

Новое в иммунотерапии метастатической меланомы: пролголимаб в клинической практике (собственный опыт)

Л.В. Оганесян^{✉1,2}, Н.С. Карнаухов², П.С. Феоктистова²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Заболеваемость меланомой кожи в мире и России ежегодно растет. При этом преобладает доля пациентов с меланомой кожи поздних стадий. Появление в реальной клинической практике новой группы иммунологических препаратов (anti-CTLA4 и anti-PD-1) для лечения больных с метастатической меланомой позволило увеличить как время до прогрессирования заболевания, так и продолжительность их жизни. Пролголимаб – ингибитор PD-1 – новый отечественный препарат, обладающий эффективностью и безопасностью при терапии метастатической меланомы. В статье представлен личный опыт применения пролголимаба. При использовании нами данного препарата в терапии 1-й линии метастатической меланомы удалось достичь контроля над заболеванием в виде развития стойкой стабилизации процесса. Препарат продемонстрировал хорошую переносимость, в том числе у пациентов с выраженной коморбидностью.

Ключевые слова: метастатическая меланوما, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, CTLA-4, PD-1, ипилимумаб, ниволумаб, пролголимаб, пембролизумаб

Для цитирования: Оганесян Л.В., Карнаухов Н.С., Феоктистова П.С. Новое в иммунотерапии метастатической меланомы: пролголимаб в клинической практике (собственный опыт). Современная Онкология. 2023;25(3):325–328. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202382

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

BEST PRACTICE

News in immunotherapy for metastatic melanoma: prolgolimab in clinical practice (authors' experience)

Liana V. Oganesyanyan^{✉1,2}, Nikolay S. Karnaukhov², Polina S. Feoktistova²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

Abstract

The incidence of skin melanoma is growing globally and in Russia. Also, the proportion of patients with advanced skin melanoma prevails. Introduction into clinical practice of a novel group of immunological drugs (anti-CTLA4 and anti-PD-1) for metastatic melanoma increased the time to disease progression and patients' life expectancy. Prolgolimab is a PD-1 inhibitor, a new domestic drug that is effective and safe in treating metastatic melanoma. The article presents authors' experience with prolgolimab. When used in the first-line treatment of metastatic melanoma, this drug achieved long-term stabilization of the disease. The drug showed good tolerability, including in patients with severe comorbidity.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, CTLA-4, PD-1, ipilimumab, nivolumab, prolgolimab, pembrolizumab

For citation: Oganesyanyan LV, Karnaukhov NS, Feoktistova PS. News in immunotherapy for metastatic melanoma: prolgolimab in clinical practice (authors' experience). Journal of Modern Oncology. 2023;25(3):325–328. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202382

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оганесян Лиана Вачагановна** – аспирант каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО, врач-онколог, мл. науч. сотр. ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: liana15.94@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7564-7472

Карнаухов Николай Сергеевич – канд. мед. наук, зав. патологоанатомическим отд-нием ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», врач-патологоанатом, ст. науч. сотр. ORCID: 0000-0003-0889-2720

Феоктистова Полина Сергеевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», врач-онколог. ORCID: 0000-0002-0340-7119

✉ **Liana V. Oganesyanyan** – Graduate Student, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: liana15.94@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7564-7472

Nikolay S. Karnaukhov – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-0889-2720

Polina S. Feoktistova – Cand. Sci. (Med.), Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0002-0340-7119

Введение

Меланома – опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате трансформации пигментных клеток – меланоцитов. Опухоль чаще всего локализуется в коже, реже – на сетчатке глаза и слизистых оболочках. Меланома характеризуется высокой агрессивностью течения, ранним возникновением отдаленных гематогенных метастазов, крайне неблагоприятным прогнозом и резистентностью к стандартной цитостатической терапии [1].

За последние десятилетия заболеваемость меланомой в развитых странах неуклонно растет, и по темпам прироста данного показателя меланома занимает одно из лидирующих мест (прирост заболеваемости ежегодно составляет 3–7%) [2]. По мировым данным в 2020 г. выявлено более 320 тыс. новых случаев заболеваемости и приблизительно 60 тыс. смертей [3].

Заболеваемость меланомой в России по состоянию на начало 2020 г. составляет 5–7 человек на 100 тыс. населения. В ряде западных стран этот показатель в 2–3 раза выше.

В России в 2020 г. меланомой кожи заболели 10 014 человек [4] и отмечен прирост заболеваемости: среди мужчин – 9,7%, женщин – 12,7%. Показатель запущенности (III–IV стадии) при меланоме кожи составил 19,6% (2019 г. – 17,8%). Летальность от меланомы в 2020 г. была 8,2% (2019 г. – 9,5%). Средний возраст умерших – 64,2 года (оба пола): 63,0 года – мужчины; 65,6 года – женщины [4].

Иммунотерапия диссеминированной меланомы

За последнее десятилетие лекарственная терапия диссеминированной меланомы претерпела существенные позитивные изменения. Показано, что эффективность стандартной химиотерапии не является удовлетворительной. Ни в одном из исследований применение системной химиотерапии с использованием дакарбазина и других стандартных цитостатических агентов не показало позитивного влияния на общую выживаемость (ОВ) пациентов с метастатической меланомой (ММ). Эффективность дакарбазина в лечении меланомы составляет не более 20–22%, препаратов из группы производных нитрозомочевины – 15–24%, а препаратов на основе платины (паклитаксел) – 15–20% [5]. Необходимость изменения терапевтического алгоритма не вызвала сомнений.

Появление противоопухолевых препаратов направленного действия (таргетной терапии) при наличии в опухоли мишени, определяемой молекулярно-генетическими методами (мутации в гене *BRAF*), и иммунологических агентов – ингибиторов контрольных точек иммунитета (анти-PD-1, анти-CTLA-4) – значительно улучшило результаты лечения метастатической меланомы (ММ). Эффективность терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета связана с тем, что биологическая особенность меланомы – наличие высокой мутационной нагрузки [6].

Первый современный иммунотерапевтический препарат ипилимумаб, который является моноклональным антителом, способным связывать и подавлять активность белка CTLA-4, позволил значительно улучшить результаты лечения больных с ММ. Первоначально этот препарат продемонстрировал эффективность в лечении ММ у пациентов с прогрессированием заболевания после проведения стандартной химиотерапии 1-й линии.

Комбинация 2 иммуноонкологических препаратов с различным механизмом действия изучена в исследовании CheckMate 067, основной целью которого явилось сравнение эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба и монорежима ниволумаба или ипилимумаба у пациентов, ранее не получавших лечения [7, 8]. В исследование включены 1296 пациентов, из них рандомизированы в лечебные группы (в соотношении 1:1:1) 945 больных. Медиана наблюдения за пациентами составила 5 лет. Обновленные результаты подтвердили преимущество ниволумаб-содержащих режимов перед монотерапией ипилимумабом [7, 9]. В группе ниволумаба пятилетняя ОВ составила 44%, а медиана ОВ –

Таблица 1. Иммунологические препараты – анти-PD-1, одобренные FDA в мире/России
Table 1. Immunologic drugs – FDA/Russia-approved anti-PD-1 inhibitors

| Препарат | Производитель | Дата одобрения FDA в мире/России | Показания |
|---------------|--|----------------------------------|-----------------------|
| Ниволумаб | Bristol-Myers Squibb (Princeton, New Jersey) | Март 2015 г./ май 2016 г. | Неоперабельная или ММ |
| Пембролизумаб | Merck (Kenilworth, New Jersey) | Октябрь 2015 г./2018 г. | Неоперабельная или ММ |
| Пролголимаб | «БИОКАД» | 2020 г. | Неоперабельная или ММ |

Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 2. Characteristics of the study patients

| Параметр | Число пациентов | |
|---|-----------------|-----|
| | абс. | % |
| Всего больных | 11 | 100 |
| Меланома кожи | 9 | 82 |
| Меланома слизистых | 2 | 18 |
| Пол: | | |
| мужской | 3 | 27 |
| женский | 8 | 73 |
| Средний возраст, лет | 69,8 | |
| Возрастной диапазон, лет | 52–88 | |
| Мутация <i>BRAF</i> : | | |
| есть | 3 | 27 |
| нет | 7 | 64 |
| не определялась | 1 | 9 |
| Оценка по ECOG: | | |
| 0 | 2 | 18 |
| 1 | 6 | 55 |
| 2 | 3 | 27 |
| Уровень лактатдегидрогеназы на момент начала лечения: | | |
| ≤ верхней границы нормы | 8 | 73 |
| > верхней границы нормы | 2 | 27 |
| Примечание. ECOG – The Eastern Cooperative Oncology. | | |

36,9 мес. В группе комбинированной иммунотерапии объективный ответ зарегистрирован у 58% пациентов, тогда как в группе ниволумаба и ипилимумаба – у 45 и 19% пациентов соответственно. Ниволумаб-содержащие режимы позволили каждому 5-му больному достичь полного ответа. В то же время в группе ипилимумаба полный ответ был зарегистрирован только у 6% пациентов. Внедрение в практику ингибиторов PD-1, CTLA-4 привело к позитивному влиянию на показатель общей продолжительности жизни пациентов и преодолению в 30–60% случаев 5-летнего рубежа после развития метастатической формы заболевания по сравнению с традиционной химиотерапией [10].

PD-1 – это белковый рецептор – контрольная точка иммунного ответа, который ограничивает активность Т-лимфоцитов. Опухолевые клетки могут использовать сигнальный путь PD-1 для ингибирования Т-клеточного иммунного ответа.

В настоящее время в мире зарегистрировано несколько анти-PD-1 (табл. 1). Одним из них является пембролизумаб – гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина 4 – IgG4 – к молекуле PD-1, который продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших лечения по поводу ММ, так и у пациентов, ранее получавших такую терапию.

Кроме того, в декабре 2016 г. в России зарегистрирован иммуноонкологический препарат ниволумаб для лечения неоперабельной или ММ у взрослых пациентов в качестве терапии в 1-й и последующих линий вне зависимости от наличия мутации *BRAF* V600 (и других мутаций). Ниволумаб является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором програм-

мируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2), потенцируя иммунный ответ посредством блокады связывания PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2.

Препарат пролголимаб. В 2020 г. в Российской Федерации для терапии неоперабельной или ММ зарегистрирован еще один препарат – пролголимаб (производитель «БИОКАД»)¹. Это человеческое моноклональное антитело, специфически связывающее рецептор программируемой клеточной смерти PD-1 и блокирующее его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2. Пролголимаб – иммуноглобулин изотипа IgG1, гибрид лямбда-каппа с молекулярной массой примерно 149 кДа. Fc-фрагмент пролголимаба модифицирован с целью предотвращения цитотоксического действия на клетки-мишени, экспрессирующие PD-1.

Пролголимаб является высокоаффинным антителом к PD-1-рецептору, при ингибировании которого осуществляется двойная блокада сигнального пути PD-L1 и PD-L2 на опухолевых или иммунных клетках. В результате связывания рецептора PD-1 с его лигандами пролголимаб реактивирует опухоль-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет [11, 12].

Фармакокинетику пролголимаба изучали в клиническом исследовании MIRACULUM у пациентов с неоперабельной или ММ, получавших препарат в дозировках 1 мг/кг каждые 2 нед или 3 мг/кг каждые 3 нед. В исследовании приняли участие 126 пациентов старше 18 лет из России и Беларуси. Первичная конечная точка достигнута в обоих режимах дозирования пролголимаба. Медиана наблюдения составила 39,6 мес [95% доверительный интервал (ДИ) 38,9–41,5]; 3-летняя ОВ пациентов с ММ, получавших пролголимаб в дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 нед, составила 43,1%, медиана ОВ составила 26,1 мес (95% ДИ 18,3 – не достигнута). У пациентов с ММ кожи, получавших пролголимаб в терапии 1-й линии, 3-летняя ОВ составила 55%, медиана ОВ не была достигнута (95% ДИ 23,2 – НД).

Данные подгруппового анализа показали, что при наличии в опухоли мутации в гене *BRAF* результаты оказались хуже: 3-летняя ОВ составила 46,7% по сравнению с 69,6%, медиана ОВ составила 14,7 мес, а при отсутствии мутации не была достигнута (95% ДИ 7,0 – НД). Эффективность препарата выше при отсутствии метастатического поражения центральной нервной системы: 3-летняя ОВ составила 60,2% по сравнению с 40%, а медиана ОВ не была достигнута по сравнению с 19,6 мес (95% ДИ 27,6 – НД) [11, 13].

Пролголимаб показал значительную противоопухолевую активность и управляемый профиль безопасности у пациентов с ММ. Режим дозирования 1 мг/кг 1 раз в 2 нед рекомендован к клиническому применению по результатам исследования MIRACULUM [11, 13].

Отечественный опыт применения пролголимаба еще небольшой и продолжается накапливаться в разных онкологических учреждениях нашей страны. Мы представляем свой небольшой опыт, предварительный анализ результатов которого послужит дополнением к пониманию возможностей использования пролголимаба в разных клинических ситуациях при ММ.

Собственный опыт

С мая 2021 г. по март 2022 г. в ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» по поводу диссеминированной меланомы получали лекарственное лечение пролголимабом в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед 11 пациентов: 3 (27%) мужчин и 8 (73%) женщин. Средний возраст пациентов – 69,8 (52–88) года (табл. 2).

Необходимо подчеркнуть, что препарат использовался преимущественно у пациентов с коморбидностью (наличие таких сопутствующих заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, трофическая язва стопы, нефросклероз, хроническая почечная недостаточность, гепатит С).

Локализация первичной опухоли на коже была у 9 пациентов (81,8%); у 2 других первичная опухоль локализовалась в слизистых оболочках. Клиническая картина отягощена наличием метастазов в головной мозг у 2 (18,1%) пациентов. При молекулярно-генетическом исследовании у 3 (27%) пациентов выявлена мутация V600E в *BRAF*.

Общее состояние по шкале оценки общего состояния онкологического больного ECOG (The Eastern Cooperative Oncology) было в пределах 0–2 во всех наблюдениях: ECOG-0 – 2 пациента, ECOG-1 – 6, ECOG-2 – 3 пациента. Уровень лактатдегидрогеназы повышен у 5 (45,5%) пациентов.

Клиническая эффективность определялась на основании критериев оценки для солидных опухолей RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Медиана числа проведенных курсов иммунотерапии составила 11,5 (4–19).

Частичная ремиссия зарегистрирована в 1 (9,09%) случае. Выявленная положительная динамика отмечена после 8 курсов терапии (по семейным обстоятельствам пациентка вынуждена была прервать лечение; дальнейшая судьба пациентки не известна).

Стойкая стабилизация стала результатом использования пролголимаба у 5 (45,5%) больных. В настоящее время 4 (36,2%) пациента продолжают иммунотерапию пролголимабом на фоне стойкой стабилизации; медиана полученных курсов составляет 14,25 (6–19).

Прогрессирование процесса фиксировано у 6 (54,5%) пациентов, и развивалось оно в различные сроки терапии: отрицательная динамика констатирована после 4 курсов у 2 (18,1%) пациентов, после 6 курсов – также у 2 (18,1%) и после 12 введений – тоже у 2 (18,1%) больных.

Медиана наблюдения составила 11 мес. Медиана ОВ равна 37,5 мес (7–68 мес).

Несмотря на многочисленные сопутствующие заболевания, при иммунотерапии пролголимабом не наблюдалось обострения хронических процессов, что позволило соблюдать сроки введения иммунотерапевтического препарата.

Гипотиреоз (тиреотропный гормон – 100 мкМЕ/мл) как иммуноопосредованное нежелательное явление возник только у 1 (9,0%) пациентки, в связи с чем проведение очередного курса иммунотерапии отложено на 2 нед однократно.

Заключение

В настоящее время стандарт терапии метастатической меланомы существенно изменен за счет применения нового класса иммуноонкологических препаратов. Внедрение в рутинную практику ингибиторов иммунных контрольных точек позитивно изменило алгоритмы лечения ММ. Иммунотерапия стала новым стандартом лечения, что привело к значительному увеличению общей продолжительности жизни пациентов и преодолению в 1/3 случаев 5-летнего рубежа после развития метастатической формы заболевания. Несмотря на имеющийся оптимистичный взгляд на место иммунотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек на разных этапах развития болезни, изучение данных литературы позволяет считать очевидной необходимость достижения максимального результата в терапии 1-й линии.

Наш собственный небольшой опыт использования пролголимаба при ММ (преимущественно в терапии 1-й линии) позволяет сделать некоторые предварительные выводы:

- пролголимаб – перспективный отечественный противоопухолевый агент из группы ингибиторов контрольных точек иммунитета;
- при применении препарата удается достичь контроля над заболеванием в виде развития стойкой стабилизации процесса;
- целесообразно длительное использование препарата;

¹Общая характеристика лекарственного препарата пролголимаб. РУ 11196/22 от 07.12.2022.

- препарат обладает хорошей переносимостью и может быть применен у пациентов с выраженной коморбидностью;
- необходимо изучение возможностей препарата на большем числе наблюдений для определения истинной эффективности и оптимальных показаний к его использованию.

Более детальный анализ применения пролголимаба при ММ будет освещен нами в следующих публикациях.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ факти-

ческих данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

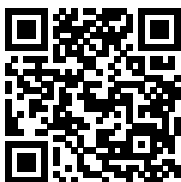
Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ali Z, Yousaf N, Larkin J. Melanoma epidemiology, biology and prognosis. *EJC Suppl.* 2013;11(2):81-91. DOI:10.1016/j.ejcsup.2013.07.012
2. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы. *Злокачественные опухоли.* 2017;3:62-9 [Kharkevich GY, Demidov LV. Efficacy of nivolumab in advanced melanoma. *Malignant Tumours.* 2017;3:62-9 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-3-62-69
3. The Global Cancer Observatory. December, 2020. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>. Accessed: 05.08.2023.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2018 godu. Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, GV Petrovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019 (in Russian)].
5. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная Онкология.* 2022;24(4):413-25 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkova KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035
6. Румянцев А.Г., Тюляндин С.А. Эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология = Practical Oncology.* 2016;17(2):74-89 [Rumyantsev AA, Tjulandin SA. Efficacy of immune checkpoints inhibitors in the treatment of solid tumors. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology.* 2016;17(2):74-89 (in Russian)].
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
8. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): the Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *J Clin Oncol.* 2017; 35(15 suppl):9508. DOI:10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9508
9. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30. DOI:10.1056/NEJMoa1412082
10. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):943-55. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30126-7
11. Строяковский Д.Л. Клиническое исследование MIRACULUM: результаты эффективности пролголимаба при метастатической меланоме на протяжении 3 лет наблюдения. Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи». 2021 [Stroiakovskii D.L. Klinicheskoe issledovanie MIRACULUM: rezul'taty effektivnosti prolgolimaba pri metastaticheskoi melanome na protiazhenii 3 let nabliudenii. Peterburgskii mezhdunarodnyi onkologicheskii forum «Belye nochi». 2021 (in Russian)].
12. Tjulandin SA, Fedyanin M, Demidov LV, 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:xi44. DOI:10.1093/annonc/mdz451.027
13. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding nonresectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.10.2023



OMNIDOCTOR.RU