

Многоцентровое рандомизированное исследование эффективности и безопасности неoadьювантной терапии препаратом VCD-217 (нурулимаб и пролголимаб) в сравнении со стандартной адьювантной терапией пембролизумабом у пациентов с резектабельной меланомой кожи III-IV стадии

Критерии включения в клиническое исследование.

Для участия в данном исследовании субъекты должны соответствовать всем критериям включения:

1. Предоставление письменного информированного согласия и способность участника исследования выполнять требования протокола клинического исследования;
2. Возраст ≥ 18 лет на момент подписания формы информированного согласия;
3. Гистологически или цитологически верифицированная (имеются документально подтвержденные результаты соответствующих исследований) резектабельная III стадия или резектабельная олигометастатическая IV стадия (M1a) меланомы кожи;
4. Не менее одного клинически определяемого лимфоузла, доступного для проведения биопсии, и не более одного резектабельного мягкотканного метастаза. К клинически определяемым лимфоузлам относятся:
 - Пальпируемые лимфоузлы с патоморфологически подтвержденной меланомой
 - Непальпируемые, но увеличенные (≥ 15 мм в наименьшем диаметре, RECIST 1.1) лимфоузлы с патоморфологически подтвержденной меланомой
5. Согласие субъекта на проведение биопсии;
6. Согласие на выполнение исследования PD-L1 статуса и статуса мутации BRAF V600 в центральной лаборатории;
7. Балл по шкале ECOG 0-1;
8. Ожидаемая продолжительность жизни не менее 5 лет;
9. Согласие субъекта с сохраненным детородным потенциалом в течение всего периода исследования использовать надежные методы контрацепции, начиная с момента подписания формы информированного согласия и до 24 недель после получения.

Критерии невключения в клиническое исследование.

Субъекты не допускаются к участию в исследовании в случае соответствия любому из следующих критериев:

1. Меланома глаза;
2. Меланома слизистых оболочек;
3. Невозможность проведения радикальной резекции опухоли и/или пораженных лимфоузлов;
4. Присутствие только мягкотканых метастазов без подтвержденного вовлечения лимфоузлов;
5. Предшествующая терапия «чекпойнт»-ингибиторами (напр. анти-CTLA-4 и/или анти PD-1/PD-L1/PD-L2 препаратами);
6. Предшествующая терапия ингибиторами протеинкиназы BRAF и MEK;
7. Предшествующая радиотерапия;
8. Невозможность определить PD-L1 статус и/или BRAF-статус;
9. Субъекты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, с угрожающими жизни остро развивающимися осложнениями основного заболевания на момент подписания формы

информированного согласия;

10. Продолжающиеся на момент скринингового обследования сопутствующие заболевания, которые повышают риск развития у больного нежелательных явлений в ходе оперативного вмешательства и/или применения исследуемой терапии:

- стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса,
- нестабильная стенокардия или наличие в анамнезе инфаркта миокарда, перенесенного менее чем за 6 месяцев до момента подписания формы информированного согласия;
- сердечная недостаточность средней и тяжелой степени (классы III и IV по Нью-Йоркской классификации NYHA);
- неконтролируемая гипертензия (САД > 150 мм рт. ст. или ДАД > 90 мм рт. ст.)¹ ;
- атопическая бронхиальная астма², отёк Квинке в анамнезе;
- дыхательная недостаточность (среднетяжелой и тяжелой степени), хроническая обструктивная болезнь легких 3 или 4 степени тяжести;
- любые другие сопутствующие заболевания (включая, но не ограничиваясь метаболическими, гематологическими, почечными, печёночными, лёгочными, неврологическими, эндокринными, сердечными, инфекционными, желудочно-кишечными), которые создают неприемлемый риск для субъекта при оперативном вмешательстве и/или применении исследуемой терапии;

11. Системные аутоиммунные заболевания, в том числе предполагаемые (включая, но не ограничиваясь: СКВ, болезнью Крона, НЯК, системной склеродермией, воспалительной миопатией, смешанные формы заболеваний соединительной ткани, перекрестный синдром и др.)³ ;

12. Интерстициальные заболевания легких или пневмонит, требовавшие системного применения ГКС в анамнезе;

13. Необходимость проведения терапии глюкокортикостероидами⁴ (в дозах эквивалентных ≥ 10 мг/сут. преднизолона) и любыми другими препаратами, обладающими иммуносупрессивным воздействием в течение 6 месяцев до рандомизации;

14. Применение иммуностимуляторов, моноклональных антител и/или колониестимулирующих факторов менее чем за 4 недели до рандомизации в рамках исследования;

15. Уровень ЛДГ $> 1,25 \times$ ВГН

16. Гематологические нарушения⁵ :

- нейтрофилы $< 1,5 \times 10^9$ /л,
- тромбоциты $< 100 \times 10^9$ /л,
- гемоглобин < 90 г/л;

17. Нарушение функции почек: креатинин $\geq 1,5 \times$ ВГН;

18. Нарушение функции печени⁶:

- Общий билирубин $\geq 1,3 \times$ ВГН (за исключением субъектов с синдромом Жильбера, у которых значения общего билирубина не должны превышать 50 мкмоль/л),
- ЩФ, АСТ или АЛТ $\geq 1,5 \times$ ВГН;

19. Проведение какого-либо хирургического лечения⁷ менее чем за 28 дней до рандомизации в рамках исследования;

20. Наличие онкологической патологии в анамнезе, за исключением радикально пролеченной с длительностью ремиссии более 5 лет до рандомизации в рамках исследования⁸;
21. Состояния, ограничивающие способность субъекта выполнять требования протокола (по мнению исследователя⁹);
22. Участие в других клинических исследованиях менее чем за 30 дней до рандомизации и во время участия в текущем клиническом исследовании¹⁰
23. Острые инфекционные заболевания или активация хронических инфекционных заболеваний или применение системной антибактериальной терапии менее чем за 28 дней до рандомизации;
24. Активный гепатит В, активный гепатит С (подтвержденные ПЦР), ВИЧ-инфекция в т.ч. в анамнезе;
25. Невозможность внутривенного введения исследуемого препарата;
26. Невозможность проведения внутривенного контрастирования (в том числе и по причине гиперчувствительности к контрастным веществам);
27. Гиперчувствительность к любому из компонентов препаратов BCD-217, пролголимаб или пембролизумаб;
28. Наличие гиперчувствительности к препаратам моноклональных антител в анамнезе;
29. Беременность или кормление грудью.

¹ Под неконтролируемой артериальной гипертензией следует понимать все случаи артериальной гипертензии, при которых достижение целевого артериального давления не удается добиться при применении комбинации антигипертензивных препаратов.

² Включая смешанные формы бронхиальной астмы с атопическим компонентом.

³ Витилиго, псориаз, не требующие системной терапии, а также сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз, требующие только заместительной гормональной терапии, не являются критерием невключения.

⁴ За исключением топических и ингаляционных глюкокортикостероидов, при условии отсутствия аутоиммунной патологии.

⁵ Критерий считается положительным при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков.

⁶ Критерий считается положительным при наличии хотя бы одного из перечисленных признаков.

⁷ За исключением малых хирургических вмешательств.

⁸ Допускается участие субъектов с радикально удаленными карциномой шейки матки *in situ* и базальноклеточной/плоскоклеточной карциномой кожи, поверхностным раком мочевого пузыря, у которых длительность ремиссии составляет менее 5 лет.

⁹ Религиозные или личные убеждения субъекта, которые могут потенциально ограничивать стандартные методы терапии в рамках исследования (например, отказ от гемотрансфузий), следует рассматривать как состояния, ограничивающие способность субъекта выполнять требования Протокола.

¹⁰ В рамках данного исследования разрешен рескрининг субъектов. Параллельное участие в других клинических исследованиях разрешено в периоде наблюдения данного исследования