определилась у 0 - 0,3 % пациентов. В целом, образование антител к ниволумабу не сопровождалось повышением частоты встречаемости инфузионных реакций, также не было показано их влияние на эффективность терапии. Не выявлено взаимосвязи между изменениями фармакокинетических параметров, отсутствием клинического эффекта, изменением профиля токсичности и наличием антител в плазме крови как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с ипилимумабом.

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.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

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 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®.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат Опдиво® или препарат Опдиво® в комбинации с ипилимумабом может вызывать тяжелые, в том числе с летальным исходом, побочные 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 развиваться 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 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 инструкцию по применению ипилимумаба. 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 местнораспространенным или метастатическим 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, 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. 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.

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.

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 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.

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 x ВГН в начале лечения с повышением в течение лечения от >5 до 10 x ВГН – применение ниволумаба следует приостановить.
- при активности трансаминаз от >3 до 5 x ВГН в начале лечения с повышением в течение лечения от >8 до 10 x ВГН – применение ниволумаба следует приостановить.
- независимо от активности трансаминаз в начале лечения - при повышении в течение лечения активности трансаминаз до >10 x 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 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 анти тиреоидными 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 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.

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 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 нейронпатия (включая парез лицевого и отводящего нервов), синдром Гийена-Барре, гипонитуитаризм, 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 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.

Редкие случаи миотоксичности (миозит, миокардит, рабдомиолиз), некоторые со смертельным исходом, отмечались при применении препарата Опдиво® или препарата Опдиво® в комбинации с ипилимумабом. В случае развития признаков и симптомов миотоксичности необходимо осуществлять тщательный мониторинг пациентов, а также незамедлительно направить их на дополнительное обследование и лечение к соответствующему специалисту. В зависимости от тяжести миотоксичности применение препарата Опдиво® или препарата Опдиво® в комбинации с ипилимумабом должно быть приостановлено или прекращено (см. также Таблицу 1 в разделе «Способ применения и дозы») и назначено соответствующее лечение.

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.

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

Применение ингибиторов PD-1/PD-L1, включая пиволумаб, 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.

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.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, 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 быстрых психомоторных реакций, в период лечения препаратом Опдиво® до установления факта, что данные побочные реакции у них отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.

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

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

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

Не замораживать. Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять препарат по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

430, Восток 29-ая улица, 14-й этаж, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

430 East 29th street, 14th floor, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ/ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

Бристол-Майерс Сквибб Холдингс Фарма, Лтд. Лиабилити Компани, США

Роуд Стейт 686, Км. 2.3, Бо. Тиеррас Нуэвас, Манати, Пуэрто-Рико 00674, США

Bristol-Myers Squibb Holdings Pharma, Ltd. Liability Company, USA

Road State 686, Km. 2.3, Bo. Tierras Nuevas, Manati, Puerto Rico 00674, USA

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА)/ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия

Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия

Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy

Localita Fontana del Ceraso, 03012, Anagni (FR), Italy

Претензии потребителей направлять по адресу Представительства в РФ:

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»,

105064, г. Москва, Земляной вал, д. 9

Тел. (495)755-92-67, факс (495) 755-92-62.

Менеджер отдела регистрации

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»



Н.А. Кузнецова