

## ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

<b>Название исследования</b>	<b>протокола</b>	Многоцентровое проспективное исследование эффективности применения пролголимаба у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой	неинтервенционное исследование безопасности и эффективности применения пролголимаба у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой
<b>Сокращенное название исследования</b>	<b>название</b>	FORA (FORteca Real practice Assessment)	
<b>Версия и дата исследования</b>	<b>протокола</b>	1.0 от 29.09.2020	

**СТРАНИЦА УТВЕРЖДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ**

---

<b>Главный исследователь</b>	Демидов Лев Вадимович, д.м.н., руководитель отделения онкодерматологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, председатель правления Ассоциации специалистов по проблемам меланомы  e-mail: demidov.lev@gmail.com
<b>Спонсор исследования</b>	Ассоциация специалистов по проблемам меланомы 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 43, кор. 2, п. 1, ком. 20  Тел./факс: +7 (499) 612-96-26 e-mail: <a href="mailto:mail@melanomapro.ru">mail@melanomapro.ru</a>  Дорошенко Марина Борисовна, исполнительный директор Ассоциации специалистов по проблемам меланомы
<b>Контрактная исследовательская организация</b>	Филиал частной Компании с ограниченной ответственностью «Крокус Медикал Б.В.» (Нидерланды)  Фактический и юридический адрес: 105 064 г. Москва, ул. Казакова, д. 6, стр. 1, офис 202  Тел./факс: (495) 917 45 61; (495) 917 88 83 e-mail: info@crocusmedical.com  Бутылин Алексей Александрович, управляющий директор

---

FORA

Протокол клинического исследования, версия 1.0 от 29.09.2020

**ПЕРЕЧЕНЬ ИЗМЕНЕНИЙ С МОМЕНТА ВЫХОДА ПРЕДЫДУЩЕЙ ВЕРСИИ  
ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b>Версия и дата</b>	<b>Раздел</b>	<b>Резюме изменений</b>
1.0 от 29.09.2020	NA	Первоначальная версия протокола исследования

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

<b>Сокращение</b>	<b>Определение</b>
<b>БД</b>	база данных
<b>ВБП</b>	выживаемость без прогрессирования
<b>КИО</b>	контрактная исследовательская организация
<b>МНН</b>	международное непатентованное название
<b>НЯ</b>	нежелательное явление
<b>иоНЯ</b>	иммуно-опосредованные нежелательные явления
<b>ОВ</b>	общая выживаемость
<b>РФ</b>	Российская Федерация
<b>СНЯ</b>	серьезное нежелательное явление
<b>СОП</b>	стандартная операционная процедура
<b>ФУД</b>	форма уточнения данных
<b>ЦНС</b>	центральная нервная система
<b>ЧОО</b>	частота объективных ответов
<b>э-ИРК</b>	электронная индивидуальная регистрационная карта
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group (шкала оценка состояния пациента восточной объединенной онкологической группы)
<b>FAS</b>	Full analysis set (все пациенты, включенные в исследование)
<b>MedDRA</b>	Medical Dictionary for Regulatory Activities (медицинский словарь регуляторной деятельности)
<b>NCI CTCAE</b>	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (общие терминологические критерии нежелательных явлений национального института онкологии США)
<b>PP</b>	Per Protocol (все пациенты, завершившие исследование в соответствии с протоколом)

**СИНОПСИС ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b>Название</b>	Многоцентровое неинтервенционное ретро- и проспективное исследование безопасности и эффективности применения пролголимаба у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой
<b>Фаза</b>	Неинтервенционное исследование
<b>Основная задача исследования</b>	Описать безопасность, переносимость, эффективность и подходы к назначению препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике
<b>Цели исследования</b>	<p><i>Первичная цель:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Описать безопасность и переносимость использования препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике, основываясь на следующих показателях:<ul style="list-style-type: none"><li>– Частота возникновения нежелательных явлений в соответствии с классификацией NCI CTCAE 5.0;</li><li>– Частота возникновения нежелательных явлений 3-5 степени тяжести в соответствии с классификацией NCI CTCAE 5.0;</li><li>– Частота развития нежелательных реакций;</li><li>– Доля пациентов, у которых терапия пролголимабом была прекращена по причине развития нежелательных явлений.</li></ul></li></ul> <p><i>Вторичные цели:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Описать эффективность применения препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике, основываясь на следующих показателях:<ul style="list-style-type: none"><li>– Выживаемость без прогрессирования (время от получения первой дозы пролголимаба до</li></ul></li></ul>

	<p>прогрессирования заболевания или смерти по любой причине);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Общая выживаемость (время от получения первой дозы пролголимаба до смерти по любой причине);</li> <li>- Частота объективных ответов (доля пациентов с полным или частичным ответом на терапию пролголимабом).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Описать подходы к терапии препаратом пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике, основываясь на следующих показателях: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Число пациентов, у которых пролголимаб был использован в первую и последующие линии терапии;</li> <li>- Число пациентов с меланомой кожи, меланомой слизистых оболочек и увеальной меланомой, получающих терапию пролголимабом.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Дизайн исследования</b>	Настоящее исследование является многоцентровым неинтервенционным ретро- и проспективным исследованием безопасности и эффективности применения пролголимаба у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации.
<b>Число пациентов</b>	Не менее 100 пациентов
<b>Исследуемая популяция</b>	<p><i>Критерии включения:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Применение лекарственного препарата пролголимаб или решение врача назначить пациенту терапию пролголимабом;</li> <li>2. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;</li> <li>3. Пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше;</li> <li>4. Пациенты с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи без выявленного первичного очага.</li> </ol>

	<p>В исследование допустимо включать пациентов, которые завершили терапию пролголимабом до включения в исследование при условии подписания такими пациентам формы информированного согласия.</p> <p><i>Критерии исключения:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Участие пациента в каком-либо интервенционном клиническом исследовании.</li></ul>
--	---

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СТРАНИЦА УТВЕРЖДЕНИЯ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	2
ПЕРЕЧЕНЬ ИЗМЕНЕНИЙ С МОМЕНТА ВЫХОДА ПРЕДЫДУЩЕЙ ВЕРСИИ ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ .....	3
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
СИНОПСИС ПРОТОКОЛА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	5
ОГЛАВЛЕНИЕ .....	8
1     ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	10
2     ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	12
3     МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	13
3.1    Дизайн исследования.....	13
3.2    Исследуемая популяция .....	14
3.2.1   Критерии включения .....	14
3.2.2   Критерии исключения .....	14
3.3    Собираемые данные.....	15
3.3.1   Общие сведения .....	15
3.3.2   Сведения о заболевании .....	15
3.3.3   Гистологические характеристики первичной опухоли .....	15
3.3.4   Информация о метастазах .....	16
3.3.5   Информация о рецидивах заболевания.....	16
3.3.6   Молекулярно-генетические характеристики опухоли .....	16
3.3.7   Сведения об аутоиммунных заболеваниях в анамнезе .....	16
3.3.8   Наличие у субъекта других злокачественных опухолей.....	17
3.3.9   Хирургическое лечение .....	17
3.3.10   Лучевая терапия по поводу меланомы кожи.....	18
3.3.11   Лекарственное лечение меланомы кожи .....	18
3.3.12   Информация о терапии пролголимабом .....	18
3.3.13   Информация о возникновении нежелательных явлений у пациента .....	18
3.4    Источники данных .....	19
3.5    Размер выборки .....	19
3.6    Управление данными.....	19
3.7    Анализ данных .....	20
3.7.1   Популяции для анализа .....	20
3.7.2   Анализ базовых характеристик .....	20
3.7.3   Анализ параметров эффективности .....	20
3.7.4   Анализ параметров безопасности.....	21
3.7.5   Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных .....	21
3.7.6   Другие аспекты статистического анализа .....	21
3.8    Контроль качества.....	22
3.9    Ограничения методологии исследования .....	22

4	ЗАЩИТА ПРАВ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	22
4.1	Этические аспекты .....	22
4.2	Конфиденциальность .....	23
4.3	Информированное согласие .....	23
4.4	Локальные этические комитеты / Независимый этический комитет.....	24
5	РЕГИСТРАЦИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ .....	24
5.1	Нежелательные явления .....	24
5.1.1	Определения .....	24
5.1.2	Нежелательные явления, представляющие особый интерес .....	26
5.2	Серьезные нежелательные явления .....	26
5.2.1	Определения .....	26
5.2.2	Процедура сообщения о возникновении серьезных нежелательных явлений .....	27
5.3	Беременность .....	27
6	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ .....	28
7	ССЫЛКИ И СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	28

## 1 ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опухоли кожи составляют наиболее частую разновидность новообразований у человека. Третье место по частоте, но первое по смертности, среди различных типов опухолей кожи, занимает меланома. Меланома составляет не более 4% всех новообразований кожи, но на её долю приходится примерно 80% случаев летальных исходов в онкодерматологии. В странах с преимущественно белым населением меланома входит в первую десятку наиболее социально значимых категорий опухолей, как в отношении заболеваемости, так и смертности (2012 Имянитов).

Меланома относится к разряду высокозлокачественных опухолей. За последние 40 лет заболеваемость меланомой в мире возросла примерно в три раза. В России в течение последних 15 лет отмечается рост заболеваемости на 70% (2018 Малишевская).

В 2018 году в России было зарегистрировано более 11 тысяч случаев меланомы, соответствующий показатель распространенности составил 64.1 на 100 тысяч населения. Заболеваемость меланомой в 2016 году составила 7.76 на 100 тысяч населения. Показатель запущенности (постановка диагноза на III-IV стадии) при меланоме кожи составил 19.1%. Абсолютное число смертей в 2018 году составило 3 713 случаев, стандартизованный показатель 1.44 на 100 тысяч населения (2019 Каприн).

Российские клинические руководства по лечению меланомы рекомендуют применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в первой линии терапии у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой (2019 Tjulandin). В случае обнаружения у пациента активирующей мутации в гене BRAF, возможные опции терапии дополняются применением комбинированной таргетной терапии (ингибиторы BRAF и MEK). Вне зависимости от наличия мутации в гене BRAF, приоритетным лечением первой и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

Пролголимаб является оригинальным полностью человеческим анти-PD-1 моноклональным антителом, новым классом ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Препарат пролголимаб блокирует рецептор программируемой клеточной смерти PD-1 на поверхности Т-клеток, тем самым активируя иммунный противоопухолевый ответ. В отличие от существующих анти-PD-1 препаратов, пролголимаб относится к моноклональным антителам класса G1. Кроме того, в Fc-фрагменте молекулы присутствует так называемая мутация LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), которая минимизирует эффекторные свойства антитела и предохраняет, таким образом, PD-1-экспрессирующие лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками.

Пролголимаб изучался у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой в клиническом исследовании MIRACULUM. При применении препарата пролголимаб в режиме дозирования 1 мг/кг 1 раз в 2 недели частота объективных ответов (ЧОО) составила

38%. 12-месячная выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 41.3, а 12-месячная общая выживаемость (ОВ) – 74.6%.

В рамках исследования MIRACULUM был отмечен благоприятный профиль безопасности, соответствующий известным данным для группы анти-PD-1 препаратов. У пациентов, получавших пролголимаб в режиме дозирования 1 мг/кг 1 раз каждые 2 недели, отмечались нежелательные реакции: 55,6% любой степени тяжести, 12,7% 3 и более степени тяжести. Частота иммуно-опосредованных нежелательных явлений (иоНЯ) составила 36,5%. При этом иоНЯ 3 и более степени тяжести были отмечены у 7,4% пациентов.

Система мониторинга безопасности лекарственных средств в России активно развивается в соответствии с международными требованиями. Профиль безопасности должен отслеживаться на протяжении всего жизненного цикла препарата, в том числе и после регистрации препарата. Эти агрегированные данные аккумулируются в отчетах по безопасности препаратов. При этом сохраняется необходимость в получении информации о результатах применения лекарственных препаратов в рутинной клинической практике, в уточнении профиля рисков препарата, в изучении его взаимодействия с другими назначаемыми пациенту лекарственными средствами. Такие данные пришлось бы собирать долгие годы, если бы не велись неинтервенционные исследования, которые могут предоставить нужные сведения об использовании препарата в массовом порядке – возможность оценить использование в комплексной терапии, то есть в сочетании с другими лекарственными средствами и процедурами, что не предусматривается в клинических исследованиях. Это позволяет собрать не только информацию о конкретном препарате, но и проследить течение заболевания и оценить существующие методики лечения.

Для реальной клинической практики огромное значение имеет комплаентность пациента, то есть приверженность пациента лечению, на которую напрямую влияют факторы информированности, скорости ожидаемого эффекта и удобства приема лекарственного препарата. Неинтервенционные наблюдательные программы позволяют наладить обратную связь с пациентами: получить оценку назначаемой терапии, соблюдения курса лечения и определить степень удовлетворенности лекарственным препаратом.

До настоящего момента полноценные пострегистрационные неинтервенционные наблюдательные программы безопасности препарата пролголимаб не проводились в России.

Принимая во внимание всё вышесказанное, ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО) приняла решение провести многоцентровую наблюдательную программу по оценке безопасности пролголимаба у больных метастатической или неоперабельной меланомой «ФОРА»

## 2 ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основная задача исследования: описать безопасность, переносимость, эффективность и подходы к назначению препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике

### *Первичная цель:*

- Описать безопасность и переносимость использования препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике, основываясь на следующих показателях:
  - Частота возникновения нежелательных явлений в соответствии с классификацией NCI CTCAE 5.0;
  - Частота возникновения нежелательных явлений 3-5 степени тяжести в соответствии с классификацией NCI CTCAE 5.0;
  - Частота развития нежелательных реакций;
  - Доля пациентов, у которых терапия пролголимабом была прекращена по причине развития нежелательных явлений.

### *Вторичные цели:*

- Описать эффективность применения препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике, основываясь на следующих показателях:
  - Выживаемость без прогрессирования (время от получения первой дозы пролголимаба до прогрессирования заболевания или смерти по любой причине);
  - Общая выживаемость (время от получения первой дозы пролголимаба до смерти по любой причине);
  - Частота объективных ответов (доля пациентов с полным или частичным ответом на терапию пролголимабом).
- Описать подходы к терапии препаратом пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике, основываясь на следующих показателях:

- Число пациентов, у которых пролголимаб был использован в первую и последующие линии терапии;
- Число пациентов с меланомой кожи, меланомой слизистых оболочек и увеальной меланомой, получающих терапию пролголимабом.

### 3 МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 3.1 Дизайн исследования

Настоящее исследование является многоцентровым неинтервенционным ретро- и проспективным исследованием безопасности и эффективности применения пролголимаба у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации.

В настоящем исследовании не предусмотрено какого-либо вмешательства в обычную клиническую практику. В исследование будут включены пациенты с неоперабельной или метастатической меланомой кожи, которым в рутинной клинической практике была назначена терапия лекарственным препаратом пролголимаб. Лекарственный препарат пролголимаб зарегистрирован на территории Российской Федерации и будет использоваться в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Решение врача о назначении пациенту пролголимаба будет приниматься врачом-исследователем независимо от намерения включить пациента в исследования в соответствии с локальными стандартами оказания медицинской помощи пациентам с неоперабельной или метастатической меланомой кожи.

В исследование будет включено не менее 100 взрослых пациентов обоего пола с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи без выявленного первичного очага, которые получают терапию пролголимабом.

Протоколом исследования не предусмотрены обязательные визиты пациента к врачу-исследователю; тем не менее, данные субъектов исследования будут собираться с помощью электронных форм индивидуальных регистрационных карт, которые будут заполняться как минимум один раз в три месяца:

**Визит 0:** Регистрация пациента в системе и первичное внесение данных анамнеза, даты начала терапии препаратом пролголимаб.

**Визит 1:** Внесение информации об эффективности и безопасности применения препарата пролголимаб, в соответствие с необходимыми для заполнения полями электронной индивидуальной регистрационной картой (ИРК), за период **0-3 месяца** от начала терапии пролголимабом. Внесение информации об исходах лечения и проведению последующих линий терапии в случае, если они были.

**Визит 2:** Внесение информации об эффективности и безопасности применения препарата пролголимаб, в соответствие с необходимыми для заполнения полями электронной

индивидуальной регистрационной картой (ИРК), **за период 4-6 месяцев** от начала терапии пролголимабом. Внесение информации об исходах лечения и проведению последующих линий терапии в случае, если они были.

**Визит 3:** Внесение информации об эффективности и безопасности применения препарата пролголимаб, в соответствии с необходимыми для заполнения полями электронной индивидуальной регистрационной картой (ИРК), **за период 7-9 месяцев** от начала терапии пролголимабом. Внесение информации об исходах лечения и проведению последующих линий терапии в случае, если они были.

**Визит 4:** Внесение информации об эффективности и безопасности применения препарата пролголимаб, в соответствии с необходимыми для заполнения полями электронной индивидуальной регистрационной картой (ИРК), **за период 10-12 месяцев** от начала терапии пролголимабом. Внесение информации об исходах лечения и проведению последующих линий терапии в случае, если они были.

Длительность исследования для одного пациента составит не более одного года после подписания формы информированного согласия.

Данные пациентов, завершивших терапию пролголимабом по какой-либо причине, будут собираться до момента, когда у последнего включенного в исследование пациента не наступит одно из следующих событий: окончание 6-ти месяцев терапии пролголимабом, прогрессирование заболевания или смерть пациента по любой причине, зарегистрированная в течение 6-ти месяцев после начала терапии пролголимабом.

## 3.2 Исследуемая популяция

### 3.2.1 Критерии включения

Для включения в исследование пациент должен соответствовать всем представленным ниже критериям:

- Применение лекарственного препарата пролголимаб или решение врача назначить пациенту терапию пролголимабом;
- Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
- Пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше;
- Пациенты с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи без выявленного первичного очага;

В исследование допустимо включать пациентов, которые завершили терапию пролголимабом до включения в исследование при условии подписания такими пациентам формы информированного согласия.

### 3.2.2 Критерии исключения

Для включения в исследование пациент не должен участвовать в каком-либо интервенционном клиническом исследовании.

### 3.3 Собираемые данные

В ходе исследования будут собираться следующие данные пациентов:

#### 3.3.1 Общие сведения

- Инициалы пациента;
- Дата рождения пациента;
- Пол пациента;
- Вес пациента;
- Дата получения информированного согласия пациента на участие в исследовании;
- Номер истории болезни пациента

#### 3.3.2 Сведения о заболевании

- Локализация первичной опухоли (меланома кожи, меланома слизистых оболочек, увеальная меланома, меланома без выявленного первичного очага, меланома конъюнктивы, меланома кожи века);
- Является ли меланома множественной;
- Дата морфологической верификации диагноза «Меланома кожи»;
- Дата возникновения первых симптомов меланомы;
- Дата первого обращения пациента к врачу по поводу меланомы;
- Специальность врача, заподозрившего диагноз «Меланома кожи»;
- Стадия заболевания на момент постановки диагноза в соответствии с классификацией AJCC TNM 7<sup>th</sup> edition или AJCC TNM 8<sup>th</sup> edition;
- Стадия заболевания на момент начала терапии пролголимабом в соответствии с классификацией AJCC TNM 7<sup>th</sup> edition или AJCC TNM 8<sup>th</sup> edition;
- ECOG статус пациента;
- Уровень лактатдегидрогеназы на момент начала терапии пролголимабом.

#### 3.3.3 Гистологические характеристики первичной опухоли

- Форма роста первичной опухоли (узловая, поверхностно-распространяющаяся, злокачественное лентиго, акролентигиозная);
- Наличие пигмента в первичной опухоли;
- Уровень инвазии первичной опухоли по Кларку;
- Толщина опухоли по Бреслоу;
- Наличие изъязвления первичной опухоли;
- Наличие сосудистой инвазии первичной опухоли;

- Митотический индекс первичной опухоли;
- Спонтанная регрессия первичной опухоли;
- Предшествующий невус;
- Наличие лимфоидной инфильтрации первичной опухоли.

#### **3.3.4 Информация о метастазах**

- Наличие регионарных метастазов;
- Наличие отдаленных метастазов.

#### **3.3.5 Информация о рецидивах заболевания**

- Дата возникновения рецидива заболевания;
- Вид рецидива заболевания (локальный рецидив, локорегионарный рецидив);
- Тип операбельности меланомы.

#### **3.3.6 Молекулярно-генетические характеристики опухоли**

- Наличие мутации в гене BRAF, SKIT, NRAS;
- Наличие экспрессии PDL1.

#### **3.3.7 Сведения об аутоиммунных заболеваниях в анамнезе**

Аутоиммунные заболевания следующих систем и органов:

- Опорно-двигательный аппарат (анкилозирующий спондилоартрит / ревматоидный артрит);
- ЖКТ;
- Эндокринопатии (неспецифический язвенный колит / болезнь Крона / аутоиммунный хронический гастрит / аутоиммунный гепатит / первичный билиарный цирроз печени);
- Аутоиммунный тиреоидит (Болезнь Хашимото);
- Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса);
- Сахарный диабет 1 типа;
- Заболевания кожи и соединительной ткани (склеродермия / витилиго / системная красная волчанка / экзема, атопический дерматит / псориаз / синдром Шегрена / системные васкулиты);
- Заболевания почек (синдром Гудпасчера / гломерулонефрит);
- Нервная система (рассеянный склероз / миастения гравис).

### 3.3.8 Наличие у субъекта других злокачественных опухолей

- ЗНО органов головы и шеи (губа / слизистая полости рта / язык / слюнные железы);
- ЗНО органов пищеварения (пищевод / прямая кишка / желудок / печень / тонкая кишка / поджелудочная железа / толстая кишка);
- ЗНО костей и суставных хрящей;
- Другие ЗНО кожи (базально-клеточный рак / плоскоклеточный рак кожи / карцинома Меркеля);
- ЗНО мезотелиальной ткани и мягких тканей (мезотелиома / саркома Капоши / ЗНО периферических нервов / ЗНО других типов соединительной и мягкой тканей);
- ЗНО молочной железы;
- ЗНО женских половых органов (вульва / влагалище / яичники / шейка матки / тело матки);
- ЗНО мужских половых органов (половой член / яичко / предстательная железа);
- ЗНО мочевых путей (почка / мочеточник / мочевого пузыря);
- ЗНО глаза, головного мозга и других отделов ЦНС (глаз / мозговые оболочки / головной мозг / спинной мозг);
- ЗНО эндокринных органов (щитовидная железа / надпочечник);
- ЗНО лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей (лимфома Ходжкина / неходжкинские лимфомы / лейкоз);
- ЗНО неуточненной локализации.

### 3.3.9 Хирургическое лечение

- Дата операции;
- Тип хирургического вмешательства:
  - Иссечение первичной опухоли (резекция R0 / R1 / R2 / нет данных);
  - Регионарная лимфаденэктомия (шейные л/у / подмышечные л/у / локтевые л/у / паховые л/у / подвздошные л/у / подколенные л/у);
  - Метастазэктомия (головной мозг / легкие / желудочно-кишечный тракт / печень / мягкие ткани / лимфоузлы / другое);
  - Удаление рецидива (первичная опухоль / удаление л/у);
  - Биопсия опухоли с диагностической целью;
  - Регионарная химиотерапевтическая перфузия мелфаланом (верхние

конечности / нижние конечности);

- Исход хирургического вмешательства (радикальное удаление / циторедукция / диагностический)

### **3.3.10 Лучевая терапия по поводу меланомы кожи**

- Дата начала терапии;
- Дата окончания;
- Часть тела (лимфоузлы / первичная опухоль / мягкие ткани / головной мозг / кости / другая);
- Тип лучевой терапии (стереотаксическая радиохирургия / 3-D Конформная ЛТ / конвенциональная ЛТ);
- Цель ЛТ (профилактическая / лечебная / паллиативная / неoadъювантная);
- Наилучший результат (стабилизация / частичный ответ / полный ответ / отсутствие ответа / не применимо / не оценено).

### **3.3.11 Лекарственное лечение меланомы кожи**

- Дата начала терапии;
- Дата окончания;
- Лекарственные препараты;
- Тип терапии (профилактическая / предоперационная / лечебная);
- Источник получения препарата (общая клиническая практика / программа расширенного доступа / клиническое исследование / неизвестно);
- Наилучший ответ по RECIST (стабилизация / частичный ответ / полный ответ / прогрессирование / нет данных);
- Наилучший ответ по I-RECIST (стабилизация / частичный ответ / полный ответ / прогрессирование / нет данных);
- Наилучший ответ по другой шкале оценки (стабилизация / частичный ответ / полный ответ / прогрессирование / нет данных);
- Причина окончания терапии (завершение курса терапии по плану / непереносимость или нежелательное явления / прогрессирование);

### **3.3.12 Информация о терапии пролголимабом**

- Дата начала терапии пролголимабом;
- Дозировка пролголимаба.

### **3.3.13 Информация о возникновении нежелательных явлений у пациента**

- Тип нежелательного явления;
- Описание нежелательного явления;

- Дата возникновения нежелательного явления;
- Дата окончания нежелательного явления;
- Исход нежелательного явления;
- Степень тяжести нежелательного явления;
- Соответствии нежелательного явления критериям серьезности;
- Наличие причинно-следственной связи между возникновением нежелательного явления и терапией пролголимабом.

### **3.4 Источники данных**

Источниками данных в настоящем исследовании будут являться медицинские карты, истории болезни, данные инструментальных и лабораторных обследований, а также иная медицинская документация, позволяющая в достаточном объеме проследить за течением болезни и собрать все данные, указанные в пункте 3.3 протокола исследования.

### **3.5 Размер выборки**

В данном исследовании не планируется тестирования каких-либо статистических гипотез, поэтому формального расчета выборки не проводилось. В исследование планируется включать пациентов с морфологически подтвержденной меланомой кожи. По предварительным данным число таких пациентов может составить не менее 100 человек.

### **3.6 Управление данными**

В настоящем исследовании будет использоваться система электронного сбора данных (EDC, Electronic Data Capture), в которой врач-исследователь будет регистрировать все данные по исследованию. Используемое программное обеспечение (ПО), на котором будет разработана EDC, будет размещено на защищенном сервере, расположенном в Российской Федерации.

Исследователи будут вводить все необходимые медицинские данные субъектов в э-ИРК, при этом исследователь будет гарантировать их подлинность и соответствие первичной документации.

При необходимости, после завершения клинической части исследования, врачу-исследователю будет предложено дать пояснение по любой записи в э-ИРК путем отправки в исследовательский центр специальной формы уточнения данных (ФУД).

Чтобы обеспечить сохранность данных для последующих аудитов регуляторных органов, врач-исследователь обязуется хранить всю связанную с исследованием документацию в течение срока, определенного законодательством РФ или договор на клиническое исследование.

Врач-исследователь обязуется хранить всю первичную документацию таким образом, чтобы она была доступна для представителей КИО, спонсора и аудиторов со стороны регуляторных органов, а также не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

### **3.7 Анализ данных**

#### **3.7.1 Популяции для анализа**

При проведении статистического анализа планируется изучить две популяции пациентов:

- Все пациенты, включенные в исследование (FAS, full analysis set). Эта популяция будет использована для описания базовых характеристик, включая демографические и антропометрические показатели, данные по сопутствующим заболеваниям, а также всех конечных точек эффективности;
- Все пациенты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом (PP, Per Protocol). Эта популяция будет использована для описания конечных точек эффективности;
- В анализ параметров безопасности (частота возникновения НЯ) будут включены все пациенты, получившие как минимум одну дозу любого лекарственного препарата, связанного с лечением КМ.

#### **3.7.2 Анализ базовых характеристик**

Распределение пациентов, демографические и другие исходные характеристики будут представлены с использованием методов описательной статистики для всех субъектов, включенных в исследование (FAS-популяция). Описательная статистика будет также использована в представлении данных по сопутствующим заболеваниям и сопутствующей терапии. Лекарственные препараты сопутствующей терапии будут представлены по их МНН. Данные по сопутствующим заболеваниям будут закодированы в соответствии с MedDRA.

#### **3.7.3 Анализ параметров эффективности**

Описательная статистика будет использована в анализе количественных переменных. Межгрупповое сравнение будет проведено с использованием парного t-теста или критерия Вилкоксона в зависимости от типа нормальности распределения.

Категориальные данные будут представлены в абсолютных числах и доле пациентов в каждой группе. При необходимости, сравнение между визитами будет проведено с использованием теста МакНемара.

### **3.7.4 Анализ параметров безопасности**

Кодировка нежелательных явлений (НЯ) будет произведена в соответствии со словарем медицинских терминов для регуляторных целей MedDRA. Для каждого НЯ/СНЯ будет приведено абсолютное количество, а также доля пациентов с развитием того или иного НЯ. Данные по НЯ будут табулированы по системам и классам органов (SOC) и представлены с указанием предпочтительных терминов (PT) в соответствии со словарем MedDRA по отношению к исследуемой терапии и степени тяжести.

Количественные переменные данных по безопасности будут представлены с использованием методов описательной статистики:

- Число непропущенных значений (N);
- Минимум (Min);
- Максимум (Max);
- Среднее арифметическое (M);
- Стандартное отклонение (SD);
- 95% доверительный интервал для среднего (CI);
- Среднее (Median);
- Межквартильный размах (IQR).

### **3.7.5 Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных**

Перед закрытием базы данных (БД) и до начала анализа будет проведена предварительная проверка БД на предмет пропущенных и сомнительных значений. В случае выявления таковых, по каждому из значений будет создан запрос с целью восстановления пропущенного или проверки сомнительного значения. Если пропущенное значение не удастся восстановить, то такие данные не будут восполняться (т.е. не предполагается использование математических методов восстановления пропущенных данных).

### **3.7.6 Другие аспекты статистического анализа**

Протоколом не предусмотрены статистические критерии прекращения исследования. Проведение промежуточного анализа не планируется. В случае необходимости внесения изменений относительно методов анализа, описанных в протоколе и в плане статистического анализа, эти отклонения будут описаны в соответствующем разделе отчета о клиническом исследовании.

### **3.8 Контроль качества**

Перед началом исследования для всех представителей команды исследователей будет создана инструкция по исследованию, описывающая процедуры исследования, правила получения ИС субъектов, ведение проект-специфичных форм файла исследователя (ФИ), работе с э-ИРК.

В ходе исследования предполагается проведения очных мониторинговых визитов в исследовательские центры с объем мониторинга: 100% проверка критериев включения и информированных согласий, 25% всех остальных форм.

Врач-исследователь обязуется хранить всю первичную документацию таким образом, чтобы она была доступна для представителей спонсора и аудиторов со стороны регуляторных органов, а также не препятствовать прямому доступу к первичным данным/документации для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

Вся информация, внесенная в э-ИРК, будет отражена в первичной документация субъекта исследования.

### **3.9 Ограничения методологии исследования**

Во избежание системных ошибок отбора, включение пациентов в исследование будет осуществляться последовательным методом.

В РФ не во всех медицинских учреждениях используются классификации MedDRA и NCI CTCAE в условиях рутинной клинической практики. Для минимизации рисков, связанных с данными по безопасности, всем врачам-исследователям во время визита инициации будет проведен тренинг, включающий в себя объяснение базовых принципов классифицирования НЯ/НР в соответствии с классификациями MedDRA и NCI CTCAE.

Для минимизации рисков внесения врачами-исследователям некорректных данных будет использоваться стандартизированная форма э-ИРК с выпадающим списком ответов на вопросы, разработана инструкция по вводу данных в э-ИРК.

В исследование могут включаться пациенты, которые начали и завершили терапию прололимабом до подписания информированного согласия. Для корректной интерпретации результат исследования, такие пациенты будут включены в отдельную страту.

## **4 ЗАЩИТА ПРАВ СУБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **4.1 Этические аспекты**

Исследование будет проводиться в соответствии с настоящим протоколом клинического исследования, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в

качестве субъекта» от 1964 г. с последующими изменениями и дополнениями, национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р52379-2005) от 25.09.2005, приказа Минздрава России от 01.04.2006 № 200н «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации», а также руководящих документов ICH GCP.

#### **4.2 Конфиденциальность**

В настоящем исследовании не предусмотрен сбор персональных данных. Все данные, регистрируемые в э-ИРК будут поступать в EDC в обезличенном деперсонализированном виде, и будут кодироваться для сохранения конфиденциальности. Обработка, анализ и хранение данных будут производиться в закодированном виде без возможности идентификации субъекта.

Вся информация об исследовании и собранные данные являются строго конфиденциальными. Исследователь не имеет право сообщать информацию об исследовании лицам, не принимающим непосредственного участия в проведении исследования и не являющимся лицами, уполномоченными проводить мониторинг, аудит, этическую экспертизу или инспекцию, без письменного разрешения спонсора.

Идентифицирующие данные субъекта будут храниться только у врача-исследователя или исследовательской команды и не будут раскрыты, в том числе и при публикации данных исследования. Обработка данных, собранных в ходе исследования, будет осуществляться с соблюдением конфиденциальности сведений субъектов. Субъекты должны быть поставлены в известность о целях планируемой компьютерной обработки данных и об условиях публикации этих данных (например, для представления на медицинских конференциях, в журнальных статьях и др. открытых источниках), представляемых только в агрегированном виде, не позволяющем провести его идентификацию.

Субъекты также должны быть поставлены в известность о том, что уполномоченные представители органов здравоохранения и спонсора будут иметь доступ к их конфиденциальной медицинской информации в целях проведения мониторинга, инспекции и аудита. При этом, однако, должны быть гарантированы строгая конфиденциальность всей информации, позволяющей установить личность испытуемого, и неразглашение такой информации.

#### **4.3 Информированное согласие**

Перед включением в исследование субъекту будет предоставлена письменная информация и устное разъяснение информации о задачах и методах проведения исследования, а также об ожидаемой пользе и возможном риске, связанных с участием в исследовании, о добровольном характере участия в исследовании, о том, что субъект имеет право отказаться от участия в исследовании в любой момент, и что этот отказ не повлияет на качество предоставляемой ему медицинской помощи и не повлечет потери льгот, на которые субъект

имеет право. Письменное согласие субъект должно быть получено до начала регистрации любых данных субъекта в э-ИРК. Один экземпляр подписанной формы информированного согласия и информационного листка пациента будет выдан субъекту, другой остается в исследовательском центре.

#### **4.4 Локальные этические комитеты / Независимый этический комитет**

Перед началом исследования главный исследователь (ГИ) будет обязан получить письменное одобрение локального этического комитета (ЛЭК) на проведение исследования в его исследовательском центре (ИЦ). Вся документация, позволяющая проследить коммуникацию врача-исследователя с ЛЭК, будет храниться в соответствующем разделе ФИ, и будет включать в себя как минимум следующие документы:

- Документация, подтверждающая первичную подачу документов исследования в ЛЭК (подписанное ГИ письмо-подача документов исследования в ЛЭК по вопросу первичного одобрения исследования с отметкой ЛЭК «Принято»);
- Документация, подтверждающая одобрение ЛЭК проведения исследования в ИЦ. (выписка из протокола заседания ЛЭК, на котором было одобрено проведение исследования);
- Документация, подтверждающая подачу в ЛЭК промежуточных и/или ежегодных отчетов, подготовленных в ходе проведения исследования уведомительных писем, уведомительных писем о завершении исследования, финального отчета об исследовании и проч.;
- Прочая корреспонденция с ЛЭК (напр., уведомительные письма о серьезных отклонениях от протокола исследования и проч.).
- Уведомительные письма в ЛЭК о случаях возникновения СНЯ;
- Документация, подтверждающая подачу в ЛЭК отчетов по безопасности;
- Документация, подтверждающая соблюдение ЛЭК принципов GCP (копия приказа о создании ЛЭК, копия положения ЛЭК, копия списка членов-участников ЛЭК, копии стандартных операционных процедуры (СОП) ЛЭК).

## **5 РЕГИСТРАЦИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ**

### **5.1 Нежелательные явления**

#### **5.1.1 Определения**

Нежелательное явление (НЯ) – возникновение (или ухудшение какого-либо уже существовавшего) нежелательного признака(ов), симптом(ов) или медицинского состояния(й), которое возникает после введения препарата.

НЯ, которые возникают или течение которых ухудшается должны быть зарегистрированы в отдельной форме электронной индивидуальной карты (э-ИРК). НЯ, которые уже существовали на момент получения информированного согласия, должны быть внесены в раздел э-ИРК «Сопутствующие заболевания». Наблюдать за НЯ необходимо в течение не менее 30 дней после приема субъектом последней дозы любого лекарственного препарата исследования.

НЯ, должны быть описаны с указанием диагноза во всех возможных случаях, а упоминания отдельных признаков и симптомов следует избегать. При невозможности установить диагноз каждый признак или симптом должен быть сообщен как отдельное НЯ.

Неблагоприятные события будут оцениваться и классифицироваться в соответствии с общими терминологическими критериями, используемыми для неблагоприятных событий в классификации MedDRA.

Если классификация MedDRA не позволяет оценить НЯ, то будут использована пятиступенчатая оценка тяжести НЯ, предусматривающая умеренную, среднюю, выраженную степень, жизнеугрожающие состояния и смерть, связанные с НЯ, соответствующие, соответственно, классам от 1 до 5. Информация о любых случаях смерти субъектов (как связанных, так и не связанных с НЯ), будет собрана в форме Сообщения о смерти. О возможности развития НЯ следует думать во время опроса субъекта, проведения процедур скрининга после подписания информированного согласия и на каждом визите во время проведения исследования. НЯ также могут быть выявлены при анализе жалобы, предъявляемых субъектом во время скрининга или других посещений врача, а также при проведении физикального осмотра, лабораторных или инструментальных обследований.

Насколько это только возможно, каждое НЯ должно быть оценено с тем, чтобы выявить:

- Степень тяжести НЯ (степень 1-5);
- Его продолжительность (даты начала и окончания);
- Оценка возможной связи НЯ с исследуемым лечением: нет/ да;
- Меры, принятые в отношении лечения, проводимого по протоколу (нет изменений, доза скорректирована, лечение временно приостановлено, прекращено, неизвестно, неприменимо);
- Было ли назначено медикаментозное лечение или иная терапия НЯ (отсутствие сопутствующей медикаментозная / немедикаментозной терапии либо наличие сопутствующей медикаментозная / немедикаментозной терапии);
- Является ли НЯ серьезным и на основании каких именно критериев, с учётом критериев СНЯ, указанных в разделе 8.2.1

Если течение НЯ ухудшается, информация о таком НЯ должна быть повторно внесена в э-ИРК с указанием даты ухудшения в случае, если такое ухудшение связано с развитием токсичности. Также в э-ИРК должна быть внесена информация о снижении степени тяжести НЯ 3-4 степени тяжести, если степень выраженности такого НЯ уменьшилась. Если при возникновении НЯ использовалась медикаментозная или иная терапия, то данные о такой терапии должны быть также внесены в э-ИРК.

Врач-исследователь должен наблюдать субъекта от возникновения НЯ до его разрешения, либо стабилизации. Оценка состояния субъекта должна быть проведена на каждом визите, либо, при необходимости, более часто. При этом, должны быть оценены любые изменения степени тяжести НЯ, возможная связь НЯ с приемом ЛП исследования, вмешательства, которые могли потребоваться для лечения субъекта, а также исход НЯ.

### 5.1.2 Нежелательные явления, представляющие особый интерес

Отсутствуют.

## 5.2 Серьезные нежелательные явления

### 5.2.1 Определения

Серьезным нежелательным явлением является любое НЯ, отвечающее любому критерию, представленному ниже:

- Привело к смерти или является жизнеугрожающим;
- Привело к стойкой инвалидности / нетрудоспособности;
- Рождение ребенка с пороками развития;
- Является медицински значимым, т.е. является событием, угрожающим субъекту, или требующим хирургического или терапевтического вмешательства с целью предупреждения одного из событий, указанных выше;
- Привело к госпитализации субъекта, либо к продлению текущей госпитализации;

Следует обратить внимание, что госпитализация субъекта по причинам, представленным ниже, **не должна** быть расценена как СНЯ:

- Госпитализация субъекта, не связанная с ухудшением его состояния;
- Плановое стационарное лечение по поводу сопутствующих заболеваний, существующих до включения в исследования;

СНЯ фиксируются с момента подписания субъектом формы ИС.

### **5.2.2 Процедура сообщения о возникновении серьезных нежелательных явлений**

С целью обеспечения безопасности субъекта, каждое СНЯ вне зависимости от предполагаемой причинно-следственной связи с терапией исследуемыми ЛП, возникшее после подписания субъектом формы ИС и в течение 30 дней после окончания терапии, должно быть сообщено организатору исследования в течение 24 часов от момента, когда о таком событии стало известно.

Любая дополнительная информация о СНЯ, касающаяся его осложнения, течения, возникновения повторных симптомов, рецидивов, должна быть сообщены организатору исследования дополнительно в течение 24 часов от момента, когда врачу-исследователю такая информация стала известна. Если СНЯ возникло в иной временной интервал или расценено как несвязанное с предыдущим СНЯ, о возникновении такого СНЯ следует сообщать отдельно. О любом СНЯ, возникшим после 30 дней после окончания терапии, следует сообщить организатору исследования только в том случае, если подозрение наличие причинно-следственной связи с терапией исследуемыми ЛП.

Информация о возникновении всех СНЯ должна быть записана с специальную форму о возникновении СНЯ. Все разделы этой формы должны быть заполнены для полноты отчета. Врач-исследователь обязан оценить возможности связи СНЯ с терапией каждым исследуемым ЛП, заполнить форму отчета о возникновении СНЯ и отправить эту форму организатору исследования в течение 24 часов. Подробная инструкция по процедуре сообщения о возникновении СНЯ будет располагаться в соответствующем разделе файла исследователя. Дополнительная информация о СНЯ сообщается организатору исследования в таком же формате, как и первичная информация о возникновении СНЯ.

В случае, если СНЯ не описано в брошюре исследования или в инструкции по медицинскому применению ЛП, и есть вероятность, что возникновение СНЯ связано с терапией исследуемыми ЛП, организатор исследования может потребовать дополнительную информацию от врача-исследователя для сообщения о СНЯ в регуляторные органы.

### **5.3 Беременность**

С целью обеспечения безопасности субъекта, все случае беременности, в течение которой субъект находится на терапии исследуемыми ЛП, должны быть сообщены организатору исследования в течение 24 часов от момента, когда такая информация стала известна врачу-исследователю. Беременность субъекта должна быть прослежена до конца ее течения, при этом должна быть собрана информации о течении беременность, ее прекращении, особенностей деталей родов, наличие / отсутствия любого дефекта у ребенка и любых осложнения, развившихся у матери и/или ребенка.

Информация о случае возникновения беременности должна быть записана в специальную форму-сообщения о возникновении беременности. Последующая информация о

беременности должна быть помещена в ту же форму и должна включать в себя оценку возможно связи между исходом беременности и приемом исследуемых ЛП.

Любое СНЯ, развившееся во время беременности, должно быть описано в отдельной форме о возникновении СНЯ.

## **6 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПУБЛИКАЦИИ**

Владельцем всех полученных в ходе исследования данных является спонсор.

Результаты исследования могут быть опубликованы или разглашены иным образом с письменного разрешения уполномоченного сотрудника спонсора. В качестве авторов централизованной публикации обязательно должны быть указаны главные исследователи всех центров. В случае, если со стороны журнала будут ограничения по числу соавторов, то в качестве соавторов публикации будут выбраны исследовательские центры/исследователи, включившие в исследование наибольшее число пациентов. Возможно также включение в число соавторов со-исследователей, представителей спонсора или организации, ответственной за проведение исследования с письменного разрешения уполномоченного сотрудника спонсора.

## **7 ССЫЛКИ И СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей кожи. Практическая онкология. 2012;13(2):61-68.

2. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Демидов Л.В. Современное состояние заболеваемости меланомой. Медицинский совет. 2018;10:161-165. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-161-165

3. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.

4. Тюляндин С.А., Федянин М.Ю., Семиглазова Т.Ю. с соавт. BCD-100 – первый российский препарат из класса ингибиторов PD-1. Современная онкология.

5. Tjulandin S., Fedyanin M., Moiseenko V. et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl\_11): xi33-xi47. 10.1093/annonc/mdz451

6. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 243–258.

7. Клинические рекомендации «Меланома кожи и слизистых оболочек», КР546/2, Минздрав РФ, 2019. <http://cr.rosminzdrav.ru/>

