

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Орлова Кристина Вячеславовна

**МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ:
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ
НА ОСНОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Демидов Лев Вадимович

Москва – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Метастатическая меланома кожи: эпидемиология, этиологические и патогенетические особенности заболевания	16
1.2 Клинические и морфологические факторы прогноза у пациентов с метастатической меланомой.....	20
1.3 Распространенность мутаций в гене <i>BRAF</i> и других молекулярно-генетических изменений.....	30
1.4 Лекарственная терапия первой и последующих линий при метастатической и/или неоперабельной меланоме на основании результатов рандомизированных исследований	30
1.5 Прогностические факторы, ассоциированные с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью при использовании современных вариантов лекарственной терапии	66
1.6 Клиническая эффективность противоопухолевого лечения в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи в рутинной клинической практике.....	75
1.7 Роль циркулирующей опухолевой ДНК для оценки распространенности болезни и эффективности проводимой терапии при меланоме	81
1.8 Фармакоэкономическая эффективность различных режимов лекарственной терапии при метастатической меланоме	89
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	101
ГЛАВА 3. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ	103
3.1 Материалы и методы	104
3.2 Оценка доступности определения ключевой драйверной мутации (<i>BRAF</i>) и других параметров у пациентов с меланомой в регионах Российской Федерации на основании данных опроса	111
3.3 Исследование частоты встречаемости различных молекулярно-генетических вариантов меланомы в популяции пациентов, получающих иммунотерапию анти-PD1 в Российской Федерации.....	112
3.4 Распространенность различных подтипов мутации в гене <i>BRAF</i> у пациентов с метастатической меланомой кожи и без ВПО в Российской Федерации.....	116
3.5 Резюме	117

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	119
4.1 Материалы и методы сетевого метаанализа.....	119
4.2 Сетевой метаанализ.....	123
4.3 Резюме.....	130
ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	131
5.1 Многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и переносимости таргетной терапии в рутинной клинической практике в Российской Федерации (ADMIRE) ...	132
5.1.1 Материалы и методы	133
5.1.2 Эффективность и переносимость таргетной терапии в рутинной клинической практике	139
5.1.3 Оценка эффективности повторного назначения таргетной терапии при метастатической меланоме с мутацией в гене <i>BRAF</i>	152
5.1.4 Оценка прогностических факторов, ассоциированных с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования при использовании таргетной терапии	155
5.1.5 Анализ параметров безопасности (переносимость терапии в рутинной практике)	168
5.1.6 Резюме	170
5.2 Многоцентровое проспективное исследование оценки эффективности и переносимости оригинального анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаба в рутинной практике в Российской Федерации (FOrteca Real Practice Assessment, FORA)	171
5.2.1 Материалы и методы	171
5.2.2 Эффективность и переносимость иммунотерапии анти-PD1 в рутинной практике	180
5.2.3 Влияние прогностических факторов на эффективность терапии пролголимабом.....	191
5.2.4 Анализ параметров безопасности (переносимость терапии в рутинной практике)	193
5.2.5 Резюме	195
5.3 Сравнение таргетной терапии (ИПК BRAF и MEK) и анти-PD1 иммунотерапии первой линии в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене <i>BRAF</i> в рутинной клинической практике на основании популяции пациентов из проведенных исследований	196
5.3.1 Материалы и методы	196
5.3.2 Сравнение выживаемости пациентов при проведении первой линии терапии в рутинной клинической практике	204

5.3.3 Результаты анализа факторов популяции пациентов из реальной клинической практики первой линии терапии (FORA и ADMIRE).....	209
5.3.4 Резюме	215
5.4 Поисковое исследование роли цоДНК при метастатической меланоме	216
5.4.1 Материалы и методы	217
5.4.2 Оценка качественного и количественного анализа вкДНК и цоДНК у пациентов с метастатической меланомой	220
5.4.3 Резюме	223
ГЛАВА 6. АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ	226
6.1 Материалы и методы	226
6.2 Клинико-экономическая оценка лекарственной терапии метастатической меланомы	234
6.3 Резюме	242
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	243
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	253
ВЫВОДЫ	255
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	257
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	258
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	261

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Меланома кожи занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и шестое место среди женщин, составляя структурно 7% (60 190 новых случаев) и 4% (40 160 случаев) в 2020 г. соответственно, по данным Национального института рака США и базы данных по оценке выживаемости, эпидемиологии и конечным результатам (SEER) [280]. При этом предполагаемый прогноз заболеваемости и смертности от рака в США до 2040 г. свидетельствует о том, что меланома кожи займет первое место в структуре заболеваемости среди мужчин с числом новых случаев, которое увеличится с 60 тыс. в 2020 г. до 127 тыс. в 2040 г., и четвертое место среди женщин – с 40 тыс. до 92 тыс. новых случаев соответственно, уступая лишь раку молочной железы, раку легкого и раку тела матки [133]. Перечисленное определяет необходимость улучшения эффективности лечения данной популяции пациентов.

Достижения последних лет в области лекарственной терапии меланомы позволили значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. И если раньше данное заболевание считалось неизлечимым с медианой общей выживаемости (ОВ) при метастатической форме не более 6–9 мес. и показателями 5-летней общей выживаемости, не превышающей 10%, то на сегодня благодаря успехам лекарственной терапии удастся достичь 5-летней общей выживаемости на уровне 30% при использовании таргетной терапии и на уровне 50% при использовании комбинированной иммунотерапии.

Предпосылкой к использованию таргетной терапии при метастатической меланоме кожи стало открытие роли мутации в гене *BRAF*. Исследователи из Института по изучению генома Sanger Institute (Великобритания) в 2002 г. обнаружили, что приблизительно в 40–60% образцов меланомы кожи присутствуют мутации гена, кодирующего протеинкиназу *BRAF*. Наиболее частой мутацией в гене *BRAF* при меланоме кожи (около 90%) является мутация V600E – замена аминокислоты валин на глутамин в 600-м кодоне. Помимо мутации V600E в гене *BRAF*, встречаются и другие (V600K, V600R, V600D). Активация MAPK-пути вызывает неконтролируемую пролиферацию клетки и блокаду апоптоза. Помимо мутаций в гене *BRAF*, при меланоме кожи могут встречаться мутации в гене *NRAS* и *C-KIT*. Благодаря развитию молекулярной биологии, сегодня существуют препараты, воздействующие на мишени в опухолевых клетках и увеличивающие продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой кожи. Использование иммунотерапии при лечении пациентов с метастатической меланомой возможно вне зависимости от наличия/отсутствия мутаций в опухоли. Данная

группа препаратов – ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) (анти-PD1/PDL1 и анти-CTLA4 или их комбинация) – способна значимо продлить жизнь пациентам, однако до сих пор мы не имеем убедительных биомаркеров, предсказывающих потенциальную чувствительность к данному варианту лекарственной терапии. В Российской Федерации был разработан первый оригинальный иммуноонкологический препарат – анти-PD1 *IgG1* (отличающийся от других анти-PD1 ингибиторов по своей структуре) ингибитор – пролголимаб. В связи с перспективным механизмом действия и эффективностью данной группы препаратов в лечении пациентов с меланомой представляет интерес и практическую значимость изучение эффективности и безопасности его применения среди пациентов с распространенными формами меланомы в Российской Федерации. Вопрос выбора первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF* до сих пор не решен в отношении сравнения комбинированной таргетной терапии и монотерапии анти-PD1 в качестве терапии первой линии. Представляется важным сравнение эффективности в реальной клинической практике данных подходов к лечению с целью пополнения доказательной базы в отношении последовательности выбора терапии у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF*.

За последние 10 лет было опубликовано несколько основных регистрационных исследований эффективности различных режимов лекарственной терапии (комбинированная таргетная терапия и монотерапия анти-BRAF, комбинированная иммунотерапия, монотерапия анти-PD1, комбинация таргетной терапии (анти-BRAF) и иммунотерапии (анти-PD1/PDL1)) у пациентов с метастатической меланомой, однако не было проведено сравнения всех существующих опций лечения между собой для пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* путем проведения метаанализа, позволяющего научно обоснованно делать выбор в пользу того или иного варианта лекарственной терапии.

К сожалению, в ряде случаев отмечается дальнейшее прогрессирование заболевания как при проведении таргетной (анти-BRAF) терапии за счет преимущественно приобретенной резистентности при ранее достигнутом ответе на терапию, так и при проведении иммунотерапии. И у специалистов практического здравоохранения возникает вопрос: какой вариант лекарственной терапии предложить пациенту и можно ли вернуться к тому варианту лекарственной терапии, который был ранее эффективен, и на какой результат мы можем рассчитывать. На сегодняшний день данные о возврате к тому или иному варианту лекарственной терапии ограничены описанием серии клинических наблюдений, которые демонстрируют ограниченную эффективность при повторном назначении. Представляется интересным и важным с практической точки зрения проведение оценки эффективности возврата к таргетной терапии.

Вопрос о выборе оптимального варианта и последовательности назначения таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой крайне актуален, особенно в условиях высокой цены новых препаратов. Следовательно, необходимо изучить и фармакоэкономические аспекты выбора той или иной последовательности режимов лечения больных.

Сегодня клиническая значимость проведения молекулярно-генетического исследования при меланоме кожи не вызывает сомнений. Существующие данные демонстрируют различную частоту встречаемости в зависимости от географического региона: по данным систематического обзора LD Gutiérrez-Castañeda, мутация гена *BRAF* встречалась намного чаще в Бразилии, Австралии, Италии, США и Швеции [167]. Проведение анализа распространенности и частоты определения основных молекулярно-генетических изменений при меланоме в Российской Федерации является важной задачей, влияющей на последующее лечение и прогноз жизни.

Определение опухолевых дериватов первичной опухоли и метастазов (ЦОК, цоДНК, цоРНК, протеома, экзосома) в крови получило название «жидкостной биопсии». В настоящее время в мире в онкологии проводится большое количество исследований по жидкостной биопсии при различных злокачественных новообразованиях, результаты которых подчеркивают практическую значимость внедрения методов выявления циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов, в том числе с меланомой, как в отношении оценки молекулярно-генетического подтипа, так и в отношении оценки прогноза и подбора лекарственной терапии. Преимуществами данного метода является анализ цоДНК на основе образцов крови, что менее инвазивно по сравнению с биопсией опухоли и забор крови может производиться многократно; быстрое получение данных и оценка в динамике (благодаря возможности многократных заборов). Публикации в мире демонстрируют различные подходы и методологию анализа цоДНК, изучение ее роли в прогнозе заболевания и эффективности лечения. Публикаций, посвященных изучению цоДНК при меланоме в Российской Федерации, практически нет. В настоящее время в мире не существует стандартизированного подхода и широкодоступного теста, который легко реализовать в реальной клинической и лабораторной практике, что делает крайне актуальным дальнейшее изучение как методологии определения цоДНК, так и ее роли у пациентов с метастатической меланомой в Российской Федерации. Определение чувствительности и прогностических свойств циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациента при меланоме кожи является актуальной клинической задачей.

Таким образом, решение описанных выше задач позволит оптимизировать подход к выбору терапии у пациентов с метастатической меланомой и улучшить результаты лечения этой категории пациентов.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных метастатической меланомой за счет индивидуализации лечебных подходов.

Задачи исследования

1. Оценка частоты проведения молекулярно-генетического исследования и встречаемости молекулярно-генетических подтипов меланомы в Российской Федерации на основании анализа включенных в работу пациентов.
2. Сравнение эффективности первой линии лекарственной терапии при метастатической меланоме кожи с мутацией в гене *BRAF* на основании сетевого метаанализа рандомизированных клинических исследований.
3. Оценка эффективности и переносимости таргетной терапии (ИПК BRAF +/- МЕК), включая пациентов с повторным назначением таргетной терапии у больных метастатической меланомой в рутинной клинической практике в Российской Федерации.
4. Оценка эффективности и переносимости иммунотерапии анти-PD1 (прелголимаб) в рутинной клинической практике в Российской Федерации.
5. Сравнение таргетной терапии и анти-PD1 иммунотерапии первой линии в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в рутинной клинической практике в Российской Федерации на основании проведенных исследований.
6. Разработка алгоритма выбора первой линии терапии при метастатической меланоме на основании проведенных исследований.
7. Оценка применимости в реальной практике тест-системы для качественного и количественного определения циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с метастатической меланомой до и во время проведения лекарственной терапии.
8. Клинико-экономическая оценка лекарственной терапии метастатической меланомы.

Научная новизна

Впервые на значительном объеме материала проведена оценка частоты встречаемости различных молекулярно-генетических подтипов меланомы в Российской Федерации, показана частота определения ключевых факторов прогноза в лечении пациентов с метастатической меланомой.

Проведен систематический обзор и сетевой метаанализ исследований первой линии терапии метастатической меланомы, что дополнило доказательную базу в отношении выбора лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*.

На большом клиническом материале впервые в Российской Федерации проведен анализ эффективности и безопасности нового оригинального анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаб, разработанного в Российской Федерации, по данным многоцентрового проспективного исследования рутинной практики применения пролголимаба на территории Российской Федерации, начиная с 2020 года (официальная регистрация для использования данного препарата). Также проведен анализ эффективности таргетной терапии и в целом оценка лечебных подходов на основании результатов многоцентрового исследования рутинной практики для пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* на территории Российской Федерации. Проведено не прямое сравнение и фармакоэкономический анализ последовательностей терапии (пролголимаб – таргетная терапия и наоборот), что дополнило доказательную базу в выборе лекарственной терапии первой линии и дальнейшей последовательности.

Впервые валидирована тест-система для определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови у пациентов с меланомой, что позволяет прогнозировать течение заболевания, а также подбирать терапию на основании полученных данных по молекулярно-генетическому подтипу меланомы, что особенно важно для пациентов в отсутствии опухолевого материала для проведения молекулярно-генетического исследования. Впервые проведено исследование лечебных подходов и доступности лекарственной терапии при меланоме в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Данная работа позволила выстроить алгоритм лечения больных метастатической меланомой с учетом молекулярно-генетических изменений и клинико-биологических факторов, а также определила ряд вопросов, которые предстоит решить в будущих исследованиях и при работе лабораторных служб.

Теоретическая и практическая значимость работы

По данным работы определена распространенность молекулярно-генетических характеристик метастатической меланомы в реальной клинической практике в Российской Федерации. Показано, что чаще всего выявляется мутация в гене *BRAF* с наибольшей распространенностью подтипа V600E. А также выявлена частота назначения анализа мутации в гене *BRAF* V600 без спецификации подтипа, что в дальнейшем при разработке клинических рекомендаций и при работе с регионами будет улучшено. Рекомендовано внедрять в рутинную

практику тесты, позволяющие различать подтипы мутаций V600 между собой, что напрямую связано с предполагаемыми результатами лечения. Эффективность таргетной терапии при подтипе V600E выше, чем при других более редких подтипах (V600K, D, R и др.).

По данным собственных результатов продемонстрирована важность назначения терапии в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а также очередность выбора терапии с преимуществом назначения в качестве терапии первой линии – иммунотерапии. Охарактеризована группа пациентов, которым назначается таргетная терапия: пациенты более молодого возраста, часто с наличием метастатического поражения головного мозга и других неблагоприятных факторов. Показана высокая непосредственная эффективность при назначении таргетной терапии во второй и последующих линиях лечения, а также продемонстрировано негативное влияние мужского пола, количества органов с метастазами на прогноз при проведении таргетной терапии.

Впервые на значительном объеме материала продемонстрирована эффективность и переносимость иммунотерапии препаратом пролголимаб для лечения метастатической меланомы независимо от линии терапии и факторов прогноза. Наибольшая эффективность показана для пациентов с меланомой кожи и без выявленного первичного очага. Клинико-экономический анализ и исследование позволяют рекомендовать использовать пролголимаб в рутинной практике при лечении пациентов с метастатической меланомой. Подтверждена его эффективность при проведении третьей и более линии терапии, что имеет важное практическое значение.

Показано превосходство пролголимаба и ИПК BRAF + MEK над монотерапией ИПК BRAF по данным непрямого сравнения проведенных исследований в реальной клинической практике, а также преимущество анти-PD1 (пролголимаба) по сравнению с ИПК BRAF + MEK в качестве терапии первой линии.

Подтверждена важность выявления неблагоприятных прогностических факторов как при назначении таргетной терапии, так и при назначении иммунотерапии: уровня ЛДГ, статуса по шкале *ECOG*, локализации метастазов и количества органов с метастазами.

Данные проведенного сетевого метаанализа показали преимущество назначения иммунотерапии анти-PD1 над комбинированной таргетной терапией в отношении общей выживаемости пациентов при сроке 2, 3 года и 5 лет. Что является важным практическим выводом данной работы. При этом комбинированная иммунотерапия ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг демонстрирует преимущество над монотерапией анти-PD1 как в отношении выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости. Роль тройных комбинаций по данным сетевого метаанализа не очевидна. Тройная комбинация (пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб) лучше, чем монотерапия анти-PD1 в отношении ВВП, но не лучше, чем

комбинация ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг. Но при этом тройная терапия не лучше, чем монотерапия анти-PD1 в отношении 3- и 5-летней общей выживаемости.

Показаны возможности и значимость определения цоДНК у пациентов с метастатической меланомой как до, так и на фоне терапии для определения прогноза течения болезни. Определение цоДНК важно, в том числе для пациентов, которым необходимо определение молекулярно-генетических характеристик меланомы, но нет доступного для биопсии очага или сохранившегося парафинизированного опухолевого материала для проведения исследования.

По результатам работы сформирован алгоритм назначения терапии пациентам с метастатической меланомой в зависимости от статуса мутации в гене *BRAF* и наличия неблагоприятных прогностических факторов. При наличии мутации в гене *BRAF* и отсутствии симптомов «висцерального криза» оптимально назначение иммунотерапии, а при наличии таковых – комбинированной таргетной терапии. При отсутствии мутации в гене *BRAF* и наличии неблагоприятных прогностических факторов рекомендовано назначение комбинированной иммунотерапии, а при отсутствии – монотерапии анти-PD1. Этот подход подтверждается проведенными исследованиями, включая фармакоэкономический анализ с использованием расчета на оригинальный отечественный анти-PD1 ингибитор и применительно к структуре здравоохранения в Российской Федерации.

Полученные результаты внедрены в клиническую и лабораторную практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России: внедрена необходимость тестировать всех пациентов на мутацию в гене *BRAF* с определением подтипа мутации в гене *BRAF*; использовать иммунотерапию в качестве первой линии терапии у пациентов без метастатического поражения головного мозга, в том числе и использовать российский препарат пролголимаб в рутинной клинической практике. В клиническую практику отделения опухолей кожи, в образовательную деятельность кафедры последипломного образования департамента профессионального образования и в клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России, внедрены результаты оценки эффективности и переносимости иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи, внедрено использование пролголимаба, а также повторное назначение таргетной терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Полученные результаты и рекомендации могут быть полезны к использованию для всех врачей, занимающихся лечением пациентов с метастатической меланомой.

Методология и методы исследования

В исследование включены данные 1083 пациентов с метастатической меланомой, которым проводилось лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и других учреждениях Российской Федерации в период с 2018 по 2022 год. В соответствии с задачами в исследование вошли 382 пациента из многоцентрового ретроспективного исследования рутинной практики в Российской Федерации (Advanced Melanoma in Russia (Experience), ADMIRE), а также 693 пациента из проспективного многоцентрового исследования оценки эффективности и переносимости оригинального анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаб по результатам рутинной практики его применения на территории Российской Федерации (FOrteca Real practice Assessment, FORA). Анализ циркулирующей опухолевой ДНК проводился у 23 пациентов с метастатической меланомой, получавших таргетную и иммунотерапию в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Основными критериями оценки эффективности лечения и анализа результатов лечения были выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, а также ответ на терапию. Медиана наблюдения составила 24 месяца для пациентов из исследования *ADMIRE* и 12 месяцев для пациентов из исследования *FORA*. Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPSS® Statistics v. 20), Stata 14, программ Microsoft® Excel® 2010, R v.4.3, для проведения сетевого метаанализа использовалась среда R v. 4.2.2, для оцифровки кривых выживаемости, для проведения сетевого метаанализа – Engauge Digitizer v. 12.1.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты нашего исследования показали, что мутация в гене *BRAF* в Российской Федерации определяется у 80–90% пациентов. Продолжительность исследования составляет в среднем 15 (3–35) дней. Наиболее часто выявляется подтип мутации *BRAF* V600E – 72%, V600K – 6,4%, V600R – 0,5%, 0,3% – V600D, 0,7% – другой подтип. А также мутации nonV600, II класса – 0,3%. Распространенность II класса мутаций обусловлена использованием в рутинной практике методик, оценивающих не весь ген *BRAF*. В 19,8% – без уточнения подтипа V600, что может влиять на потенциальную эффективность лекарственной терапии, которая определяется, в том числе, и подтипом мутации (V600E по сравнению с более редкими подтипами V600K, D, R и др.). При подтипе *BRAF* V600E 24-месячная общая выживаемость составила 43% (34,7–51,0) по сравнению с 36,8% (15,7–58,3) по сравнению с другими V600 мутациями (OR 0,57 (0,34–0,94), $p=0,0268$).

2. Проведенные исследования демонстрируют, что мутация в гене *BRAF* выявляется чаще у молодых пациентов (пациенты с мутацией в гене *BRAF* в возрасте <50 лет – 59,4%, ≥50 лет – 29,1%; $p<0,001$) и при локализации первичной опухоли на туловище по сравнению с локализацией на нижних конечностях (42,6% против 30,2%, $p=0,031$) и на верхних конечностях (42,6% против 26,2%, $p=0,021$). Данные находки можно использовать для определения тактики ведения пациента до получения результатов тестирования.

3. На основании проведенного сетевого метаанализа рандомизированных клинических исследований и собственных данных наблюдательных исследований реальной клинической практики подтверждено преимущество назначения иммунотерапии в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* без метастатического поражения головного мозга, в том числе преимущество монотерапии анти-PD1 перед комбинированной таргетной терапией ингибиторами *BRAF* и *MEK* (что является значимым результатом для практического применения) и преимущество комбинированной анти-PD1 и анти-CTLA4 терапии по сравнению с монотерапией анти-PD1.

4. Подтверждена эффективность и переносимость нового оригинального российского анти-PD1 ингибитора пролголимаб в популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике. Эффективность показана при использовании в первой и в последующих линиях лечения. На значительной популяции пациентов в рутинной клинической практике с наличием сопутствующих заболеваний (включая аутоиммунные заболевания, ревматологические, вирусные и др.) зарегистрированы низкие показатели частоты нежелательных явлений 3 степени и более, что может быть связано в том числе со структурными отличиями молекулы пролголимаба (IgG1) по сравнению с другими анти-PD1 (IgG4). Рекомендуется использовать иммунотерапию анти-PD1 пролголимабом у пациентов с метастатической меланомой кожи и без висцерального поражения органов (ВПО) в рутинной практике. Этот вывод также подтвержден в том числе проведением фармако-экономического анализа. Роль иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи и без ВПО является неоспоримой, и необходимо рассматривать ее использование во всех исследованных подгруппах пациентов, в том числе в возрасте старше 60 лет (в исследование FORA были включены пациенты до 94 лет, средний возраст $62,9\pm12,7$ лет, при этом более 50% – в возрасте старше 60 лет).

5. Проведение комбинированной таргетной терапии сопряжено с высокой непосредственной эффективностью (частотой объективных ответов), как при проведении в первой линии, так и в последующих. В отличие от иммунотерапии, которая характеризуется более низкой непосредственной эффективностью после предшествующей таргетной терапии. Это является еще одним аргументом в пользу выбора иммунотерапии в качестве терапии

первой линии при метастатической меланоме с мутацией в гене *BRAF*, которую мы рекомендуем использовать, и комбинированной таргетной терапии во второй и последующих линиях при наличии мутации в гене *BRAF*.

6. Проведена оценка возможностей определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов и показана высокая прогностическая ценность у пациентов с меланомой кожи и без ВПО с мутацией в гене *BRAF* в рамках пилотного исследования. Требуется дальнейшая валидация и проведение клинических исследований перед внедрением в рутинную практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Направление исследований: пункт 2 – «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)»; пункт 5 – «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов»; пункт 10 – «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

Объем выборки и применение современных статистических методов подтверждают достоверность данных диссертационного исследования. Работа выполнена на большой группе пациентов (n=1083) с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших лекарственное лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и других учреждениях Российской Федерации в период с 2018 г. по 2022 г.

Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM SPSS Statistics v. 20), Stata 14, программ Microsoft Excel 2010, R v.4.3.; для проведения сетевого метаанализа использовалась среда R v. 4.2.2; для оцифровки кривых выживаемости для проведения сетевого метаанализа – Engauge Digitizer v. 12.1.

Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач и обеспечивают достоверность результатов исследования. Выводы и практические рекомендации аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Достоверность представленных данных подтверждается актом проверки первичной документации от 02 сентября 2024 года.

Основные положения диссертации представлены на научных конференциях в Российской Федерации и за рубежом: в ходе ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2022 году, Российского онкологического конгресса в 2022 и 2024 гг., ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» в 2022–2024 гг., международного онкологического форума «Белые ночи» в 2024 году.

Апробация диссертации состоялась 24.09.2024 на совместной научной конференции с участием отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения, отдела общей онкологии (отделение опухолей костей, мягких тканей и опухолей кожи), отделения нейроонкологии научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова и лаборатории молекулярно-генетической диагностики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 18 публикациях, 10 из которых опубликованы в научных журналах, внесенных в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 73 таблицами и 76 рисунками. Список литературы представлен 320 источниками зарубежной и отечественной литературы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Меланома – злокачественная опухоль, происходящая из меланоцитов, прогноз при которой определяется стадией заболевания, клиническими и биологическими характеристиками (уровень ЛДГ, наличие мутации в гене *BRAF/NRAS* и др.). Понимание клинических и молекулярно-генетических характеристик опухоли позволило разрабатывать подходы к персонализированной терапии. Целью данного обзора стало освещение современного состояния знаний об основных клинических и морфологических факторах прогноза метастатической меланомы и молекулярно-генетических особенностях данного заболевания.

1.1 Метастатическая меланома кожи: эпидемиология, этиологические и патогенетические особенности заболевания

Международное агентство по изучению рака (МАИР) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в рамках проекта GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) опубликовало результаты значительного эпидемиологического исследования, которое было завершено в мае 2022 года. В 2020 году было зарегистрировано 325 000 случаев заболеваемости (174 000 мужчин и 151 000 женщин) и 57 000 смертей (32 000 мужчин и 25 000 женщин). Авторы обращают внимание на общий тренд увеличения числа новых случаев меланомы по всему миру. В разных странах и регионах мира существуют большие географические различия с самой высокой заболеваемостью среди мужчин (42 на 100 000 человеко-лет) и женщин (31 на 100 000 человеко-лет) в Австралии/Новой Зеландии, за которой следует Западная Европа (19 на 100 000 человеко-лет для мужчин и женщин), Северная Америка (18 на 100 000 человеко-лет для мужчин, 14 на 100 000 человеко-лет для женщин) и Северная Европа (17 на 100 000 человеко-лет для мужчин, 18 на 100 000 человеко-лет для женщин). Меланома по-прежнему редко встречается в большинстве стран Африки и Азии, уровень заболеваемости составляет менее 1 на 100 000 человеко-лет. Уровень смертности достиг пика в 5 случаев на 100 000 человеко-лет в Новой Зеландии. В большинстве регионов мира меланома чаще встречалась среди мужчин, чем среди женщин [162]. В Российской Федерации следует отметить более высокую заболеваемость среди женщин. В 2021 году абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов меланомы составило 11412 случаев, среди которых женщин было 6824 (60%) и мужчин – 4588 (40%) [8]. В 2022 году было зарегистрировано 11923 новых случаев меланомы в Российской Федерации, однако данных распределения по полу не представлено [9].

Меланома развивается в результате нескольких генетических изменений, при этом ультрафиолетовое излучение выступает в качестве основного мутагенного фактора риска. Знание молекулярных сигнальных путей различных типов меланомы позволяет лучше охарактеризовать их и предоставляет инструменты для разработки методов лечения, основанных на воздействии сигналов, стимулируемых этими каскадами. Последняя классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) классифицирует меланоцитарные образования на девять различных категорий в соответствии с ассоциированным кумулятивным солнечным повреждением (CSD) на кожу, которое коррелирует с молекулярными изменениями [318]. Самая обширная группа — меланомы, ассоциированные с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения, или поверхностно распространяющиеся меланомы, характеризующиеся частым наличием мутации в гене *BRAF* типа V600 [319]. Меланомы с высоким кумулятивным солнечным повреждением включают меланомы типа злокачественного лентиго и десмопластические меланомы, которые часто характеризуются высокой мутационной нагрузкой и могут содержать мутации в генах *NRAS*, *BRAF* non-V600E или *NF1* [318].

Не ассоциированные с кумулятивным солнечным повреждением меланомы включают акральные меланомы, меланомы слизистой оболочки и увеальную меланому, при которых обычно не встречается мутаций в генах *BRAF*, *NRAS* или *NF1* (трижды негативный дикий тип), но могут иметь мутации *KIT* или *SF3B1* [319]. Более подробно – в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Генетические маркеры различных типов меланомы

Связь с воздействием солнца/ солнечным повреждением	Путь	Подтип	Генетические маркеры
Меланомы, возникающие на коже, подверженной воздействию солнца	1	Меланома с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения/ поверхностно распространяющаяся меланома	Высокая частота мутаций <i>BRAF</i> p.V600
	2	Меланома с высоким уровнем кумулятивного солнечного повреждения (включая злокачественную меланому лентиго и узловую меланому с высокой степенью кумулятивного солнечного повреждения)	Преобладают взаимоисключающие мутации <i>NF1</i> , <i>NRAS</i> , другие подтипы <i>BRAF</i> (не относящиеся к p.V600E) и, возможно, <i>KIT</i>
	3	Десмопластическая меланома	Инактивирующие мутации <i>NF1</i> , мутации промотора <i>NFKB1</i> и несколько различных активирующих мутаций в пути <i>MAPK</i> (например, <i>MAP2K1</i>)

Продолжение таблицы 1.1

Меланомы, возникающие на защищенных от солнца участках кожи или без известных этиологических связей с воздействием ультрафиолетового излучения	4	Злокачественная опухоль Спитц (меланома Спитц)	Мутации в <i>HRAS</i> и слияния киназ <i>ROS1</i> , <i>NTRK1</i> , <i>NTRK3</i> , <i>ALK</i> , <i>BRAF</i> , <i>MET</i> и <i>RET</i> ; гомозиготная делеция <i>CDKN2A</i> , мутации в промоторе <i>TERT</i> и мутации/ слияния <i>MAP3K8</i> только в агрессивных или летальных вариантах
	5	Акральная меланома (включая узловую меланому кожи акральной области)	Множественные амплификации <i>CCND1</i> , <i>KIT</i> и <i>TERT</i> ; мутации <i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> и <i>KIT</i> ; слияния киназ <i>ALK</i> или <i>RET</i> в нескольких случаях
	6	Меланома слизистой оболочки	Большое количество копий и структурных вариаций; мутации <i>KIT</i> и <i>NRAS</i>
	7	Меланома, возникающая на фоне врожденного невуса	При врожденных невусах большого и гигантского размера – мутация <i>NRAS</i> ; при врожденных невусах малого и среднего размера – мутации <i>BRAF</i>
	8	Меланома, возникающая на фоне голубого невуса	Иницирующие мутации в сигнальном пути $G\alpha q$ (<i>GNAQ</i> , <i>GNA11</i> , <i>CYSLTR2</i> , <i>PLCB4</i>); моносомия 3 (связанная с потерей <i>BAP1</i>) и увеличение длинного плеча хромосомы 8 в агрессивных случаях; дополнительные вторичные абберации <i>SF3B1</i> и <i>EIF1AX</i>
	9	Увеальная меланома	Взаимоисключающие мутации в пути $G\alpha q$ (<i>GNAQ</i> , <i>GNA11</i> , <i>PLCB4</i> , <i>CYSLTR2</i>); мутации <i>BAP1</i> , <i>SF3B1</i> и <i>EIF1AX</i> при прогрессировании

В анализе Атласа генома рака большой когорты образцов меланомы использовались современные молекулярные методы и применялись биоинформационные алгоритмы, которые позволили выделить четыре различных генетических подтипа меланомы на основе активирующих мутаций генов. Этими подтипами являются: меланомы с мутацией в гене *BRAF*, которые составляют около 50% всех меланом; меланомы с мутацией *NRAS*, которые составляют около 25% меланом; *NF1* меланомы, которые составляют около 15% меланом; и меланомы тройного дикого типа, которые составляют около 10% меланом [33]. Другие частые генетические изменения включают активирующие мутации *TERT*-промотора [170, 267, 295,

296], обнаруживаемые в 30–80% меланом. Кроме того, часто альтерации касаются и различных опухолевых генов-супрессоров, включая *CDKN2A*, *PTEN*, *TP53* и *ARID2*. Сложные взаимодействия между молекулярными путями развития меланомы включают плохо изученные механизмы, которые способствуют лекарственной резистентности и снижают выживаемость пациентов, в первую очередь за счет активации путей MAPK и PI3K-AKT [204]. Изучаемыми мутациями, которые в итоге могут привести к терапевтическому эффекту при проведении таргетной терапии, являются, среди прочего, *NRAS*, *C-KIT*, *GNAQ*, *GNA11* и *SF3B1* [204].

C-KIT представляет собой тирозинкиназный рецептор, непосредственно ответственный за связывание с факторами роста и далее инициацию путей MAPK и PI3K-AKT. Мутации и амплификации гена *C-KIT* обнаруживаются в 10–15% акральных меланом, 20–30% меланом слизистой оболочки и примерно в 1% других меланом кожи [184].

Мутации *NRAS* и *BRAF* обычно являются взаимоисключающими, но было описано их сосуществование [52]. Мутации *NRAS* присутствуют примерно в 10–25% меланом кожи, причем чаще всего при узловом типе меланомы и меланомах, возникающих при высоком кумулятивном солнечном воздействии, что может быть следствием канцерогенеза, связанного с ультрафиолетовым излучением. Несколько исследований показали, что мутации *NRAS* в значительной степени связаны с худшим прогнозом у пациентов с меланомой [95, 33, 216]. В 2023 году Jaeger и соавторы опубликовали метаанализ предикторной роли мутации *NRAS* в отношении достижения объективного ответа при лечении пациентов иммунотерапией ингибиторами контрольных точек (ИКТ). Объективный ответ (частичный или полный) у пациентов с мутацией *NRAS* по сравнению с пациентами без мутации *NRAS* встречался в 1,3 раза чаще (ОШ = 1,28 (95% ДИ: 1,01–1,64)) [219].

В 2014 году были представлены результаты всероссийского молекулярно-эпидемиологического исследования меланомы. В работу включено 1035 больных с меланомой III–IV стадий, проживающих в 7 субъектах Российской Федерации. Анализ мутаций *BRAF* посредством секвенирования выявил нарушения в 627 (60,6%) опухолях; замена с.1799T>A (p.V600E) была обнаружена в 563 случаях, другие мутации – в 64 меланомах. Встречаемость мутаций *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (<50 лет: 72,9%; ≥50 лет: 57,1%; p=0,00003). 710 меланом, включенных в исследование, были расположены на неподвергающихся хроническому солнечному излучению участках кожи; именно эта разновидность характеризовалась максимальной встречаемостью мутаций *BRAF* (63,9%) [16]. При исследовании 100 пациентов Юга Российской Федерации и Северного Кавказа с меланомой кожи общая частота мутаций V600 в гене *BRAF* составила 57% [11]. И в работе Кит О.И. и соавт. изучались подтипы мутации *BRAF* у 14 пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF*. В объединенной группе мужчин и женщин с меланомой кожи были обнаружены

следующие варианты мутаций: p.V600E (64%), мутация p.V600K (36% от общего количества мутаций) [10]. При исследовании 71 пациента, проходившего лечение в Красноярском краевом онкологическом диспансере, мутация в гене *BRAF* выявлена у 29 (40,84%) и у 42 пациентов (59,16%) мутаций в гене *BRAF* не выявлено [3]. При увеальной меланоме мутации определяли у 17 пациентов. Мутации *BRAF*, *NRAS* не были обнаружены. В 12% (2/17) случаев обнаружены мутации гена *KIT*. Мутации гена *GNAQ* обнаружены в 41% (7/17) случаев увеальной меланомы [8]. В работе Аксененко М.Б. и соавт. исследовано наличие мутации гена *NRAS* и гена *C-KIT* у 37 больных меланомой кожи с негативным *BRAF*-статусом. Мутация гена *NRAS* была выявлена в 8,1% случаев, мутация *C-KIT* не встречалась [2]. В другом исследовании при определении частоты мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* в 21-м образце меланомы слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей мутация V600E гена *BRAF* составила 4,75%, *NRAS* – 4,75% и *C-KIT* – 9,5% [7].

На основании ранее опубликованных работ в Российской Федерации частота выявления мутации в гене *BRAF* при меланоме кожи варьирует от 40% до 60%. В большинстве российских исследований участвуют небольшие выборки, особенно относительно мутаций *NRAS* и *C-KIT*, чаще всего это наблюдательные результаты работы отдельных клиник. В настоящий момент полноценного понимания частоты встречаемости различных мутаций и их подтипов в Российской Федерации нет, что требует отдельного изучения с целью стратификации риска и более персонализированного подхода к терапии.

1.2 Клинические и морфологические факторы прогноза у пациентов с метастатической меланомой

Прогноз при метастатической и/или неоперабельной меланоме (меланома IV стадии или ее эквивалент) зависит от различных факторов: возраста и пола, локализации метастазов, уровня ЛДГ в сыворотке крови и общего состояния пациента (Таблица 1.2).

Долгое время в большинстве ранних исследований (до появления современных вариантов лекарственной терапии) возраст и пол являлись независимыми прогностическими факторами с преимуществом по основным показателям эффективности терапии (ЧОО, ОВ, ВБП) у женщин и наихудшими показателями у мужчин старше 60 лет. Однако в последних исследованиях прогностическая роль возраста и пола противоречива.

Таблица 1.2 – Связь пола и возраста с прогнозом у пациентов с метастатической меланомой

Исследование, год	Исследуемая группа, n	Результаты
Ретроспективное обсервационное когортное исследование с использованием общенациональной обезличенной базы данных электронных медицинских карт Flatiron Health Cioffi G. et al., 2024	III неоперабельная – IV стадия, n=7969 (метастати- ческое поражение головного мозга – 2794 (35%))	Отмечена разница в возрастном распределении по полу. Более высокая доля пожилых пациентов среди мужчин с поражением головного мозга (65–74 года: 31% среди мужчин против 24% среди женщин, 75 + лет: 21% против 15% соответственно, $p<0,001$) и среди мужчин без метастазов в ГМ (65–74 лет: 29% мужчин против 27% женщин, 75 + лет: 35% против 29% соответственно, $p<0,001$). Среди пациентов с метастазами в ГМ и ОБ выживаемость ниже у мужчин против женщин: 13 мес. против 15 мес., $p=0,009$. После корректировки по ковариатам преимущество в сторону женщин сохраняется (ОР = 1,18; 95% ДИ: 1,05–1,32, $p=0,005$). Значимых различий выживаемости между полами у пациентов без метастатического поражения головного мозга не наблюдалось
Когортное общенациональное исследование, van der Kooij MK et al., 2021	III неоперабельная – IV стадия, n=3985 (мужчин – 2363 (59%))	Преимущество в отношении ОБ примерно в 10% показано для женщин по сравнению с мужчинами (adjOP = 0,87; 95% ДИ: 0,78–0,98, $p=0,02$). Также женщины, получавшие таргетную терапию, имеют лучшие ЧОО и ВБП, что приводит к лучшей ОБ у женщин с меланомой с мутацией <i>BRAF</i> V600 по сравнению с мужчинами. Эта разница не наблюдалась у пациентов без мутации в гене <i>BRAF</i> , ни у пациентов мужского и женского пола, первоначально получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек иммунитета. При стратификации по возрастным категориям различия в скорректированных ОР для ОБ и МСВ в основном наблюдались в возрасте ≥ 60 лет. Кроме того, преимущество в выживаемости пациенток, получавших таргетную терапию, также наблюдалось в основном в возрастной группе в постменопаузе со скорректированными ОР для ВБП = 0,72 (95% ДИ: 0,58–0,89), для ОБ = 0,69 (95% ДИ: 0,57–0,85) и МСВ = 0,75 (95% ДИ: 0,59–0,94). В младших возрастных группах было недостаточно пациентов, получавших ИКТИ, чтобы достоверно оценить скорректированное ОР
Данные регистра SEER, Hieken TJ et al., 2020	IV стадия, n=2991	Ж против М 5-летняя меланома специфическая ОБ: 24,6% против 17,9% ($p=0,04$). Преимущество в сторону женского пола было во всех трех возрастных группах: ≤ 45 лет, 46–59 лет, ≥ 60 лет. 5-летняя меланома специфическая ОБ в группе Ж ≤ 45 лет составила 38% против М ≥ 60 лет – 14,5% ($p<0,0001$)

Ретроспективный анализ базы данных, Vosoughi E. et al., 2018	M1d, IV стадия n=79	Факторы, ассоциированные с худшей ОВ: мужской пол (ОР = 1,85; $p=0,045$), метастатическое поражение мозжечка (ОР = 2,19; $p=0,011$), большее количество метастатических интракраниальных очагов (ОР = 1,19; $p<0,00005$), одновременное метастатическое поражение надпочечника (ОР = 4,50; $p=0,02$) и лучевая терапия на весь объем головного мозга (ОР = 3,85; $p<0,0001$)
Данные регистра SEER, Enninga EAL et al., 2017	IV стадия, n=1813	Разницы между М и Ж получено не было (ОР = 1,10; 95% ДИ: 1,01–1,20) с поправкой на возраст. Отдельно проведена корректировка на год постановки IV стадии, различий также не получено
Объединенный анализ 3 РКИ EORTC, Joosse A. et al., 2013	III стадия, n=2734	Ж против М 5-летняя ОВ: 51,5% против 43,3% ОР = 0,85 (95% ДИ: 0,76–0,95)
	IV стадия, n=1306	Ж против М 2-летняя ОВ: 19% против 14,1% ОР 0,81 (95% ДИ: 0,72–0,92) Преимущество в сторону женского пола было во всех трех возрастных группах: ≤ 45 лет, 46–59 лет, ≥ 60 лет
Метаанализ 15 КИ II и III фазы SWOG, Unger JM. et al., 2001	IV стадия, n=813	После поправки на все факторы не было различий в общей выживаемости между мужчинами и женщинами ($p=0,19$). У женщин на момент включения в исследование была более длительная ВВП ($p=0,003$) и меньше органов с метастазами ($p=0,004$), чем у мужчин

В большинстве исследований возрастные группы разделялись следующим образом: ≤ 45 лет (пременопауза для женщин), 46–54 года (перименопауза для женщин) и ≥ 55 лет (постменопауза для женщин) [277, 278, 286]. Многие исследования показали, что преимущество в выживаемости у женщин уменьшалось или полностью нивелировалось при учете увеличения числа метастатических очагов [158, 277, 286]. Следует отметить, что большинство этих исследований было проведено в когортах до 2011 года, когда иммунотерапия и таргетная терапия были недоступны.

С внедрением современных вариантов лекарственной терапии преимущество в выживаемости в ряде исследований сохраняется в пользу женского пола, особенно в случае использования таргетной терапии при наличии мутации в гене *BRAF*, но может быть нивелировано у пациентов без мутации, получающих ИКТИ или у пациентов без метастатического поражения головного мозга [276, 279].

Локализация метастазов и количество очагов (Таблица 1.3). Во многих исследованиях в качестве прогностического фактора оценивается не только локализация метастатических очагов (как факт определения подстадии при IV стадии и прогноза: M1a, M1b, M1c или M1d), но и

количество органов с метастазами, сумма диаметров таргетных очагов, а также локализация метастазов.

Sandru A. и соавт. изучили выживаемость пациентов с метастатической меланомой в зависимости от локализации метастазов. В период с 2008 по 2013 год было включено 155 пациентов, получивших лечение в клинике, период наблюдения составил 24 месяца. Было выявлено увеличение риска смерти в зависимости от локализации метастазов.

Таблица 1.3 – Связь локализации и других характеристик метастатических очагов с прогнозом у пациентов с метастатической меланомой до появления эффективных вариантов лекарственной терапии и после

Исследование, год	Исследуемая группа, n	Результаты
Опыт одного центра Германии, Brand CU et al., 1997	IV стадия, n=442	Медиана ОВ составила 7 мес., 2-летняя, 5-летняя и 10-летняя ОВ составили 11,9%, 6,7% и 4,7% соответственно. Более длительные показатели ОВ были отмечены у женщин ($p=0,0186$) и пациентов, которым было проведено хирургическое удаление метастатических очагов ($p<0,0001$). Наличие метастатического поражения головного мозга ($p=0,015$), более чем одного органа ($p=0,002$) и общее состояние по Карновскому менее 80 ($p=0,0035$) были значимо связаны с меньшей ОВ
Опыт одного центра, Бухарест, Sandru A. et al., 2014	IV стадия, n=62	Для всех пациентов с IV стадией медиана ОВ составила 5,3 мес. Однолетняя ОВ составила 28%, 2-летняя ОВ — 10,7%. В зависимости от локализации метастатических очагов и подстадии IV стадии наименьшая ОВ была в группе пациентов с метастатическим поражением головного мозга (M1c), где медиана ОВ составила всего 2,5 месяца (95% ДИ: 1,5–3,6 месяца). Медиана ОВ в группе пациентов с метастазами в печень и пищеварительный тракт (M1c) составила 5,5 мес. (95% ДИ: 3,3–7,6 мес.), Медиана ОВ в группе пациентов с метастазами в легкие (M1b) составила 13 мес. (95% ДИ: 0,0–28,9 мес.), Медиана ОВ в группе с метастазами в подкожно-жировую клетчатку и отдаленные лимфатические узлы (M1a) была самой большой — 20,8 мес. (95% ДИ: 6,4–35,2 мес.). Однолетняя и 2-летняя ОВ для M1a составили 66% и 25,7%, для M1b — 64,8% и 21,6%, для M1c — 0% и 0% соответственно
Анализ двух РКИ III фазы, Robert C. et al., 2019	III неоперабельная и IV стадия с мутацией в гене <i>BRAF</i> , n=563	При проведении многофакторного анализа следующие факторы значимо ассоциировались с увеличением и ВБП, и ОВ ($p<0,05$): более старший возраст, женский пол, генотип <i>BRAF</i> V600E, общее состояние по шкале ECOG 0, нормальный уровень ЛДГ и менее 3 органов с метастазами

		Для всех включенных пациентов: мВБП составила 11,1 мес. (95% ДИ: 9,5–12,8). 4-летняя и 5-летняя ВБП составили 21% (95% ДИ: 17–24) и 19% (95% ДИ: 15–22). мОВ составила 25,9 мес. (95% ДИ: 22,6–31,5). 4-летняя и 5-летняя ОВ составили 37% (95% ДИ: 33–42) и 34% (95% ДИ: 30–38). 5-летняя ОВ среди пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и менее 3 органов с метастатическим поражением составила 55% (95% ДИ: 48–61)
РКИ III фазы CheckMate 067, 2021	III неоперабельная и IV стадия, n=945	Для всех включенных пациентов медиана ОВ составила 72,1 мес., 36,9 мес. и 19,9 мес. для группы 1, 2 и 3 соответственно. Медиана меланома-специфической выживаемости не достигнута в группе 1, 58,7 мес. – в группе 2 и 21,9 мес. – в группе 3. Отдельно проведен анализ для пациентов с метастатическим поражением печени (n=275, 93, 90 и 92 в каждой группе соответственно) как фактором неблагоприятного прогноза. Медиана ВБП у пациентов с метастатическим поражением печени составила 4,4 мес. (95% ДИ: 2,8–11,5) по сравнению с 18,1 мес. (95% ДИ: 10,7–42,7) у пациентов без метастатического поражения печени для группы 1; 2,8 мес. (95% ДИ: 2,7–5,4) против 9,5 мес. (95% ДИ: 6,7–22,3) для группы 2; и 2,7 мес. (95% ДИ: 2,6–2,8) против 3,3 мес. (95% ДИ: 2,9–4,1) для группы 3. Медиана ОВ у пациентов с метастатическим поражением печени составила 4,4 мес. (95% ДИ: 2,8–11,5) по сравнению с 18,1 мес. (95% ДИ: 10,7–42,7) у пациентов без метастатического поражения печени для группы 1; 2,8 мес. (95% ДИ: 2,7–5,4) против 9,5 мес. (95% ДИ: 6,7–22,3) для группы 2; и 2,7 мес. (95% ДИ: 2,6–2,8) против 3,3 мес. (95% ДИ: 2,9–4,1) для группы 3 соответственно
Ретроспективный анализ базы данных, Hu HP et al., 2023	IV стадия, n=161	Для всей когорты ОВ в течение 3 месяцев, 6 месяцев, 9 месяцев и 12 месяцев составила 79%, 67%, 55%, 45% соответственно. При количестве органов с метастатическим поражением менее трех наблюдалась лучшая выживаемость через 3 месяца (94%), 6 месяцев (83%), 9 месяцев (70%) и 12 месяцев (59%) по сравнению со случаями с более чем тремя зонами метастазирования (73%, 49%, 39% и 29% соответственно), p<0,001

Так, для пациентов с метастатическим поражением головного мозга (M1d) риск смерти был примерно в 7 раз выше (OR = 6,8719), чем у пациентов с метастазами в легких (M1b) (p=0,0004) и в 12 раз выше (OR = 12), чем у пациентов с метастатическим поражением отдаленных лимфатических узлов и мягких тканей / подкожно-жировой клетчатки (M1a) (p=0,0000). Следует обратить внимание, что это исследование было проведено до внедрения

лекарственной терапии, влияющей на продолжительность жизни пациентов с меланомой и существенно меняющей прогноз [289].

В исследовании Brand C.U и соавт. было показано, что более длительная выживаемость пациентов с метастатической меланомой (2 года и более) зависела от пола, локализации и количества метастатических очагов. Период исследования – до появления эффективной лекарственной терапии [251].

В работах, изучавших метастазирование в головной мозг факторы, связанные со значительным снижением общей выживаемости, включали мужской пол, метастазирование в мозжечок, объем метастатического поражения головного мозга и лучевая терапия в объеме облучения всего головного мозга. Факторы, связанные с более длительной общей выживаемостью, включали хирургическое лечение, стереотаксическую радиохимию или проведение лекарственной терапии с использованием иммунотерапии анти-*PD-1* [114, 284].

Для разработки изменений существующей системы стадирования меланомы AJCC/UICC целевая группа AJCC по меланоме использовала основанный на фактических данных подход для оценки выживаемости пациентов с отдаленными метастазами меланомы. Среди 4 436 пациентов IV стадии, имевших достаточные данные для анализа выживаемости, М-категории AJCC были связаны со статистически значимыми различиями в выживаемости ($p < 0,0001$). Одно-, двух- и пятилетняя выживаемость составила 54%, 36% и 19% для пациентов с M1a (кожа, мягкие ткани и/или отдаленные лимфатические узлы), 53%, 31% и 15% для M1b (легкие) и 35%, 18%, и 9% для M1c (висцеральные метастазы, включая пациентов с повышенным уровнем ЛДГ). Как отдельный фактор прогноза также был рассмотрен и анализирован уровень ЛДГ. По сравнению с выживаемостью пациентов с нормальным уровнем ЛДГ, пациенты с высоким уровнем ЛДГ имели значительно худшую общую выживаемость ($p < 0,0001$). Одно-, двух- и пятилетняя выживаемость при высоком и нормальном уровнях ЛДГ составила 33% против 61%, 18% против 33% и 10% против 18% соответственно). Общая выживаемость пациентов с меланомой IV стадии, диагностированной с 1997 года, была значительно выше, чем у пациентов, диагностированных до 1997 года (медиана выживаемости 1,11 года против 0,74 года, $p < 0,0001$) [282]. В системе стадирования 7 версии пациенты с наличием отдаленных метастазов и повышенным уровнем ЛДГ относились всегда к категории M1c вне зависимости от локализации метастазов. Восьмая версия классификации подразумевает отдельно в каждой категории M1a-M1b-M1c-M1d отдельную подкатегорию в зависимости от уровня ЛДГ – нормальный уровень ЛДГ M1a(0) – M1b(0) – M1c(0) – M1d(0), или повышенный уровень ЛДГ – M1a(1) – M1b(1) – M1c(1) – M1d(1). Такое разделение по локализации метастатических очагов, а также по уровню ЛДГ позволяет точнее стратифицировать пациентов по группам прогноза более тщательно.

Анализ общей выживаемости для пациентов 8 версии классификации в зависимости от категории М и уровня ЛДГ не представлен в связи с широким внедрением в клиническую практику эффективной лекарственной терапии, увеличивающей ОВ и на настоящий момент невозможностью представить адекватные данные.

К неблагоприятным прогностическим характеристикам относится локализация метастатических очагов в печени, головном мозге, более 3-х пораженных органов у пациента, а также повышенный уровень ЛДГ.

Прогностическое значение этих факторов, связанных с локализацией и количеством очагов, сохраняется и при использовании эффективной лекарственной терапии, влияющей на ОВ пациентов.

Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (Таблица 1.4) может повышаться из-за увеличения опухолевой нагрузки на поздних стадиях заболевания с усилением некроза опухоли, что может объяснить неблагоприятный прогноз и неудовлетворительный ответ на лечение в этой категории пациентов. Из-за известного неудовлетворительного ответа на лечение пациенты IV стадии с высоким уровнем ЛДГ иногда исключаются (или ограничивается набор определенным процентом пациентов с повышенным уровнем ЛДГ) из клинических исследований с современными лекарственными препаратами (иммуно- и/или таргетной терапии) [168]. Исследование Desai A.D. и соавт. дает количественную оценку прогностических возможностей ЛДГ при меланоме кожи IV стадии. При многофакторном анализе выживаемости по Коксу повышение уровня ЛДГ показало повышенный риск смерти (ЛДГ $< 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН): ОШ = 2,05, $p=0,01$; ЛДГ $1,5-10 \times$ ВГН, ОШ = 1,46, $p<0,001$; ЛДГ $> 10 \times$ ВГН: ОШ = 5,91, $p<0,001$) [34]. Хорошо прослеживается связь между уровнем ЛДГ и риском смерти: чем выше уровень ЛДГ, тем хуже прогноз и выше риск смерти. Desai A.D. и соавт. сделали вывод о том, что пациенты с уровнем ЛДГ более чем в 10 раз выше ВГН имеют худшую выживаемость по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ЛДГ [34]. По данным этого и других исследований, ЛДГ является неблагоприятным прогностическим фактором независимо от пола, поражения внутренних органов, возраста, общего функционального статуса пациента [34, 273].

Результаты исследования Ну Н.Р. показали аналогичную картину, о которой сообщалось в исследованиях более ранней версии AJCC, где пациенты со стадией M1a имели наилучший прогноз, за ней следовали M1b и M1c [73]. Данное исследование также совпадает с 8 версией AJCC, где M1d (метастатическое поражение головного мозга) заменил M1c, став новой подгруппой AJCC с наихудшей выживаемостью [115, 187, 201].

Таблица 1.4 – Уровень ЛДГ в сыворотке крови и прогноз у пациентов с метастатической меланомой

Исследование, год	Исследуемая группа, n	Результаты
Ретроспективный анализ базы данных, Hu HP et al., 2023	IV стадия, n=161	Для всей когорты ОБ в течение 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 мес. составила 79%, 67%, 55% и 45% соответственно. Для пациентов с повышенным уровнем ЛДГ показатели ОБ были хуже: 3 мес. (80%), 6 мес. (59%), 9 мес. (44%) и 12 мес. (33%) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ЛДГ (86%, 80%, 74%, 63% соответственно), $p=0,01$, $0,001$, $<0,001$, $<0,001$ соответственно. При количестве метастатических очагов менее трех наблюдалась лучшая выживаемость через 3 месяца (94%), 6 месяцев (83%), 9 месяцев (70%) и 12 месяцев (59%) по сравнению со случаями с более чем тремя зонами метастазирования (73%, 49%, 39% и 29% соответственно), $p<0,001$
Ретроспективный анализ базы данных пациентов, получающих ниволумаб, Carone M. et al., 2018	IV стадия, n=97	При проведении многофакторного анализа уровень ЛДГ был связан с ОБ (ОР = 2,51; 95% ДИ: 1,36–4,64; $p<0,0001$)
Одноцентровое ретроспективное исследование эффективности монотерапии анти-CTLA4 или анти-PD1, McKean MA et al., 2017	IV стадия, n=696	Медиана ОБ для всех пациентов составила 36,5 мес. (95% ДИ: 33,3–44,9). Повышенный уровень ЛДГ и стадия (TNM 7) коррелировали с общей выживаемостью ($p<0,001$, $p<0,001$ соответственно). Возраст, пол, мутационный статус не были значимо связаны с ОБ. По сравнению с пациентами без мутации <i>BRAF</i>, пациенты с мутацией <i>BRAF</i> V600E/K были моложе (медиана – 53 против 62 лет, $p<0,001$), с большей вероятностью имели меланому кожи (83,2% против 58,0%, $p<0,001$) и метастатическое поражение ГМ в ходе течения заболевания (57,0% против 28,8%, $p<0,001$)
Анализ базы данных SEER, Desai A.D. et al., 2023	IV стадия, n=334 с наличием данных по уровню ЛДГ	При многофакторном анализе выживаемости Кокса повышение уровня ЛДГ показало повышенный риск смерти (ЛДГ $< 1,5 \times$ ВГН: ОР = 2,05, $p=0,01$; ЛДГ $1,5-10 \times$ ВГН: ОР = 1,46, $p<0,001$; ЛДГ $> 10 \times$ ВГН: ОР = 5,91, $p<0,001$)

Ретроспективный анализ регистра пациентов, получивших лечение в Германии, Weide B et al., 2012	IV стадия, n=885	Более чем двукратное повышение ЛДГ было связано с худшим прогнозом по сравнению с повышением менее чем в два раза (ОВ – 3 мес. против 7 мес., $p<0,001$). Медиана ОВ у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ составила 13 мес., а у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ – 6 мес. ($p<0,001$). Медиана ОВ при M1a – 20 мес., M1b – 14 мес., $p=0,002$ или M1c – 7 мес., $p<0,001$
--	------------------	---

Для стандартизации и возможности оценки результатов клинических исследований различных методов лечения злокачественных новообразований была введена шкала для измерения того, как болезнь влияет на повседневную деятельность пациента.

Связь между сывороточным уровнем ЛДГ и прогнозом была также широко подтверждена и в ретроспективных исследованиях, в том числе с включением пациентов, получающих современную лекарственную терапию [50, 73, 248].

Она описывает уровень функционального состояния пациента в плане способности заботиться о себе, повседневной деятельности и физической активности (ходьба, работа и пр.) от 0 (что означает, что пациент полностью трудоспособен) до 5 (смерть). Чем хуже общее состояние пациента, тем как правило больше распространенность опухолевого процесса и тем сложнее и менее эффективнее лечение. Что в целом справедливо для большинства опухолей [73].

В исследовании MELANIS (неинтервенционное проспективное исследование пациентов, получавших вемурафениб в сочетании с кобиметинибом (В + К) в рамках французской программы раннего доступа) более короткая выживаемость оценивалась у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ, метастазами в мозг или статусом по шкале ECOG $\geq$ 2. Кроме того, в исследовании MELANIS независимыми прогностическими факторами для более короткой ОВ были метастазирование в головной мозг, статус по шкале ECOG $\geq$ 2 и недостаточность функции печени, тогда как статус ECOG $\geq$ 2 был единственным значимым прогностическим фактором для более короткой ВВП [285]. Исследования реальной клинической практики демонстрирует в целом более худшие результаты эффективности терапии в сравнении с данными регистрационных КИ. Отчасти это обусловлено тем, что пациенты получающие лечение вне рамок КИ не являются кандидатами для участия в КИ. В исследовании van Zeijl M.C.T. и соавт., опубликованном в 2020 году представлен анализ пациентов с метастатической меланомой, получающих лечение вне рамок КИ. Было показано, что 40% пациентов не являются кандидатами для участия в КИ по причине более плохого общего соматического статуса (ECOG $\geq$ 2), метастатического поражения головного мозга и наличия симптомов и пр. Все это приводит к более низким результатам лечения даже при использовании самых современных

лекарственных препаратов [256]. В таблице 1.5 подробно представлены результаты исследований реальной клинической практики и влияния состояния ECOG на момент начала лекарственной терапии на исход.

Таблица 1.5 – Ассоциация статуса по шкале ECOG с прогнозом у пациентов с метастатической меланомой

Исследование, год	Исследуемая группа, n	Результаты
Ретроспективное исследование, включающее пациентов, получивших ИКТИ в Австралии, Brown L.J. et al., 2023	n=202 с меланомой, всего 264 пациента	5-летняя ОВ – 42,1% у пациентов с меланомой. ECOG равный 0 (ОР = 0,39; 95% ДИ: 0,23–0,66; $p<0,001$) был связан с улучшением 5-летней ОВ
Ретроспективный анализ базы данных, Hu HP et al., 2023	IV стадия, n=161	Для всей когорты ОВ в течение 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 мес. составила 79%, 67%, 55% и 45% соответственно. Пациенты с ECOG 3 имели наихудшую выживаемость через 3 месяца (33%), 6 месяцев (17%), 9 месяцев (0%) и 12 месяцев (0%), с ECOG 2 (79%, 43%, 36% и 25% соответственно), $p<0,001$
Неинтервенционное амбиспективное исследование в рамках программы раннего доступа во Франции, Meyer N. et al, 2022	IV стадия, n=185 (метастатическое поражение головного мозга 70%, ЛДГ выше ВГН – 31%, ECOG ≥ 2 – 10%)	Общее состояние по шкале ECOG ≥ 2 было связано с более короткой ОВ ($p=0,007$) и ВБП ($p=0,006$). Медиана ОВ для всех включенных пациентов – 16,1 мес. (95% ДИ: 12,5–20,7). Также метастатическое поражение головного мозга было связано с более короткой ОВ ($p<0,001$)
Анализ пациентов реальной клинической практики, не подходящих в клинические исследования по 1 и более критерию, van Zeijl M.C.T., 2020	n=1004 (не подходящих для участия в КИ) из 2536 пациентов, проходивших лечение	Пациенты, не подходящие для участия в КИ, имели худшую медиану ОВ по сравнению с пациентами, подходящими для участия в КИ (8,8 мес. против 23 мес.). Основными критериями, связанными с худшей ОВ, были: общее состояние по шкале ECOG ≥ 2 , метастазы в головной мозг и уровень ЛДГ > 500 Ед/л. У пациентов с ECOG PS ≥ 2 с метастатическим поражением головного мозга с наличием симптомов или без медиана ОВ составила 6,5 мес. и 11,3 мес., а вероятность 3-летней ОВ – 9,3 и 23,6%

Таким образом, основными прогностическими факторами выживаемости пациентов с меланомой являются уровень ЛДГ в сыворотке крови, локализация метастазов и их размеры /

количество органов с метастатическим поражением, возраст и пол и общее состояние пациента на момент начала лекарственной терапии.

Прогностическая важность части из этих факторов подчеркнута и учтена в существующей системе стадирования TNM. Результаты эффективности терапии в зависимости от факторов различаются от регистрационных исследований и критериев включения до исследований реальной клинической практики, где при использовании одной и той же схемы терапии мы видим различные результаты с более низкими показателями для исследований реальной клинической практики.

Таким образом, с практической точки зрения важно оценивать прогностическую и, возможно, предиктивную роль представленных факторов в реальной клинической практике при применении современной системной противоопухолевой терапии.

1.3 Распространенность мутаций в гене *BRAF* и других молекулярно-генетических изменений

BRAF является наиболее важной терапевтической мишенью и наиболее частым генетическим изменением при меланоме кожи, встречаясь в 40–60% случаев [206, 216]. При меланоме было выявлено более 80 соматических мутаций в 15 экзоне гена *BRAF* [41]. Девяносто пять процентов мутаций *BRAF* – V600 (замена одной аминокислоты на валин 600) [41]. Наиболее распространенным генотипом является V600E (замена валина на глутаминовую кислоту), которая встречается примерно в 80% случаев меланом с *BRAF*-мутацией; V600K встречается в 15% случаев; а мутации V600R/M/D/G встречаются примерно в 5% случаев [175]. Некоторые крупные исследования, проведенные в Австралии [246], Техасе [217] и Флориде [155], показывают, что генотип V600E не во всех популяциях так распространен и что V600K (превращение валина в лизин) может составлять 20% или более меланом с мутацией *BRAF*. Знание точной локализации мутации в гене *BRAF* важно с точки зрения разной эффективности таргетной терапии при различных альтерациях.

1.4 Лекарственная терапия первой и последующих линий при метастатической и/или неоперабельной меланоме на основании результатов рандомизированных исследований

Существующие клинические рекомендации различных стран

В последние годы иммунотерапия и таргетная терапия стали основными вариантами лекарственного лечения, значительно улучшившими прогноз жизни пациентов с метастатической меланомой. В данном обзоре рассматриваются существующие клинические

рекомендации по лекарственной терапии первой и последующих линий разных стран. Важным аспектом, как мы выяснили из главы 1, является проведение молекулярно-генетического исследования опухоли на наличие мутации в гене *BRAF*. В соответствии с рекомендациями всех стран всем пациентам с метастатической или неоперабельной меланомой рекомендуется при выборе терапии 1-й линии провести молекулярно-генетическое исследование опухоли на наличие мутации в 15-м экзоне гена *BRAF* (если этого не было выполнено ранее). Для исследования может быть использован архивный опухолевый материал или свежий материал, который можно получить при биопсии (открытой, толстоигольной (core-биопсии) и др.) [2, 132, 135, 209, 290].

При отсутствии мутации в гене *BRAF* («дикий тип») рекомендуется при выборе терапии всем пациентам с метастатической или неоперабельной меланомой выполнить молекулярно-генетическое исследование мутаций в генах *NRAS* (экзон 3) и *KIT* (экзоны 8, 9, 11, 13, 14, 17, 18) в биопсийном (операционном) материале или выполнить широкое молекулярное тестирование [2, 209]. Стоит отметить, что ожидать результаты исследования мутаций *NRAS* и *KIT* для начала первой линии терапии нет необходимости. Эти данные нам помогут при выборе второй и последующих линий лечения.

Клинические рекомендации по меланоме кожи и слизистых оболочек, одобренные научно-практическим советом МЗ РФ, и практические рекомендации RUSSCO. У пациентов с мутацией в гене *BRAF* в первой линии терапии рекомендуется использовать либо комбинированное лечение ингибиторами PD1 и CTLA4 (ниволумаб и ипилимумаб, пролголимаб и нурулимаб) либо комбинацию ингибиторов протеинкиназ BRAF и MEK (дабрафениб и траметиниб, вемурафениб и кобиметиниб, энкорафениб и биниметиниб), либо монотерапию ингибиторами PD1 (пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб). При недоступности комбинированного лечения ИПК BRAF и iMEK или ингибиторами PD1 возможно проведение монотерапии ИПК BRAF. Лечение ИПК BRAF и iMEK проводится до прогрессирования заболевания или развития выраженных не купируемых токсических явлений. В то время как срок проведения терапии ИКТИ может быть ограничен двумя годами или менее при достижении стойкого клинического ответа (полный или частичный ответ, подтвержденный двумя последовательными инструментальными исследованиями, выполненными с интервалом не менее 3 мес. (в случае если общая длительность терапии составляет к моменту принятия такого решения не менее 12 мес.) [4, 18]. При выборе между ИКТИ и кТТ в первой линии необходимо принимать во внимание распространенность и наличие симптомов, наличие или отсутствие «висцерального криза» на момент начала терапии. И если у пациента есть мутация в гене *BRAF*, нет «висцерального криза» и необходимости в получении немедленного ответа, то предпочтение целесообразно отдавать терапии ИКТИ. При наличии симптомов и/или

«висцерального криза» стоит отдавать предпочтение проведению кТТ. Относительно тройной терапии (ИПК BRAF + MEK + анти-PD1/PDL1) авторы клинических рекомендаций полагают, что тройная комбинация может быть предпочтительнее, чем терапия вемурафенибом и кобиметинибом или дабрафенибом с траметинибом у определенной части пациентов с мутацией в гене *BRAF*, тем не менее к настоящему времени нет достаточных научных данных для определения категории пациентов, у которых эффект будет максимальным. Врачу-онкологу при назначении этих режимов лечения следует взвесить все риски и ожидаемую пользу [18].

У пациентов с отсутствием мутации в гене *BRAF* при прогрессировании после адъювантной терапии одним из блокаторов PD1 предпочтение рекомендуется отдавать комбинации анти-PD1 и анти-*CTLA4*. При мутации в гене *KIT* по решению врачебной комиссии возможно назначение иматиниба 800 мг/сут. (по 400 мг 2 раза в день). Лечение проводят до прогрессирования заболевания или признаков непереносимости терапии. Важно отметить, что вне зависимости от наличия мутации *BRAF* V600 (и других мутаций) приоритетным лечением первой и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ИКТИ.

В качестве терапии второй и последующих линий при наличии мутации в гене *BRAF* может быть назначена кТТ в случае, если в первой линии была назначена комбинированная иммунотерапия. Или комбинированная иммунотерапия, в случае, когда в первой линии была назначена монотерапия анти-PD1 и нет висцерального криза на момент принятия решения о второй линии [4, 18].

Рекомендации национальной комплексной онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN). Лекарственное лечение подразделяется на предпочтительные режимы и другие рекомендуемые режимы лекарственной терапии. К предпочтительным режимам вне зависимости от мутации в гене *BRAF* относится терапия ИКТИ: комбинация ниволумаб и ипилимумаб или ниволумаб и релатлимаб (не зарегистрирован в РФ). И монотерапия анти-PD-1: пембролизумаб, ниволумаб. В Российской Федерации доступен еще один оригинальный анти-PD1 ингибитор – пролголимаб. Другие рекомендуемые схемы лечения включают комбинированную таргетную терапию при наличии мутации в гене *BRAF* V600: дабрафениб и траметиниб, вемурафениб и кобиметиниб, энкорафениб и биниметиниб. При прогрессировании заболевания, непереносимости и/или прогнозируемом риске прогрессирования при проведении таргетной терапии ингибиторами BRAF/MEK: комбинированная иммунотерапия анти-PD1 и анти-*CTLA4* [209]. Единственные рекомендации, в которых внесен «прогнозируемый риск прогрессирования» при проведении комбинированной таргетной терапии ИПК BRAF и ИПК MEK и возможность отменить кТТ и перевести пациента пока еще без реализовавшегося прогрессирования болезни на ИКТИ. Подразумевая, что таргетная терапия не приводит к

излечению пациента, а с течением времени развивается приобретенная резистентность к терапии. Однако на сегодняшний день нет четких критериев определения этого риска.

В качестве терапии второй линии или последующих: предпочтительные режимы – монотерапия анти-*PD-1* (пембролизумаб, ниволумаб), комбинированная иммунотерапия – ниволумаб и ипилимумаб, ниволумаб и релатлимаб (не зарегистрирован в Российской Федерации), пембролизумаб и ипилимумаб в низких дозах при прогрессировании после терапии анти-*PD-1*, комбинированная таргетная терапия у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600 (дабрафениб и траметиниб, вемурафениб и кобиметиниб, энкорафениб и биниметиниб). Другие рекомендуемые схемы лечения включают ипилимумаб, высокие дозы IL-2. Полезными режимами при определенных обстоятельствах может быть терапия ингибиторами KIT – при мутации в гене *KIT* (например, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, рипретиниб), при слиянии *ROS1* – кризотиниб, энтректиниб, при перестройках *NTRK* – ларотректиниб, энтректиниб. При слияниях *BRAF* и мутациях, отличных от V600 – траметиниб. Для опухолей с мутацией в *NRAS* (при прогрессировании после терапии ИКТИ), пембролизумаб и ленватиниб, ипилимумаб и *T-VEC* внутриопухолево, ингибиторы MEK. Комбинация ингибиторов *BRAF* + MEK + анти-*PD(L)-1* (например, дабрафениб + траметиниб + пембролизумаб или вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб).

Рекомендации консенсусной конференции Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) по лечению метастатической меланомы: под эгидой комитета по рекомендациям ESMO. Выбор терапии первой линии должен быть индивидуализирован в зависимости от пациента и целей лечения (краткосрочная польза или долгосрочная польза), а также клинических характеристик (уровень ЛДГ в сыворотке крови, распространенность болезни (вовлеченные в метастатический процесс органы), общее состояние пациента, опухолевая нагрузка, кинетика прогрессирования заболевания), сопутствующих заболеваний и предпочтений пациента. Пациенты, которым терапия ИКТИ может быть назначена с ожидаемой возможной реализацией эффекта в течение первых нескольких месяцев, должны быть рассмотрены в первую очередь для назначения ИКТИ, так как она может обеспечить более долгосрочный контроль заболевания даже после прекращения лечения. В рамках данного консенсуса более подробно рассматривается определение характеристик пациента и его болезни для выбора лекарственной терапии. Но и эти рекомендации рекомендуют в качестве терапии первой линии отдавать предпочтение ИКТИ. Продолжительность терапии ИКТИ в случае достижения полного ответа должна быть не менее 6 мес., и отмена терапии в случае наличия подтверждающего полный ответ контрольного исследования. При частичном ответе или стабилизации заболевания целесообразно проведение иммунотерапии анти-*PD1* в течение двух лет с последующей отменой. Комбинированную таргетную терапию при достижении

эффекта необходимо продолжать до непереносимой токсичности или до прогрессирования. Кроме длительности терапии при достижении ответа на лечение или контроля над заболеванием рассмотрен вопрос целесообразности продолжения терапии после прогрессирования: эксперты практически единогласны считают, что продолжать терапию ИКТИ после подтвержденного прогрессирования нецелесообразно, а продолжать кТТ может быть разумно, особенно при отсутствии других вариантов лекарственной терапии. Отдельно в рамках рекомендаций рассмотрен вопрос назначения тройной терапии: комбинации ИПК BRAF + MEK + iPD1/PDL1. Эксперты пришли к заключению, что данный вариант терапии должен быть рассмотрен пока только в рамках клинических исследований [132]. Пациентам, первоначально получавшим терапию анти-PD-1 и ИПК BRAF/ИПК MEK (иммунотерапия, используемая в качестве первой линии, и таргетная терапия в качестве второй линии), может быть показано лечение на основе ипилимумаба [132].

Рекомендации Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (англ. National Institute for Health and Care Excellence; NICE). Эксперты считают, что также важно более четко определять характеристики болезни, пациента и ожидаемой продолжительности жизни для выбора лекарственной терапии. Основные факторы, которые влияют на принятие решения: сопутствующие заболевания, общее состояние пациента, риск токсичности предполагаемого лечения и будет ли переноситься потенциальная токсичность лечения, наличие метастатического поражения головного мозга с симптомами и биология опухоли (распространенность заболевания, быстрое прогрессирование, уровень лактатдегидрогеназы). Строго регламентировано, что решение о лечении должно приниматься после полной оценки рисков и преимуществ и обсуждения с пациентом в соответствии с рекомендациями NICE по совместному принятию решений. Эти рекомендации от всех других также отличает проводимый для каждого режима лекарственной терапии фармакоэкономический анализ и принятие решения о целесообразности включения на основании модели стоимость-эффективность с учетом переносимости и затрат на лечение НЯ. В качестве варианта терапии первой линии целесообразно рассмотреть назначение ИКТИ (ниволумаб и ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб) при отсутствии противопоказаний к лечению, потенциальной переносимости ИКТИ и отсутствии быстрого прогрессирования. При быстром прогрессировании или противопоказаниях к проведению терапии ИКТИ целесообразно назначение кТТ (дабрафениб + траметиниб, энкорафениб + биниметиниб). При противопоказаниях к комбинированной таргетной терапии – монотерапия ИПК BRAF – дабрафениб или вемурафениб [229].

Европейский консенсус от имени Европейского форума дерматологии (EDF), Европейской ассоциации дерматоонкологии (EADO) и Европейской организации по исследованиям и лечению рака (EORTC).

В качестве терапии первой линии рекомендовано проведение терапии ИКТИ: комбинированной терапии анти-PD1 + /- анти-CTLA4 или комбинированной таргетной терапии ИПК BRAF + MEK при мутации в гене *BRAF*; для пациентов без мутации в гене *BRAF* – монотерапии анти-PD1 или комбинированной терапии анти-PD1 + анти-CTLA4.

В качестве терапии второй линии при мутации в гене *BRAF* целесообразно использовать кТТ в случае, если в первую линию была терапия ИКТИ или, наоборот, участие пациента в клинических исследованиях.

Также для мутации в гене *NRAS* – биниметиниб или пимасертиб; при мутации *KIT* – иматиниб. В качестве варианта внутриопухолевой терапии – талимоген лагерпарепвек (T-VEC). В качестве терапии третьей линии схематично в рекомендациях изображено и при мутации в гене *BRAF* и при ее отсутствии – химиотерапия или оптимальная поддерживающая терапия или участие пациента в клинических исследованиях.

Это отчасти обусловлено и тем, что страховая компания покрывает четкие показания включая линию терапии для пациентов. И есть определенные ограничения на использование во второй и третий раз (возврат к одному и тоже варианту лечению, например, таргетной терапии) лекарственных препаратов.

Клинические рекомендации (КР) различных стран по лечению пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой рекомендуют в качестве терапии первой линии вне зависимости от мутации в гене *BRAF* рассматривать назначение иммунотерапии ИКТИ. Более подробно все схемы лекарственной терапии приведены в таблице 1.6.

Таблица 1.6 – Клинические рекомендации различных стран: сходства и различия

Клинические рекомендации, год	Молекулярный биомаркер	Первая линия	Вторая линия	Третья и последующие линии
RUSSCO, 2023 Одобрённые НПС МЗ РФ, 2023	Мутация в гене <i>BRAF</i>; при ее отсутствии – <i>NRAS</i>, <i>KIT</i> или широкое молекулярное тестирование	При наличии мутации в гене <i>BRAF</i> ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, нурулимаб + пролголимаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб кТТ: дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб Тройная терапия (для некоторых пациентов): дабрафениб + траметиниб + пембролизумаб, вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб При отсутствии мутации в гене <i>BRAF</i> ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, нурулимаб + пролголимаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб	При наличии мутации в гене <i>BRAF</i> кТТ: дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб В зависимости от того, что было использовано в первую линию. При отсутствии мутации в гене <i>BRAF</i> ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб + ипилимумаб, пембролизумаб + ленватиниб	Вне зависимости от мутации в гене <i>BRAF</i>: пембролизумаб + ленватиниб Химиотерапия При наличии мутации в гене <i>BRAF</i>: возврат к кТТ – дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб
NCCN, 2024	<i>BRAF</i>, <i>NRAS</i>, <i>KIT</i>; при отсутствии – <i>ROS</i>, <i>NTRK</i> или широкое молекулярное тестирование	Предпочтительные режимы терапии: ипилимумаб + ниволумаб, релатлимаб + ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб Другие рекомендуемые режимы: (при наличии мутации в гене <i>BRAF</i> V600) дабрафениб и	В зависимости от того, что было использовано в первую линию: при ИКТИ – использовать кТТ и наоборот. Дополнительно: при наличии мутации в гене <i>KIT</i> – иматиниб, дазатиниб, нилотиниб, рипретиниб; при слиянии <i>ROS1</i> – кризотиниб, энректиниб;	

		траметиниб, вемурафениб и кобиметиниб, энкорафениб и биниметиниб, пембролизумаб + ипилимумаб (низкая доза)	при слиянии <i>NTRK</i> – ларотректиниб, энректиниб; при слияниях <i>BRAF</i> и не V600 мутациях – траметиниб; при мутации <i>NRAS</i> – биниметиниб	
NCCN, 2024	<i>BRAF</i> , <i>NRAS</i> , <i>KIT</i> ; при отсутствии – ROS, <i>NTRK</i> или широкое молекулярное тестирование	При прогрессировании заболевания, непереносимости и/или прогнозируемом риске прогрессирования при проведении таргетной терапии ингибиторами <i>BRAF/MEK</i> : комбинированная иммунотерапия анти-PD1 и анти-CTLA4	Тройная иммунотаргетная терапия при мутации <i>BRAF</i> V600: дабрафениб + траметиниб + пембролизумаб, вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб. Вне зависимости от мутаций: Терапия опухоль инфильтрирующими лимфоцитами TIL (tumor-infiltrating lymphocyte therapy) – лифилеуцел (lifileucel); Высокие дозы интерлейкина 2; Ипилимумаб; Пембролизумаб + ипилимумаб (низкая доза); Пембролизумаб + ленватиниб; Талимоген лагерпарепвек (T-VEC); Химиотерапия. Оптимальная поддерживающая терапия	
ESMO, 2020	<i>BRAF</i>	При мутации в гене <i>BRAF</i> <i>ИКТИ</i> : ипилимумаб + ниволумаб, релатлимаб + ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб. кТТ: дабрафениб + траметиниб, вемурафениб + кобиметиниб, энкорафениб + биниметиниб При отсутствии мутации в гене <i>BRAF</i> <i>ИКТИ</i> : ипилимумаб + ниволумаб, релатлимаб + ниволумаб,	При мутации в гене <i>BRAF</i>: В зависимости от того, что было использовано в первую линию – при комбинации ИКТИ в первую линию – во вторую используют кТТ. При отсутствии мутации в гене <i>BRAF</i> и при монотерапии анти-PD1 в первую линию – использование комбинированной терапии ИКТИ	Химиотерапия. Оптимальная поддерживающая терапия

		пембролизумаб, ниволумаб. Выбор основывается на характеристиках болезни и пациента		
NICE, 2022	<i>BRAF</i>	ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб. При наличии мутации в гене <i>BRAF</i> V600: ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб. кТТ: дабрафениб и траметиниб, энкорафениб и биниметиниб, или дабрафениб, вемурафениб	При мутации в гене <i>BRAF</i>: В зависимости от того, что было использовано в первую линию – при комбинации ИКТИ в первую линию – во вторую используют кТТ. При отсутствии мутации в гене <i>BRAF</i> и при монотерапии анти-PD1 в первую линию – использование комбинированной терапии ИКТИ при ее потенциальной переносимости	Оптимальная поддерживающая терапия. Химиотерапия рутинно не рекомендована.
Европейский консенсус (EADO, EORTC), 2022	<i>BRAF</i> ; при ее отсутствии – <i>NRAS</i> , <i>KIT</i>	ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб При наличии мутации в гене <i>BRAF</i> V600: ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб, ниволумаб кТТ: дабрафениб и траметиниб, вемурафениб и кобиметиниб, энкорафениб и биниметиниб, Участие пациента в клинических исследованиях	При мутации в гене <i>BRAF</i> : В зависимости от того, что было использовано в первую линию – при комбинации ИКТИ в первую линию – во вторую используют кТТ. При отсутствии мутации в гене <i>BRAF</i> и при монотерапии анти-PD1 в первую линию – комбинированная терапия ИКТИ. ИКТИ: ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб + ипилимуаb. При мутации в гене <i>NRAS</i> – биниметиниб или пимасертиб; При мутации <i>KIT</i> – иматиниб. В качестве варианта внутриопухолевой терапии – талимоген лагерпарепвек (T-VEC). Участие пациента в клинических исследованиях	Химиотерапия. Участие пациента в клинических исследованиях. Оптимальная поддерживающая терапия

Отличием является лишь то, что клинические рекомендации NCCN в качестве варианта ИКТИ рекомендуют рассматривать комбинацию ипилимумаб + ниволумаб либо комбинацию релатлимаб + ниволумаб либо монотерапию анти-PD1 (ниволумаб, пембролизумаб), в то время как в КР NICE и ESMO комбинация релатлимаб + ниволумаб не была включена. Это связано с тем, что одобрение этой комбинации для использования в Англии произошло лишь в 2024 году, а КР были обновлены в 2022 году. А в странах европейского союза в 2022 году, а КР были обновлены в 2020 году. В КР в Российской Федерации (RUSSCO) включен еще один режим комбинированной иммунотерапии – нурулимаб + пролголимаб, препарат, разработанный российской фармацевтической компанией.

Отличием в разделе таргетной терапии в КР NICE является наличие в качестве варианта комбинированной таргетной терапии двух комбинаций – дабрафениб + траметиниб или энкорафениб + биниметиниб; не включена комбинация вемурафениб и кобиметиниб. В качестве монотерапии ИПК BRAF включено два варианта – дабрафениб, вемурафениб. Комбинированную таргетную терапию NICE рекомендуют использовать если: а) есть противопоказания к назначению иммунотерапии ИКТИ (комбинированной или монотерапии PD1), б) при прогнозе отсутствия времени для реализации эффекта иммунотерапии (большая опухолевая нагрузка или скорость прогрессирования). Говоря о скорости прогрессирования, распространенности болезни или наличии/отсутствия «висцерального криза» при выборе между ИКТИ и кТТ, выбор зачастую основан на механизме действия лекарств и вероятности достижения ответа. У пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* удастся достичь объективного ответа при терапии ИКТИ у 45–60% пациентов, но часто ответ имеет медленное начало [150]. В то время как при меланоме с мутацией в гене *BRAF* комбинированное лечение ингибиторами BRAF и MEK обеспечивает быстрый контроль симптомов и самые высокие шансы на ответ (~70%) [75, 84, 92, 94, 165, 176, 226].

В Российской Федерации вне зависимости от наличия мутации в гене *BRAF* V600 (и других мутаций) приоритетным лечением первой и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ИКТИ: комбинированная иммунотерапия «анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD1 (ниволумаб) или анти-CTLA4 (нурулимаб) + анти-PD1 (пролголимаб)» или анти-PD1 терапия ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом, что, по данным рандомизированных исследований, у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой увеличивает общую и выживаемость без прогрессирования.

Как видно из существующих клинических рекомендаций для различных стран, не везде есть четкая инструкция и выбор как действовать в той или иной клинической ситуации, есть перечисление имеющихся вариантов лекарственной терапии. Важным аспектом, который мы рассмотрим в главе 4 чуть подробнее является включение результатов фармакоэкономических

анализов в механизмы принятия управленческих решений в отношении включения/ не включения нового варианта лекарственной терапии в КР. Особенно четко это видно по рекомендациям *NICE*. Что еще важно, это перечисление вариантов лекарственной терапии в том или ином разделе (первая или вторая линия) не всегда подкреплено данными клинических исследований, а иногда основывается на мнении экспертов (как, например, в КР *NCCN* – тройная иммунотаргетная терапия в качестве терапии второй и последующих линий). Обращает на себя внимание, что КР в Российской Федерации чуть более структурированы и дают возможность более четкого выбора варианта лекарственной терапии для конкретной клинической ситуации. В последующих разделах рассмотрим клинические исследования, которые легли в основу клинических рекомендаций в разных странах и их вошли в проведение нами метаанализа.

Эффективность лекарственной терапии первой линии – иммунотерапия

Основной тезис, который прослеживается в большинстве клинических рекомендаций это – вне зависимости от наличия мутации в гене *BRAF V600* (и других мутаций) приоритетным лечением первой и последующих линий терапии является назначение ИКТИ [4, 18, 132, 135, 209, 290].

Одним из основных исследований, которое легло в основу большинства рекомендаций является исследование Checkmate-067 (ипилимумаб + ниволумаб и ниволумаб по сравнению с ипилимумабом в качестве терапии первой линии, III фаза). Данные 6,5-летнего периода демонстрируют самую продолжительную медиану общей выживаемости (72,1 месяца), зарегистрированную на сегодняшний день в регистрационных исследованиях III фазы для пациентов с метастатической меланомой [194]. Впервые сообщается о специфичной для меланомы выживаемости (МСВ) – медиана не достигнута через 77 месяцев и 6,5-летняя МСВ составила 56% на фоне комбинированной иммунотерапии, что важно, учитывая возрастающий конкурирующий риск смерти от других причин, которые обеспечивает длительный контроль меланомы с помощью ингибиторов контрольных точек. Также ранее, при 5-летнем периоде наблюдения в исследовании Checkmate-067 был представлен анализ общей выживаемости в зависимости от уровня ЛДГ в сыворотке крови до начала терапии [150]. Показатели общей выживаемости среди пациентов с повышенным уровнем ЛДГ составили 38%, 28% и 15% в группах ниволумаб плюс ипилимумаб, ниволумаб и ипилимумаб соответственно. Было показано, что выживаемость заметно снижается у тех пациентов, у которых уровень ЛДГ увеличился вдвое по сравнению с верхней границей нормы. В этой подгруппе 5-летние показатели общей выживаемости составили 28%, 14% и 7% в группах ниволумаб + ипилимумаб, ниволумаб и ипилимумаб соответственно.

В нескольких исследованиях, посвященных изучению ниволумаба, было отмечено, что в качестве первой линии терапии иммунотерапия ниволумабом связана с лучшей выживаемостью, чем химиотерапия или иммунотерапия ипилимумабом [148, 189, 288]. Анализ 5-летней выживаемости CheckMate 066 (ниволумаб по сравнению в дакарбазином у пациентов без мутации в гене *BRAF*) показал снижение риска смерти на 50% (OR = 0,5; 95% ДИ: 0,40–0,63; $p < 0,0001$) после применения ниволумаба по сравнению с дакарбазином [148].

Еще одно регистрационное исследование монотерапии анти-PD1 пембролизумаба – KEYNOTE-006 [233] демонстрирует превосходство пембролизумаба над ипилимумабом у пациентов с метастатической меланомой, также как и в более ранних исследованиях [232, 234]. Пациенты, получавшие пембролизумаб, имели более длительную ОБ и ВБП, чем те, кто получал ипилимумаб. Эти результаты наблюдались независимо от статуса *BRAF* V600 или использования ранее ИПК *BRAF* или *MEK* у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600E или *BRAF* V600K, при этом медиана наблюдения у пациентов без летального исхода составила 57,7 месяцев. НЯ 3–4 степени, связанные с лечением, были зарегистрированы 17% пациентов из группы пембролизумаба и у 20% в группе ипилимумаба [233]. В KEYNOTE-006 5-летняя ОБ (38,7%) у пациентов, получавших пембролизумаб, аналогичная таковой в KEYNOTE-001 (34%); однако следует отметить, что KEYNOTE-001 ($n=655$) включали пациентов, не получавших лечения ($n=151$), и пациентов, ранее получавших ипилимумаб ($n=342$) или другие виды терапии, тогда как KEYNOTE-006 не включали пациентов, ранее получавших ипилимумаб, но пациенты могли получать химиотерапию или ИПК *BRAF* и ИПК *MEK* при мутации в гене *BRAF*. Медиана ОБ для первой линии терапии составила 38,7 мес. (95% ДИ: 27,3–50,7) для группы пембролизумаба и 17,1 мес. (95% ДИ: 13,8–26,2) для группы ипилимумаба (OR = 0,73; 95% ДИ: 0,57–0,92, $p=0,0036$); медиана ВБП составила соответственно 11,6 мес. (95% ДИ: 8,2–16,4) против 3,7 мес. (95% ДИ: 2,8–3,5) (OR = 0,54; 95% ДИ: 0,44–0,67, $p < 0,0001$). Медиана ОБ для второй линии терапии составила 23,5 мес. (95% ДИ: 16,8–34,2) против 13,6 мес. (95% ДИ: 10,7–22,0) (OR = 0,75; 95% ДИ: 0,55–1,03, $p=0,036$). При этом у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, получавших ранее ИПК *BRAF* и ИПК *MEK* или нет, медиана ОБ составила 20,4 мес. (95% ДИ: 12,8–35,6) против 11,9 мес. (6–17,8) (OR = 0,71; 95% ДИ: 0,46–1,08, $p=0,054$) [149, 233].

MIRACULUM является первым и регистрационным исследованием II фазы оригинального российского ингибитора IgG1 PD-1 с модифицированным Fc-фрагментом – пролголимаб. В исследование было включено 126 пациентов, которые были рандомизированы на две группы в соотношении 1:1 – пролголимаб 1 мг/кг 1 раз в 14 дней ($n=63$) (регистрационная доза в Российской Федерации) или пролголимаб 3 мг/кг 1 раз в 3 недели ($n=63$). Монотерапия пролголимабом привела к объективному ответу у 42 из 126 пациентов с

метастатической меланомой, получивших по крайней мере одну дозу. Многие пациенты, включенные в MIRACULUM, имели неблагоприятный прогноз. Почти у половины пациентов ECOG PS равнялся 1, более чем у трети был повышен уровень ЛДГ, у одной четвертой ранее проводилась системная терапия ≥ 1 линии по поводу метастатической меланомы и у одной пятой были метастазы в головной мозг. Также в исследование включались пациенты с увеальной и меланомой слизистой локализации. Пролголимаб продемонстрировал заметно лучшую эффективность у пациентов с меланомой кожи, не получавших ранее лекарственного лечения (n=45): ЧОО – 48,9%, 2-летняя ОВ – 64,4%, медиана ОВ – не достигнута, 2-летняя ВБП – 42,2% с медианой ВБП – 8,84 мес. (4,0 – не достигнута). НЯ 3 и более степени наблюдались у 12% пациентов [215].

Еще одним исследованием, результаты которого отражены в некоторых клинических рекомендациях является рандомизированное исследование III фазы RELATIVITY-047, сравнивавшее комбинации релатлимаб + ниволумаб по сравнению с монотерапией ниволумабом [211]. При медиане наблюдения 33,8 мес. (0,3–64,2) медиана ВБП составила 10,2 (6,5–15,4) в группе комбинированной терапии по сравнению с 4,6 мес. (3,5–6,5) в группе монотерапии (ОР = 0,79 (95% ДИ: 0,66–0,95); медиана ОВ – 51,0 (34,0 – не достигнуто) по сравнению с 34,1 мес. (25,2–44,7) ОР = 0,80; 95% ДИ: 0,66–0,99); 60 мес. меланома-специфическая выживаемость составила 58,2% (52,4–63,6) и 46,6% (40,1–52,7). Нежелательные явления 3–4 степени были зарегистрированы у 22% пациентов в группе комбинированной терапии и 12% в группе монотерапии; 18% и 10% НЯ в группах соответственно приводили к отмене терапии. Получив результаты этого исследования, эксперты, авторы клинических рекомендаций, до конца не понимают, какой подгруппе пациентов будет назначаться эта комбинация. Этот же вопрос обсуждается и в рекомендациях ESMO, так как результаты комбинации релатлимаб + ниволумаб не лучше результатов применения комбинации ипилимумаб + ниволумаб.

Проведенные регистрационные исследования и полученные результаты действительно изменили парадигму лечения метастатической меланомы и прогноз жизни пациентов. Однако, несмотря на достигнутые результаты, у пациентов из группы неблагоприятного прогноза, например, с метастатическим поражением печени или повышенным уровнем ЛДГ, результаты лечения значительно хуже. И эти пациенты, как правило, имеют неблагоприятный прогноз даже при проведении современного лекарственного лечения. Может ли проведение комбинированной таргетной терапии ИПК BRAF и ИПК MEK у пациентов с мутацией в гене *BRAF* изменить данную ситуацию? Ниже мы рассмотрим эффективность и переносимость таргетной терапии у пациентов по результатам основным регистрационных исследований,

которые легли в основу клинических рекомендаций. А также рассмотрим эффективность в отдельных подгруппах пациентов.

Эффективность лекарственной терапии первой линии – таргетная терапия при наличии мутации в гене *BRAF*

Большинство клинических рекомендаций приводит нас к мысли о том, что у пациентов с мутацией в гене *BRAF* при наличии факторов неблагоприятного прогноза (наличие симптомов заболевания, «висцерального криза», быстрой прогрессии) в 1-й линии терапии рекомендуется использовать таргетную терапию – комбинацию ИПК *BRAF* и *MEK* [18]. Этот выбор обусловлен кинетикой действия ИПК *BRAF* и *MEK*, высокими показателями ЧОО до 70% и быстрым достижением ответа вне зависимости от назначенного режима кТТ (вемурафениб + кобиметиниб или дабрафениб + траметиниб или энкорафениб + биниметиниб). Хорошо известны фармакодинамические отличия между ИПК *BRAF* и *MEK* с преимуществом среди ИПК *BRAF* энкорафениба и среди ИПК *MEK* – траметиниба [25, 72, 108, 265]. Несмотря на эти преимущества, 5-летние результаты схожи между всеми режимами кТТ. Рассмотрим их ниже в сводной таблице основных исследований.

Долгосрочные результаты рандомизированного исследования COLUMBUS (исследование III фазы, энкорафениб + биниметиниб и биниметиниб по сравнению с вемурафенибом) демонстрируют эффективность применения энкорафениба в сочетании с биниметинибом у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600 [77]. Это пятилетнее обновление результатов подтвердило предыдущие результаты о более длительных показателях ВБП и ОВ при лечении комбинацией энкорафениб плюс биниметиниб по сравнению с лечением вемурафенибом [312]. Медиана ВБП составила 14,9 мес. (11–20,2) в группе комбинированной терапии; 9,6 мес. (7,4–14,8) – в группе монотерапии энкорафениба; и 7,3 мес. (5,6–7,9) в группе вемурафениба (ОР = 0,51; 95% ДИ: 0,40–0,67); с показателями 5-летней ВБП – 23% в группе комбинации по сравнению с 10% в группе вемурафениба. Медиана ВБП в группе комбинированной таргетной терапии (наилучшей) у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ составила 22,0 мес. по сравнению с 5,6 мес. в подгруппе с повышенным уровнем ЛДГ (ОР = 4,22; 95% ДИ: 2,83–6,27), а 5-летняя выживаемость 33% у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ, и только лишь 3% – 3-летняя ВБП в группе пациентов с повышенным уровнем ЛДГ. Медиана ОВ составила 33,6 мес. в группе кТТ и 16,9 мес. в группе монотерапии ИПК *BRAF* вемурафенибом (ОР = 0,64; 95% ДИ: 0,50–0,81); при этом в подгруппе пациентов с нормальным уровнем ЛДГ – 51,7 мес. и 11,4 мес. в подгруппе пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (ОР = 3,47 (95% ДИ: 2,42–4,99). Комбинация энкорафениб и биниметиниб снижала риск смерти через 5 лет на 36% по сравнению

с вемурафенибом (медиана ОВ – 33,6 мес. и 16,9 мес.; ОР = 0,64; 95% ДИ: 0,50–0,81). С 5-летней общей выживаемостью в группе кТТ (энкорафениб и биниметиниб) 35% для всех включенных пациентов, 45% для подгруппы с нормальным уровнем ЛДГ и 9% в подгруппе пациентов с повышенным уровнем ЛДГ. Показатели ВВП и ОВ на каждом годовом этапе были выше в группе энкорафениб плюс биниметиниб, чем в группе вемурафениба. А кривые выживаемости при применении энкорафениба в сочетании с биниметинибом начали выравниваться примерно через 4 года. Аналогичные плато наблюдались при применении дабрафениба в сочетании с траметинибом и вемурафениба в сочетании с кобиметинибом, а также ИКТИ в клинических исследованиях метастатической меланомы [138, 147, 150, 225]. Хотя прямые сравнения не проводились, 5-летние показатели ВВП и ОВ при лечении энкорафенибом плюс биниметинибом в исследовании COLUMBUS соответствовали показателям, наблюдаемым при других комбинациях ИПК BRAF + MEK [21, 147]. Кроме того, комбинированное лечение ИПК BRAF и ИПК MEK улучшало переносимость; показатели большинства нежелательных явлений (НЯ) были ниже при использовании энкорафениба и биниметиниба по сравнению с монотерапией энкорафенибом.

Предыдущие исследования также показали, что как эффективность, так и переносимость ИПК BRAF улучшаются при добавлении ИПК MEK [21, 75, 176]. Вклад биниметиниба в комбинацию энкорафениб плюс биниметиниб был дополнительно оценен во второй части исследования COLUMBUS, в котором сравнивались энкорафениб в дозе 300 мг один раз в день плюс биниметиниб в дозе 45 мг два раза в день с энкорафенибом в виде монотерапии по 300 мг один раз в день [264]. Энкорафениб в сочетании с биниметинибом продемонстрировали значимое улучшение ВВП на 5,5 месяца (ОР = 0,57; 95% ДИ: 0,41–0,75) и ответа на терапию на 16%; кроме того, комбинация переносилась лучше, чем монотерапия, что приводило к большей относительной интенсивности дозы, меньшему количеству НЯ и меньшему количеству НЯ, приводящих к прекращению лечения [264].

Таким образом, 35% пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600, получавших энкорафениб плюс биниметиниб в исследовании COLUMBUS, были живы через 5 лет, при этом у 23% не наблюдалось прогрессирования; у 64% был достигнут объективный ответ. Среди пациентов с нормальным уровнем ЛДГ и поражением <3 органов на исходном этапе 5-летние показатели ВВП и ОВ составили 39% и 48% соответственно. Профиль безопасности, наблюдаемый при более длительном наблюдении, соответствовал предыдущим наблюдениям, и тяжесть токсичности при лечении энкорафенибом в сочетании с биниметинибом со временем снижалась. Эти данные демонстрируют долгосрочные преимущества энкорафениба в сочетании с биниметинибом у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600 [77].

Результаты объединенного анализа двух исследований (COMBI-d и COMBI-v) эффективности комбинированной терапии дабрафениб плюс траметиниб при метастатической меланоме показывают, что 34% пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600E или V600K были живы и у 19% не наблюдалось прогрессирования через 5 лет после начала терапии [282]. Кроме того, 5-летняя общая выживаемость составила 71% среди пациентов с полным ответом и 55% среди тех, у кого исходно был нормальный уровень ЛДГ, <3 органов с метастазами; а ВБП через 5 лет составила 49% и 31% в каждой подгруппе соответственно.

Многофакторный анализ исходных характеристик, которые были связаны с ВБП, ОВ подтвердил результаты предыдущих анализов, которые выявили значительную связь с возрастом, полом, функциональным статусом, уровнем ЛДГ и количеством органов с метастазами [139, 307]. Более высокая доля пациентов, которые оставались без прогрессирования или живы через 5 лет после рандомизации, имели исходные характеристики, которые были связаны с меньшей опухолевой нагрузкой и менее агрессивной кинетикой опухоли, чем в общей популяции. Пациенты, у которых был достигнут полный ответ, имели особенно хорошие результаты: 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 49% и 71% соответственно по сравнению с 19% и 34% в общей популяции. Пациенты, у которых был зарегистрирован полный ответ, и те, у кого была более длительная выживаемость, имели исходные факторы, которые были связаны с благоприятным прогнозом. Это позволяет предположить, что пациенты с более низкой распространенностью болезни могут с большей вероятностью получить ответ и иметь большую глубину ответа, что в итоге может способствовать долгосрочной выживаемости и при проведении кТТ (а не только при проведении терапии ИКТИ) [147]. Анализ исследования Robert C. и соавт. также показал связь между женским полом и улучшением отдаленных результатов, что часто встречается в исторических исследованиях меланомы (что было ранее рассмотрено в первой главе). Нежелательные явления, которые привели к отмене терапии дабрафениб и траметиниб, были зарегистрированы у 18% пациентов [147]. Для сравнения, метаанализ 20 рандомизированных исследований ИКТИ, в 7 из которых участвовали пациенты с меланомой, показал значительную разницу в относительной эффективности ИКТИ с большей пользой для мужчин [60].

Еще одно регистрационное исследование III фазы coBRIM (вемурафениб + кобиметиниб против вемурафениба) подтверждает как долгосрочную клиническую пользу, так и профиль безопасности терапии вемурафенибом и кобиметинибом у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600 [21]. При наблюдении не менее 5 лет с момента рандомизации последнего пациента результаты продолжают демонстрировать существенные преимущества комбинированной терапии вемурафенибом и кобиметинибом по сравнению с

монотерапией вемурафенибом [92]. Частота 5-летней ОВ составила 31% при использовании комбинации вемурафениба и кобиметиниба, что согласуется с данными, полученными при применении комбинации дабрафениб плюс траметиниб (34%) в объединенном анализе исследований COMBI-d и COMBI-v [147] и данными при применении комбинации энкорафениб и биниметиниб (35%) [77]. Аналогично объединенному анализу COMBI-d и COMBI-v, в исследовании соBRIM наблюдалось плато кривых ВБП и ОВ примерно через 3–4 года, что свидетельствует о благоприятных результатах выживаемости для значительной части пациентов, получавших кТТ. Более того, 5-летние показатели ОВ при применении кобиметиниба и вемурафениба у пациентов с нормальным и повышенным уровнем ЛДГ (43% и 16% соответственно) были идентичны показателям, достигнутому при применении дабрафениба и траметиниба (25% и 8% соответственно) в объединенном анализе исследований COMBI-d и COMBI-v [147] и при применении энкорафениба и биниметиниба в исследовании COLUMBUS (45% и 9% соответственно) [77]. Аналогичная доля пациентов в этих исследованиях получала последующее противоопухолевое лечение ИКТИ или таргетную терапию. Хотя степень, в которой последующее лечение влияет на долгосрочную ОВ, до конца неясна, недавние анализы показывают, что пациенты, у которых прогрессирование развивается после лечения кТТ, могут достичь эффекта и при последующем лечении с использованием ИКТИ или дополнительной таргетной терапией [174].

Еще один важный для таргетной терапии анализ четырех исследований у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600, получавших вемурафениб или комбинацию вемурафениб плюс кобиметиниб (BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 и соBRIM), продемонстрировал, что большая глубина ответа была связана с улучшением выживаемости [173]. Среди пациентов, получавших вемурафениб плюс кобиметиниб в исследовании соBRIM, те, у кого был достигнут полный ответ, имели наилучшие показатели выживаемости: 5-летние показатели ВБП и ОВ составили 39% и 55% по сравнению с 14% и 31% в общей популяции. ВБП и ОВ оставались неблагоприятными у пациентов, которые не достигли объективного ответа, при этом показатели ВБП и ОВ за 5 лет составили всего 4% и 13% соответственно [92]. Именно это обоснование – «близкое» прогрессирование болезни у пациентов, достигших только стабилизации болезни на фоне кТТ, – легло в основу рекомендаций NCCN с термином «прогнозируемый риск прогрессирования».

Таким образом, результаты регистрационных исследований III фаз демонстрируют высокие непосредственные результаты эффективности с ЧОО до 60–70% и с примерно 30% показателями общей выживаемости у пациентов с метастатической меланомой вне зависимости от факторов прогноза. При этом эффективность кТТ значительно снижается в подгруппе пациентов с неблагоприятным прогнозом (ЛДГ выше ВГН, большая распространенность

болезни, метастатическое поражение печени и др.), несмотря на высокую непосредственную ЧОО при проведении кТТ. Все это способствует дальнейшим исследованиям, а также попыткам определить правильную последовательность терапии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в первой линии лечения: ИКТИ или кТТ? Ведь все представленные в двух разделах результаты регистрационных исследований не сравнивают напрямую ИКТИ и кТТ в качестве терапии первой линии. И мы имеем возможность лишь косвенно при непрямом сравнении провести анализ результатов, что может нести в себе риск ошибок, связанных с различными исходными характеристиками пациентов, сроками проведения исследований, последующей терапией и другими факторами. Ниже мы рассмотрим результаты исследований, которые пытались определить последовательность терапии при метастатической меланоме.

Выбор первой линии терапии у пациентов при наличии мутации в гене *BRAF* – таргетная терапия или иммунотерапия

В данном разделе будут представлены результаты рандомизированных исследований сравнения разных последовательностей лечения. Одно из таких исследований, это исследование SECOMBIT – рандомизированное исследование II фазы. Пациенты, ранее не получавшие лечения с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* V600 из 37 центров в девяти странах были распределены в группу А (энкорафениб (450 мг перорально один раз в день) плюс биниметиниб (45 мг перорально два раза в день) до прогрессирования заболевания, затем переход на ипилимумаб плюс ниволумаб (ипилимумаб 3 мг/кг один раз каждые 3 недели и ниволумаб 1 мг/кг один раз каждые 3 недели × четыре цикла, затем ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 недели), группа В (ипилимумаб плюс ниволумаб до прогрессирования заболевания, затем энкорафениб плюс биниметиниб) или группа С (энкорафениб плюс биниметиниб в течение 8 недель, затем переход на ипилимумаб плюс ниволумаб до прогрессирования заболевания с последующим переходом на энкорафениб плюс биниметиниб). Первичной конечной точкой была ОВ в течение 2 лет. Вторичные конечные точки включали ВВП, 3-летнюю ОВ, наилучшую общую частоту ответа, продолжительность ответа и биомаркеры. Безопасность анализировалась на протяжении всего последовательного лечения у всех участников, которые получили по крайней мере одну дозу исследуемого препарата [91].

В общей сложности 209 пациентов были распределены случайным образом (69 – в группу А, 71 – в группу В и 69 – в группу С). При медиане наблюдения – 32,2 (межквартильный диапазон: 27,9–41,6) месяца медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе, и более 30 пациентов были живы во всех группах. 2-летняя и 3-летняя частота ОВ составила 65% (95% ДИ: от 54 до 76) и 54% (95% ДИ: от 41 до 67) в группе А, 73% (95% ДИ: от 62 до 84) и 62% (95% ДИ: от 48 до 76) в группе В и 69% (95% ДИ: от 59 до 80) и 60% (95% ДИ: от 58 до 72) в группе С. Исследование SECOMBIT показывает, что старт с комбинированной иммунотерапии

(или 3 мг/кг + ниво 1 мг/кг) до прогрессирования и затем переход на вторую линию комбинированной таргетной терапии (энко + бини) (группа В) обеспечивает значимые преимущества в выживаемости пациентов с меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600 [271]. При проведении подгруппового анализа в зависимости от уровня ЛДГ показатели 48 мес. ВБП в подгруппе с нормальным уровнем ЛДГ по сравнению с подгруппой пациентов с повышенным уровнем ЛДГ составили: А – 31%, В – 58%, С – 51% против А – 18%, В – 48%, С – 60% соответственно и 48 мес. ОВ: А – 53%, В – 70%, С – 56% против А – 42%, В – 53%, С – 65% соответственно. Эти результаты демонстрируют возможность использования 8-недельного курса кТТ энкорафенибом и биниметинибом с последующим переходом (не дожидаясь прогрессирования) на комбинированную иммунотерапию (группа С) у пациентов с высоким исходным уровнем ЛДГ. Во всех остальных клинических ситуациях целесообразно в качестве терапии первой линии рассмотреть назначение комбинированной иммунотерапии.

В исследовании DREAMseq [78] – проспективном рандомизированном исследовании III фазы последовательность терапии, начинающейся с ниволумаб + ипилимуаб до прогрессирования, за которым следует дабрафениб плюс траметиниб, ассоциируется с увеличением ОВ, чем обратная последовательность (старт с комбинации дабрафениб плюс траметиниб до прогрессирования с последующей терапией ипилимуаб + ниволумаб). Частота 2-летней ОВ составила 68,3% (59,5–75,6) по сравнению с 54,9% (45,7–63,2) (Log-rank $p=0,009$). Во всех исследованных клинических подгруппах (возраст, пол, ECOG PS, уровень ЛДГ или стадия заболевания), включая те, которые предположительно имели наилучшие результаты при BRAF-таргетной терапии [139, 193] или худшие результаты при иммунотерапии [191], наблюдалась тенденция к улучшению 2-летней ОВ для ниволумаба/ипилимуаба. Особенностью этого не спонсируемого фармацевтическими компаниями исследования (его проводило профессиональное сообщество) является то, что 24 пациента (18%) умерли в течение первых 10 мес. после начала иммунотерапии. Эта популяция отличалась относительно агрессивным течением и в целом получила меньшее число введений, как пишут авторы, чем в целом исследуемая популяция. Это наблюдение может свидетельствовать о том, что нам важно определить надежные биомаркеры чувствительности к иммунотерапии (экспрессия PDL1 в этом отношении не является надежной), чтобы лучше назначать более персонализированное лечение и/или пациенты с более агрессивным течением должны получать кТТ (даже в течение короткого курса, как это было изучено в исследовании SECOMBIT [269] или изучается в исследовании EBIN EORTC (NCT03235245) (ипилимуаб 1 мг/кг + ниволумаб 3 мг/кг, 4 введения и далее монотерапия ниволумабом до 2 лет против 12 недель кТТ энкорафениб + биниметиниб с последующей иммунотерапией ипилимуаб 1 мг/кг + ниволумаб 3 мг/кг). Первые результаты этого исследования были представлены на ASCO в 2024 г. [81]. И уже

сейчас очевидно, что даже выбранная доза ипилимумаба в 1 мг/кг сразу лучше, чем вводный курс комбинированной таргетной терапии в течение 12 недель. Медиана ВБП для ИТТ популяции пациентов составила в группе вводного курса кТТ ($n=136$) 9 мес. (95% ДИ: 7–13) и ИКТИ сразу ($n=135$) 9 мес. (95% ДИ: 5–14) ($OR = 0,87$; 90% ДИ: 0,67–1,12; стратифицированный log-rank $p=0,360$). Показатели 12-недельной, 6-месячной и 24-месячной ВБП составили в группе вводной кТТ 99% (95% ДИ: 95–100), 62% (95% ДИ: 53–70) и 29% (95% ДИ: 20–38) и в контрольной группе с ИКТИ – 73% (95% ДИ: 64–80), 56% (95% ДИ: 47–64) и 35% (95% ДИ: 26–44). И если говорить об основной цели исследования – ВБП в популяции ИТТ, то исследование негативное. Такой подход с индукционным курсом кТТ не дает преимуществ по сравнению со стартом сразу с комбинированной иммунотерапией. Но если посмотреть на анализ подгрупп, то мы увидим подгруппу пациентов, которая потенциально может получить пользу от такого подхода – это группа с уровнем ЛДГ более 2-х ВГН (24-мес. ВБП в исследуемой группе 25% (95% ДИ: 8–47) против 8% (95% ДИ: 0–29) в группе ИКТИ) и пациенты с метастатическим поражением печени (24-мес. ВБП в исследуемой группе – 28% (95% ДИ: 15–43) против 13% (95% ДИ: 4–29) в контрольной группе (комби ИТ)).

Другими причинами превосходства последовательности первой линии комбинированной иммунотерапии была длительность первичных ответов, которая составила на ниволумаб/ипилимумаб (88% продолжающихся ответов по сравнению с 50% на дабрафениб/траметиниб) и сопоставимая эффективность кТТ (в отличие от иммунотерапии) в условиях второй линии. Частота объективных ответов при проведении комбинированной иммунотерапии в первой линии составила 47,6% (39,3–58,4) и во вторую линию после кТТ дабрафенибом и траметинибом – 39,1% (25,1–54,6). В отличие от кТТ, где ЧОО в первой линии составила – 50,4% (40,2–58,2), и во второй после комбинированной иммунотерапии – 61,5% (40,6–79,8) [78]. Этот последний вывод подтверждается результатами исследования SECOMBIT, в котором частота объективных ответов для комбинации ниволумаб + ипилимумаб составила 45% против 25% после прогрессирования заболевания на фоне терапии ИПК BRAF/MEK [269], а также некоторыми ретроспективными анализами [142]. Кроме того, недавние исследования биологии меланомы на модели мышей и пациентов, опубликованные в Nature, демонстрируют, что приобретенная резистентность к терапии ингибиторами BRAF/MEK приводит к иммуносупрессивному опухолевому микроокружению, в котором отсутствуют функциональные дендритные клетки CD1031, тем самым вызывая перекрестную резистентность к иммунотерапии [30], и что целесообразно включение иммунотерапии в план лечения пациентов, получающих кТТ еще до развития приобретенной резистентности к кТТ. С другой стороны, последовательность лечения двумя дозами анти-PD-1 перед комбинацией MAPK-ингибитора максимизировала противоопухолевую эффективность и приводила к

устойчивой клональной экспансии Т-клеток как в интракраниальных, так и в экстракраниальных метастазах опухоли на мышинной модели [40]. Эти результаты были дополнительно подтверждены, когда короткий курс терапии ингибиторами BRAF/MEK был объединен с анти-PD-1 [293], что поддержало дальнейшее изучение этих ранних данных в клинических исследованиях I фазы. А также были найдены и другие биологические обоснования «ощущений» профессионального сообщества, что, может быть, имеет смысл комбинировать таргетную терапию и иммунотерапию у пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Особенно у пациентов из группы неблагоприятного прогноза, когда шанса на вторую линию терапии у пациента может и не быть. Так было инициировано и проведено несколько исследований (сочетание ингибиторов BRAF/MEK с ингибиторами PD-1/PDL1), большинство из которых оказались негативными. Но давайте чуть подробнее рассмотрим эти результаты.

Эффективность лекарственной терапии первой линии – тройные комбинации – комбинация таргетной и иммунотерапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*

В первую очередь потенциальная роль комбинации таргетной и иммунотерапии была направлена на использование различной кинетики клинического ответа двух групп препаратов, что приводит к противоопухолевой активности с высокой частотой ответа (для кТТ) и длительности действия (для ИКТИ) [253]. Гипотеза о синергизме комбинации ТТ и ИКТИ была подтверждена доклиническими данными, указывающими на то, что активация пути MAPK приводит к иммуносупрессивному микроокружению опухоли [220, 253, 299]. Опухолевое микроокружение при меланоме с мутацией в гене *BRAF* характеризуется повышенной экспрессией иммуносупрессивных цитокинов, сниженной экспрессией дифференцировочных антигенов меланомы, а также лейкоцитарных антигенов человека класса I и подавленной функцией специфичных для меланомы цитотоксических клеток [253]. Ингибиторы BRAF проявляют иммуносенсибилизирующие эффекты, усиливая презентацию антигена и антигенспецифическое распознавание Т-клетками [53, 270]. Кроме того, увеличивается число опухоли инфильтрирующих лимфоцитов в начале терапии [124].

Эти доклинические доказательства дают основания для сочетания иммунотерапии и таргетной терапии при метастатической меланоме. Тем не менее первоначальные попытки комбинировать ингибитор BRAF (вемурафениб) с анти-CTLA-4 (ипилимумаб) привели к дозозависимой печеночной токсичности, что привело к прекращению применения этой комбинации [169].

После получения ранних доклинических данных в нескольких клинических исследованиях II и III фазы была изучена эффективность тройной комбинации – иммунотерапия анти-PD1 с ИПК BRAF и MEK у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600. В этих исследованиях изучалась эффективность и переносимость

тройной терапии в рамках первой линии лечения, и выбор контрольной группы основывался на стандарте лечения на момент разработки дизайна исследования. Таким образом, доступные данные, за исключением продолжающегося исследования STARBOARD (энкорафениб + биниметиниб + пембролизумаб против пембролизумаб + плацебо) [26, 283], сравнивались с ингибиторами BRAF/MEK в контрольной группе.

Исследование Keynote-022: первоначальные данные о терапии дабрафенибом и траметинибом из клинического исследования фазы II, в котором изучалась тройная комбинация анти-PD-1 с ингибиторами BRAF/MEK у пациентов с меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* V600 III и IV стадий [45]. Первоначальные результаты были проанализированы после медианы наблюдения в 9,6 месяцев (диапазон: 2,7–23,4). Несмотря на численно более длительную ВБП и продолжительность ответа при тройной терапии, результаты были статистически незначимыми (заложенная статистическая достоверность различий в исследовании в рамках статистической гипотезы (p) не было достигнута). Кроме того, частота нежелательных явлений 3–5 степени, связанных с лечением была значительно выше в группе тройной терапии, чем в контрольной группе (58% и 25% соответственно). НЯ, которые приводили к редукции дозы были зарегистрированы в 27% и 15% соответственно. Наиболее частые – это лихорадка и диарея в группе тройной терапии и лихорадка и нейтропения в группе двойной терапии. НЯ, которые привели к отмене лечения, встречались в 47% и 20% соответственно. После более длительного периода наблюдения в группе тройной терапии было достигнуто нумерически и клинически улучшение выживаемости, хотя первичная конечная точка статистически значимого улучшения ВБП достигнута не была [188]. Последние результаты, представленные в 2022 году, показали, что пациенты в группе двойной терапии с большей вероятностью достигали объективного ответа (65% против 72%), но полный ответ чаще регистрировали в группе тройной терапии (20% против 15%). И медиана продолжительности ответа была больше в группе тройной терапии по сравнению с двойной (30,2 месяца против 12,1 месяца; ОР = 0,32; 95% ДИ: 0,17–0,59). Что так или иначе подтверждает исходное предположение о том, что добавление ингибитора PD1 к таргетной терапии позволит достичь увеличения длительности ответа. При медиане времени наблюдения после рандомизации 36,6 мес. Медиана ВБП составила 16,9 мес. (95% ДИ: 11,3–27,9) в группе тройной терапии и 10,7 мес. (95% ДИ: 7,2–16,8) в группе кТТ (ОР = 0,53; 95% ДИ: 0,34–0,83). Показатели 12-мес. ВБП составили 62% (95% ДИ: 48,1–73,5) и 47% (95% ДИ: 33,4–58,7%) и 24-мес. ВБП 41% (95% ДИ: 27,4–54,2) и 16% (95% ДИ: 8,1–27,1) соответственно. Показатели 12-мес. общей выживаемости составили 80% (95% ДИ: 67,5–88,1) в группе тройной терапии и 73% (95% ДИ: 60,2–82,7) в группе двойной терапии и 24-мес. ОВ составила – 63% (95% ДИ: 49,4–73,9) и 52% (95% ДИ: 38,4–63,4) соответственно. Подгрупповой поисковый анализ не выявил различий в показателях общей выживаемости в

какой-либо подгруппе пациентов, но продемонстрировал снижение риска в отношении ВБП в группе тройной терапии по сравнению с двойной у пациентов в возрасте ≤ 65 лет, мужчин, имеющих ECOG PS 0 или повышенный уровень ЛДГ.

Исследование IMspire150, III фаза, комбинация атезолизумаб плюс вемурафениб и кобиметиниб по сравнению с комбинацией вемурафениб плюс кобиметиниб у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600 [46]. В ходе исследования пациенты были случайным образом распределены для получения тройной комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба с вемурафенибом и кобиметинибом по сравнению с вемурафенибом и кобиметинибом в рандомизации 1:1 в соответствии с исходными уровнями ЛДГ и географическим регионом. Схема лечения была основана на предыдущих результатах исследования фазы Ib, в котором первоначальный индукционный курс вемурафениба и кобиметиниба с оценкой переносимости и последующим добавлением атезолизумаба после первого цикла лечения был переносимым и эффективным [45]. Следует отметить, что добавление атезолизумаба во втором цикле лечения сопровождалось снижением дозы вемурафениба с 960 мг в сутки до 720 мг в сутки. Впоследствии в исследовании фазы III было рандомизировано в общей сложности 514 пациентов, не получавших лечения, и они были включены в окончательный анализ. Первичной конечной точкой исследования явилась оценка ВБП. Исследование достигло своей основной конечной точки и смогло продемонстрировать дополнительную ценность добавления атезолизумаба по сравнению с вемурафенибом и кобиметинибом. Среднее время наблюдения – 18,9 месяцев (межквартильный диапазон 10,4–23,8 месяцев), по прошествии которого медиана ВБП составила 15,1 и 10,6 месяцев (OR = 0,78; 95% ДИ: 0,63–0,97, $p=0,024$) для тройной и двойной групп соответственно. Частота объективного ответа была схожей между двумя группами (66,3% против 65%); так же, как и доля пациентов, достигших полного ответа (15,7% против 17,1%). Средняя продолжительность ответа была более длительной у пациентов, получавших тройную комбинацию (21 месяц против 12,6 месяца), а кривые ВБП разошлись после семи месяцев лечения, что указывает на более длительный эффект лечения, связанный с добавлением атезолизумаба. Основываясь на этих результатах, тройная терапия атезолизумабом, кобиметинибом и вемурафенибом получила одобрение FDA; в настоящее время эта комбинация является единственной одобренной тройной терапией. Анализ 2022 года исследования IMspire150 показал, что на момент окончания сбора данных (8 сентября 2021 г.) умерли 273 пациента (126 в группе атезолизумаба и 147 в контрольной группе). Медиана наблюдения составила 29,1 месяцев (10,1–45,4) в группе атезолизумаба по сравнению с 22,8 месяцами (10,6–44,1) для контрольной группы. Медиана общей выживаемости составила 39,0 месяцев (95% ДИ: 29,9 – не поддается оценке) в группе атезолизумаба против 25,8 месяцев (22,0–34,6) в контрольной группе (OR = 0,84; 95% ДИ: 0,66–

1,06; $p=0,14$). В дополнительно проведенном анализе в зависимости от варианта мутации в гене *BRAF* – для V600E был продемонстрирован еще больший выигрыш от тройной терапии по сравнению с двойной: медиана ВВП – 16,2 мес. против 10 мес. (OR = 0,68; 95% ДИ: 0,53–0,87, $p=0,003$) для мутации V600E. Для всех пациентов, включенных в исследование: медиана ВВП – 15,1 мес. против 10,6 мес. (OR = 0,78; 95% ДИ: 0,63–0,97, $p=0,024$) соответственно. Медиана ОВ для мутации *BRAF* V600E составила 42,2 мес. (30,4 – НД) по сравнению с 25,1 мес. (19,3 – 31,6) (OR = 0,76; 95% ДИ: 0,58–1,0, $p=0,0519$) [223].

Таким образом, дополнительное наблюдение в исследовании IMspire150 показало, что общая выживаемость при применении атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба статистически значимо не улучшалась по сравнению с плацебо, вемурафенибом и кобиметинибом у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600, хотя нумерическое улучшение было отмечено. Стоит обратить внимание, что у пациентов с подтипом мутации *BRAF* V600E улучшение нумерически более значимое. Ожидаются результаты окончательного анализа, чтобы установить, может ли быть достигнуто значительное улучшение общей выживаемости при длительном наблюдении при применении этой тройной комбинации по сравнению с только вемурафенибом и кобиметинибом. Но вероятнее всего значимого улучшения выживаемости в общей популяции мы уже не увидим [228].

STARBOARD – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы, предназначенное для сравнения эффективности и безопасности энкорафениба плюс биниметиниб плюс пембролизумаб по сравнению с плацебо плюс пембролизумаб для лечения метастатической или нерезектабельной местнораспространенной меланомы с мутацией *BRAF* V600E/K [283].

Первичной конечной точкой исследования STARBOARD является ВВП. Ключевой вторичной конечной точкой является общая выживаемость. Дополнительные вторичные конечные точки включают общую частоту ответа, продолжительность ответа, частоту контроля заболевания, время до ответа, безопасность и фармакокинетику. В продолжающемся исследовании STARBOARD примут участие примерно 624 пациента. Ожидается, что окончательный анализ будет проведен примерно через 24 месяца после рандомизации первого участника. Предполагается, что медиана ВВП в контрольной группе с пембролизумабом составляет приблизительно 11 месяцев [233], с увеличением примерно до 16 месяцев в группе триплетов. Исследование было запущено в 2022 году и на сегодняшний день (2024 год) его результаты еще не опубликованы.

Исследование COMBI-i, III фаза ($n=532$), комбинация спартализумаб, дабрафениб и траметиниб ($n=267$) по сравнению с комбинацией дабрафениб и траметиниб ($n=265$) у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600, ранее не получавших

терапию [252]. Первичной конечной точкой исследования была ВБП. Исследование не достигло первичной конечной точки, но результаты соответствовали тем, о которых ранее сообщалось в исследовании Keynote-022 [107]. При медиане наблюдения 27,2 мес. медиана ВБП составила 16,2 месяцев (95% ДИ: 12,7–23,9 месяцев) в группе тройной терапии по сравнению с 12,0 месяцами (95% ДИ: 10,2–15,4 месяцев) в группе двойной (ОР = 0,82; 95% ДИ: 0,66–1,03; $p=0,042$; односторонний). 24-мес. ВБП составила 44% (95% ДИ: 37–50) в группе тройной терапии и 36% (95% ДИ: 30–42) в группе двойной терапии. Показатель частоты объективного ответа существенно не отличался между двумя группами лечения (69% против 64%), и доля пациентов, достигших полного ответа, также была сходной (20% против 18%). Средняя продолжительность ответа не была достигнута (95% ДИ: 18,6 месяцев – NR) в группе тройной терапии, тогда как в группе двойной терапии данный показатель составил 20,7 месяцев (95% ДИ: 13,0 – NR). По данным подгруппового анализа у пациентов с >3 органов с метастазами преимущество в сторону тройной терапии в отношении ВБП (ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,46–0,87) (при < 3 органов с метастазами (ОР = 1,6; 95% ДИ: 0,77–1,46)) и при сумме диаметров очагов более 66 мм (ОР = 0,52; 95% ДИ: 0,37–0,73) (при сумме очагов < 66 мм (ОР = 1,07; 95% ДИ: 0,79–1,46)). Разницы в зависимости от уровня ЛДГ, возраста, пола и других характеристик не было. У 55% пациентов в группе тройной терапии и у 33% пациентов в группе двойной терапии были зарегистрированы НЯ 3 и более степени, связанные с лечением. Отмена по причине токсичности всех лекарственных препаратов из-за НЯ зарегистрировано в 12% в группе тройной терапии и 8% в группе двойной терапии [106].

При периоде наблюдения 42,8 месяца медиана ОВ не была достигнута в группе тройной терапии, тогда как в группе двойной терапии составила 40,4 месяца (ОР = 0,79; 95% ДИ: 0,62–1,03). Показатели 2-летней и 3-летней ОВ составили 67,7% (95% ДИ: 61,6–73,1) и 60,1% (95% ДИ: 53,8–65,8) в группе тройной терапии против 61,9% (95% ДИ: 55,6–67,5) и 52,9% (95% ДИ: 46,6–58,9) в группе двойной соответственно. Преимущество ОВ в сторону тройной терапии было в следующих подгруппах: общее состояние по шкале ECOG PS 1 (ОР = 0,50; 95% ДИ: 0,32–0,8), возраст ≥ 65 лет (ОР = 0,58; 95% ДИ: 0,36–0,94), PD-L1 отрицательных ($< 1\%$) (ОР = 0,62; 95% ДИ: 0,42–0,91), с суммой диаметров очагов ≥ 66 мм исходно (ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,43–0,91) и органов с метастазами ≥ 3 (ОР = 0,66; 95% ДИ: 0,47–0,94). НЯ ≥ 3 степени, связанные с лечением, были у 56,9% против 35,2% соответственно. Редукция дозы дабрафениба и траметиниба наиболее часто была необходима в группе тройной терапии (47,2% против 25,4% и 45,7% против 25,4% соответственно), что способствовало более низкой относительной интенсивности дозы; НЯ, приведшие к отмене всех 3 исследуемых препаратов, наблюдались у 13,5% против 8% пациентов соответственно [106].

Сетевой метаанализ Coggie P. и соавт. поставил своей целью оценить относительную эффективность и безопасность таргетной терапии для лечения метастатической меланомы. В него вошли в общей сложности 43 публикации, сообщающие о 15 исследованиях таргетной терапии, и 42 публикации, сообщающие о 18 исследованиях иммунотерапии. Из-за существенной гетерогенности исследований иммунотерапии между исследованиями в ходе анализа рассматривалась сеть, ограниченная таргетной терапией. Среди комбинированных методов лечения энкорафениб + биниметиниб превосходил дабрафениб + траметиниб по общей частоте ответа ($OR = 1,86$; 95% ДИ: 1,10, 3,17), превосходил вемурафениб + кобиметиниб с меньшим количеством серьезных побочных эффектов ($OR = 0,51$; 95% ДИ: 0,29, 0,91) и меньшим количеством отмен из-за побочных эффектов ($OR = 0,45$; 95% ДИ: 0,21, 0,96) и превосходит атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб с меньшим количеством серьезных побочных эффектов ($OR = 0,41$; 95% ДИ: 0,21, 0,82). Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб и энкорафениб + биниметиниб в целом были сопоставимы по конечным точкам эффективности. Среди двойной комбинированной терапии комбинация энкорафениб + биниметиниб продемонстрировала высокую вероятность улучшения по всем показателям эффективности и безопасности. Данный сетевой метаанализ подтверждает, что комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия и сопоставима по эффективности с тройной терапией, но лучше по переносимости. Энкорафениб + биниметиниб обладает благоприятным профилем эффективности по сравнению с другими видами двойной комбинированной терапии и благоприятным профилем безопасности по сравнению как с двойной, так и с тройной комбинированной терапией [93]. Ограничением данного анализа является тот факт, что сюда не были включены исследования с ИКТИ.

Исследования тройных схем показали либо тенденцию, либо статистически значимое улучшение медианы ВВП по сравнению с комбинацией ИПК BRAF/MEK [46, 90, 107], и FDA одобрило комбинацию вемурафениб, кобиметиниб и атезолизумаб. Однако результаты исследования DREAMseq предполагают, что более подходящим сравнением для этих схем было бы применение комбинированной иммунотерапии ниволумаб и ипилимумаб или монотерапии анти-PD1 (что наиболее широко используется в реальной клинической практике). Более того, при непрямом сравнении очевидно, что схемы тройной терапии не превышают 2-летнюю ВВП, наблюдаемую при использовании комбинации ИКТИ, и, учитывая отсутствие установленной эффективной терапии второй линии для пациентов с прогрессированием заболевания после тройной терапии, вероятно, будут иметь более низкую ОВ в течение 2 лет и далее [78]. При этом данные метаанализа тройной комбинированной терапии PD-1/PD-L1, ингибиторами BRAF и MEK, с одной стороны, демонстрируют лучшие показатели

выживаемости (на том периоде наблюдения, который был доступен), но сопряжены с более высокой частотой НЯ по сравнению с кТТ или монотерапией [309].

Таким образом, сегодня четко не определено место тройной терапии в лечении пациентов с метастатической меланомой, не выделена подгруппа пациентов, которая могла бы получить наилучшую пользу от такого подхода. Поэтому в некоторых клинических рекомендациях тройная терапии не рекомендована вне рамок клинических исследований (ESMO, NICE). Также практически в каждом исследовании прослеживается важность определения ключевых прогностических факторов при меланоме (уровень ЛДГ, вариант мутации в гене *BRAF* V600), адекватной оценки распространенности болезни и локализации метастатических очагов. Таким образом, мы видим, что место и роль тройной терапии по результатам РКИ до сих пор четко не определена и в рутинной клинической практике в большинстве случаев мы ориентируемся на последовательное использование таргетной и иммунотерапии.

Ниже представлена сводная таблица по всем основным исследованиям (Таблица 1.7).

Таблица 1.7 – Данные непрямого сравнения результатов основных регистрационных исследований при метастатической меланоме

Исследование, год	Фаза	Номера пациентов и группы	ОР [95% ДИ], р для ОВ	НЯ 3-4 ст. %	Отмена терапии по причине НЯ, %
coBrim, 2015 [75]	III	495 (247, вемурафениб + кобиметиниб против 248, вемурафениб + плацебо)	0,70 [95% ДИ: 0,55–0,90], p=0,005	60	2
Объединенный анализ COMBI-v и COMBI-d, 2015, 2019 [147]	III	563 дабрафениб + траметиниб (211 в исследовании COMBI-d и 352 в исследовании COMBI-v)	5-летняя ОВ 34% [95% ДИ: 30 – 38]	59	18
COLUMBUS, 2017 [77]	III	577 (192, энкорафениб + биниметиниб против 194, энкорафениб против 191, вемурафениб)	0,64 [95% ДИ: 0,50–0,81] (против энкорафениба), 0,93 [95% ДИ: 0,72–1,19] (против вемурафениба)	70	18
Checkmate-067, 2015, 2022 [189, 194]	III	945 (314, ниволумаб + ипилимумаб и 316, ниволумаб против 315, ипилимумаб)	0,52 [95% ДИ: 0,43–0,64], p<0,001	55	36,4
KEYNOTE-006, 2015 [233]	III	834 (556, пембролизумаб против 278 ипилимумаб)	0,73 [95% ДИ: 0,61–0,88], p=0,00049	17	10
CheckMate 066, 2015 [148]	III	418 (210, ниволумаб против 208, дакарбазин)	0,5 [95% ДИ: 0,40–0,63], p<0,0001	16	5
MIRACULUM, 2017 [215]	II	126 (пролголимаб, 63 пациента 1 мг/кг, 63 – 3 мг/кг)	57,1% (2-летняя)	12,7	3,2
RELATIVITY-047, 2018 [211]	II–III	714 (355, релатлимаб + ниволумаб против 359, ниволумаб)	0,81 [95% ДИ: 0,67–0,97]	22	18
SECOMBIT, 2016 [271]	II	209 (69, энкорафениб + биметиниб до прогрессирования с последующим ипилимумаб + ниволумаб (А) против 71, ипилимумаб + ниволумаб до прогрессии с последующим энкорафениб + биметиниб (В) против 69, «сэндвич»: энкорафениб + биметиниб 8 недель, затем ипилимумаб + ниволумаб до прогрессирования с последующим возвратом к энкорафениб + биметиниб (С))	0,81 [95% ДИ: 0,48–1,37]	59	10

Продолжение таблицы 1.7

SECOMBIT, 2016 [271]	II	209 (69, энкорафениб + биметиниб до прогрессирования с последующим ипилимумаб + ниволумаб (А) против 71, ипилимумаб + ниволумаб до прогрессии с последующим энкорафениб + биметиниб (В) против 69, «сэндвич»: энкорафениб + биметиниб 8 недель, затем ипилимумаб + ниволумаб до прогрессирования с последующим возвратом к энкорафениб + биметиниб (С))	0,81 [95% ДИ: 0,48–1,37]	59	10
DREAMSeq, 2022 [78]	III	265 (133, ниволумаб 1й линии + ипилимумаб против 132, дабрафениб + траметиниб)	0,68 [95% ДИ: 0,46–1,0]	59.5	-
KEYNOTE-022, 2015 [188]	II	120 (60, пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб против 60, плацебо + дабрафениб + траметиниб)	0,64 [95% ДИ: 0,38–1,06]	70	47
IMspire 150, 2017 [228]	III	514 (256, атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб против 258, кобиметиниб + вемурафениб)	0,84 [95% ДИ: 0,66–1,06], p=0,14	71	38
COMBI-I, 2017 [106]	III	532 (267, спартализуамаб + дабрафениб + траметиниб против 265, плацебо + дабрафениб + траметиниб)	0,79 [95% ДИ: 0,59–1,05]	70	22

Примечание – В таблице приведены результаты для исследовательской группы (группа сравнения не указывалась), если не указано иное.

Эффективность повторного назначения таргетной терапии или иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой

Таргетная терапия. Gebhardt С. и соавт. в 2020 г. опубликовали статью, касающуюся общей терминологии, которую как они считают целесообразно использовать в дальнейшем для лучшего понимания и интерпретации того, что происходит с пациентом в зависимости от сроков прогрессирования и варианта терапии [300]. Термины rechallenge и retreatment были разделены, и были даны определения. Rechallenge – повторное применение препаратов того же самого класса после прогрессирования заболевания у пациентов, у которых ранее было зарегистрировано клиническое улучшение или ответ при использовании по поводу неоперабельной и/или метастатической меланомы. Retreatment – повторное лечение с использованием препаратов того же самого терапевтического класса, если ранее лечение было завершено без данных за прогрессирование (например, после планового завершения курса адъювантной терапии, отмена из-за токсичности на фоне контроля болезни).

Повторное назначение ИПК BRAF/MEK может быть подходящим вариантом лечения для пациентов, которые ранее получали таргетную терапию ИПК BRAF и MEK по поводу метастатической меланомы и имели первоначальный ответ, за которым последовало прогрессирование заболевания, а также и в случаях, когда пациенты получали адъювантную кТТ по поводу меланомы III стадии высокого риска после хирургического лечения, после которой последовало прогрессирование заболевания.

Несколько исследований продемонстрировали клинические преимущества повторного применения ИПК BRAF/MEK у пациентов с метастатической меланомой [54, 74, 80, 82, 263, 302].

В ретроспективное исследование Valpione и соавт. было включено 116 пациентов с метастатической меланомой, которые получили первую линию терапии ИПК BRAF (58,6%), BRAF + MEK (35,3%) и BRAF + ИКТИ (4,3%) и впоследствии получили терапию ИПК BRAF или BRAF + MEK в качестве терапии 3 линии. Медиана продолжительности 1-й линии терапии ИПК BRAF + /- ИПК MEK составила 9,4 месяцев. Было установлено, что длительность терапии 1 линии была связана с частотой объективных ответов при повторном назначении таргетной терапии в 3 линии (14,8 месяцев для пациентов, у которых развился объективный ответ на терапию, против 9,7 месяцев для пациентов, которые не ответили на лечение, $p=0,014$). У пациентов, достигших контроля над заболеванием на фоне повторного назначения ТТ, отмечен более длительный интервал между первичным и повторным назначением ИПК BRAF + /-ИПК MEK (8,8 месяцев против 6,7 месяцев соответственно ($p=0,011$)). Наиболее частыми причинами прекращения терапии были прогрессирование заболевания у 83 больных (71,6%), нежелательные явления у 16 (13,8%) и другие причины у 9 пациентов (7,8%). В интервале

между назначением таргетной терапии 71,5% пациентов в качестве 2 линии получили иммунотерапию, причем 22 пациентам (18,9%), проводилась последовательная иммунотерапия анти-CTLA4 с последующим переходом на анти-PD1 терапию. Другие варианты лечения получили 17% пациентов, «лекарственные каникулы» были у 11% пациентов. Медиана продолжительности без лечения таргетными препаратами составила 7,7 мес. (95% ДИ: от 0,9 до 34,9 мес.). Большинство пациентов (62,9%), которые получили монотерапию ИПК BRAF в первой линии, получили комбинированную таргетную терапию при повторном использовании (66,3%), что было связано с изменением рекомендаций по лечению. Частота объективных ответов (ЧОО) при повторном назначении ИПК BRAF + /- ИПК МЕК составила 42%: полный ответ наблюдался у 3% пациентов, частичный ответ у 39%, стабилизация заболевания у 24% и прогрессирование заболевания у 30%, данные по 4% пациентов отсутствуют. Медиана ОВ после повторного лечения составила 9,8 месяцев (95% ДИ: 0,2–34,4 мес.), медиана ВБП – 5 месяцев (95% ДИ: от 0,2 до 31,7 мес.). Однолетняя общая выживаемость составила 42,8%, однолетняя выживаемость без прогрессирования составила 23,1%. Таким образом, мы видим, что при повторном назначении ТТ у четверти пациентов удается достичь 12-месячной выживаемости без прогрессирования. Что в целом на сегодняшний день является приемлемым результатом для данной категории пациентов [263].

Результаты спланированного проспективного исследования II фазы – COMBI-rechallenge Schreuer и соавт. были опубликованы в 2017 году. В исследование было включено 25 пациентов, которые в качестве первой линии терапии получали таргетную терапию. Все 25 пациентов ранее прервали лечение таргетными препаратами вследствие прогрессирования заболевания. Медиана ВБП составила 6,9 месяцев (95% ДИ: 4,8–9,1 мес.). После прогрессирования – 1 пациент (4%) получил анти-PD-1 терапию, 9 (36%) – анти-CTLA-4, 15 (60%) – последовательную анти-PD-1 и анти-CTLA-4 терапию. Медиана времени между первым применением таргетной терапии и повторным назначением составила 6,1 мес. (95% ДИ: 4,6–7,8 мес.). Медиана ВБП во время повторного назначения ТТ составила 4,9 месяцев (95% ДИ: 3,6–6,2 месяцев). Частота контроля над заболеванием составила 72%. Подтвержденный частичный ответ был зарегистрирован у восьми (32%) пациентов (при этом у 6 пациентов было метастатическое поражение головного мозга), стабилизация заболевания у 10 (40%) пациентов, у 7 (28%) пациентов было отмечено прогрессирование заболевания в течение 2 месяцев после начала терапии. Медиана ОВ составила 19,9 месяцев (95% ДИ: 0–1,2 мес.) [80]. Важно отметить, что использование комбинации ИПК BRAF + МЕК при возврате было связано с более длительной общей выживаемостью, чем возобновление лечения только лишь с монотерапией ИПК BRAF; однако ЧОО ниже и длительность ответов меньше при повторном назначении таргетной терапии, чем на первоначальную терапию [263].

Несмотря на высокую непосредственную эффективность и ЧОО почти 70% при проведении первой линии кТТ, более чем у половины пациентов в течение года будет зарегистрировано прогрессирование заболевания из-за резистентности опухоли. И в большинстве случаев это будет приобретенная резистентность. Резистентность к таргетной терапии может быть разделена на первичную и приобретенную. Первичная резистентность у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600 встречается редко (менее 5–10% случаев). Об этом свидетельствует низкая частота прогрессирования заболевания при первичной оценке эффективности кТТ и низкая частота преждевременного прекращения кТТ из-за рецидива заболевания при проведении адъювантной терапии в исследовании COMBI-AD (5%) [32]. Повторное назначение пациентам ИПК BRAF/MEK стало альтернативой для улучшения ответа и результатов выживаемости.

В 2023 году Priantti J.N. и соавт. опубликовали результаты систематического обзора и метаанализа, посвященного повторному назначению таргетной терапии. Целью этого систематического обзора и метаанализа являлась оценка эффективности и безопасности повторного назначения таргетной терапии пациентам с прогрессированием заболевания. В финальный анализ вошло семь исследований, включающих в общей сложности 400 пациентов. Большинство пациентов получили иммунотерапию перед повторным назначением ТТ, и 79% пациентам была назначена комбинированная таргетная терапия в рамках повторного назначения. Медиана ВБП во время повторного назначения ИПК BRAF/MEK составила 5 месяцев (95% ДИ: 4–5,9) на основе объединенных данных медиан из пяти исследований. Медиана ОВ – 9,8 месяцев (95% ДИ: 9,3–20,4) по данным из четырех исследований. Однолетняя ОВ составила 42,63% (95% ДИ: 30,25–55,02) со значительной вариабельностью между исследованиями ($I^2=70\%$, $p=0,01$). Также был проведен объединенный анализ отношений рисков в отношении ВБП (3 исследования) и ОВ (2 исследования), сравнивая (1) наличие или отсутствие метастазов в мозг и (2) нормальный и повышенный уровни ЛДГ. Анализы не выявили статистически значимых результатов (однако они были ограничены данными из публикаций). Частота объективного ответа составила 34%, частота контроля над заболеванием – 65%. Новых случаев НЯ при повторном использовании ТТ зарегистрировано не было. В двух исследованиях сообщалось, что профиль безопасности во время повторного назначения ТТ был схожим с переносимостью первого назначения ТТ [31, 54], тогда как в одном исследовании [263] была зарегистрирована лучшая переносимость во время повторного лечения. Не было ни одного случая летального исхода, связанного с лечением. Наиболее частыми НЯ были лихорадка и сыпь [126].

Таким образом, повторное назначение ИПК BRAF/MEK может улучшить результаты лечения у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* и

прогрессированием заболевания на фоне двух линий терапии (с использованием и ТТ и ИКТИ). Эти результаты имеют важное значение для клинической практики, особенно в условиях прогрессирования заболевания и ограниченных вариантов лечения.

Иммунотерапия. От 40% до 60% пациентов с метастатической меланомой отвечают на терапию ингибиторами контрольных точек иммунитета в рамках первой линии терапии и ответы часто длительны [287]. Однако у половины всех пациентов с метастазами в итоге развивается прогрессирование. При применении терапии целесообразно также использовать термины *rechallenge* и *retreatment*. Среди пациентов с метастатической меланомой при лечении ИКТИ возможно выделить два типа нечувствительности/ резистентности: первичная нечувствительность опухоли к проводимой терапии и приобретенная со временем резистентность после ответа на лечение. Термин *rechallenge* (повторное назначение) более применим ко второму сценарию [17]. Но в отличие от таргетной терапии для ИКТИ более характерна первичная нечувствительность опухоли к лечению. И в клинической практике очень важно разделять этих пациентов, поскольку возврат к тому же варианту ИКТИ (например, анти-PD1) у пациентов с приобретенной во время отмены лечения резистентностью может быть оправдан. А вот возврат того же варианта терапии у пациента, который исходно не имел результата от этого лечения не несет никакого практического смысла. Здесь требуется эскалировать терапию, например, добавлять анти-CTLA4 или таргетную терапию леватинибом к анти-PD1 терапии или др. При меланоме с мутацией в гене *BRAF* переключение терапии с ИКТИ на комбинированную таргетную терапию ИПК BRAF/MEK или тройную терапию (с добавлением ингибитора PD-1) возможно либо в заранее определенной последовательности, не связанной с прогрессированием, либо после возникновения прогрессирования во время терапии ИКТ. Но из-за недостатка данных крупных клинических исследований стандартизированного подхода не существует; однако текущая практика заключается в том, чтобы сменять терапию при прогрессировании [134, 146, 312].

Пациенты, у которых наблюдается рецидив или прогрессирование заболевания после завершения года адъювантной терапии анти-PD1 пембролизумабом представляют особый интерес с точки зрения выбора системной терапии. В этой связи интерес представляют результаты исследования KEYNOTE-054 (пембролизумаб против плацебо с возможным кроссовером при прогрессировании на пембролизумаб при меланоме кожи высокого риска III стадии после операции). В группе адъювантной терапии пембролизумабом в исследовании KEYNOTE-054 у 47 пациентов произошел рецидив более чем через шесть месяцев после завершения адъювантной терапии, из которых 20 пациентам повторно был назначен пембролизумаб при прогрессировании. У 9/20 пациентов была нерезектабельная IV стадия заболевания, и их можно было оценить на предмет объективного ответа. Медиана ВБП

составила 4,1 мес. (95% ДИ: 2,6 – НО), ЧОО – 11% (только один полный ответ). В то время как, например, в группе кроссовера (то есть, по сути, пациенты получили первое назначение пембролизумаба в качестве первой линии терапии, n=155) медиана ВБП составила 8,5 мес. (95% ДИ: 5,7-15,2) и 3-летняя ВБП составила 32% (95% ДИ: 25–40). Среди 80 пациентов с IV стадией и возможностью оценки ответа у 31 (39%) был зарегистрирован объективный ответ: у 14 (18%) пациентов полный ответ и у 17 (21%) пациентов частичный ответ. Частота 2-летней ВБП у пациентов с ответом составила 69% (95% ДИ: 48–83). То есть в группе кроссовера ожидаемо были получены результаты схожие с эффективностью первой линии, полученной в других исследованиях [104].

Owen C.N. и соавт. [196] провели многоцентровой с участием 16 центров ретроспективный анализ пациентов, у которых рецидивы наблюдались во время и после завершения адъювантной монотерапии PD-1 по поводу хирургически удаленной меланомы III/IV стадии. Анализ данных показал, что у 147/850 (~17%) всех пациентов, получавших адъювантную монотерапию PD-1, наблюдался рецидив. Из 136 пациентов с меланомой кожи медиана времени до рецидива составила 4,6 мес. (0,3–35,7); у 104 (76%) пациентов рецидивы наблюдались во время терапии после медианы лечения 3,2 месяца и у 32 (24%) пациентов рецидивы наблюдались после завершения адъювантной терапии в среднем через 12,5 месяцев после прекращения лечения, включая 21 (15%) пациентов, которые завершили лечение раньше из-за токсичности. У 59 (43%) пациентов был зарегистрирован локальный рецидив, а у 77 (57%) – появление отдаленных метастазов. Из тех, у кого был местный рецидив, у 22/59 (37%) впоследствии появились отдаленные метастазы. 89 (65%) пациентов получали системную терапию после прогрессирования, у 20 из которых наблюдалось прогрессирование после отмены адъювантной монотерапии PD-1. Из этих 20 пациентов 2/5 (40%) ответили на монотерапию PD-1, 2/5 (40%) ответили на эскалированную терапию на основе ипилимумаба и 9/10 (90%) ответили на ИПК BRAF/MEK. Два пациента, получившие повторный курс анти-PD-1, завершили ранее 12-месячный стандартный курс адъювантной терапии и рецидив у них был зарегистрирован через 5,6 и 13,5 месяцев; ответ на повторный курс анти-PD-1 у них сохранялся после 10,3 и 5,4 месяцев лечения. Из тех пациентов, у которых прогрессирование было зарегистрировано во время проведения адъювантной иммунотерапии анти-PD1 и была возможность оценить эффективность последующего лечения: ни один (0/6) не ответил на только анти-PD-1 терапию; 8/33 пациентов, подлежащих оценке (24%), ответили на эскалированную терапию на основе ипилимумаба (монотерапия или в комбинации с анти-PD-1), и 18/23 (78%) ответили на терапию ИПК BRAF/MEK. Авторы этой работы пришли к выводу, что повторное назначение анти-PD1 имеет смысл лишь у отдельных пациентов, у которых прогрессирование заболевания регистрируется после планового завершения курса

адьювантной терапии. В остальных случаях целесообразно менять или эскалировать лечение [196].

Во втором крупном многоцентровом ретроспективном исследовании da Silva и соавт. оценивали рецидив после адьювантной и неадьювантной монотерапии анти-PD-1 [185]. Из 44/355 (12,4%) пациентов с меланомой, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания после адьювантной монотерапии анти-PD-1, 8 (18%) получали ипилимумаб, а 36 (82%) комбинированную терапию анти-PD-1 плюс анти-CTLA4 (ипилимумаб). Ответы были зарегистрированы у 1/8 пациентов, получавших ипилимумаб (13%), и у 13/36 (36%) пациентов, получавших ипилимумаб плюс ингибиторы PD-1, что свидетельствует о преимуществе комбинированного лечения и, следовательно, об эскалации [185].

Одним из основных исследований, позволяющих более четко провести анализ возможности повторного назначения анти-PD1 препаратов, является исследование KEYNOTE-006, в котором в соответствии с протоколом после двух лет терапии пембролизумабом вне зависимости от достигнутого ответа лечение пембролизумабом прекращали, а в случае, если позднее в ходе дальнейшего наблюдения развивалось прогрессирование заболевания, допускался повторный курс терапии пембролизумабом. В 2020 г. были представлены обновленные результаты, включая оценку 15 пациентов, которые получили повторный курс терапии. Наилучший ответ при первом назначении составил: ПО – 6 пациентов, ЧО – 6 пациентов, СБ – 3 пациента. Медиана времени от окончания первой линии терапии пембролизумабом до повторного назначения составила 24,5 месяца (4,9–41,4 месяца). Медиана наблюдения за пациентами, получившими повторное назначение пембролизумаба, составила 8,3 месяца (1,4–12,6 месяца). Наилучший ответ при повторном назначении пембролизумаба составил: ПО – 3 пациента, ЧО – 5 пациентов (у 7 пациентов из 8 с объективными ответами ответы продолжаются), СБ – 3 пациента (два ответа продолжаются), и у 2 пациентов зарегистрировано ПБ (один летальный исход); у 2 пациентов ответ на момент публикации еще не оценен. Авторы делают вывод о том, что возможно повторное назначение того же самого лечения у пациентов, у которых ранее наблюдался контроль заболевания [195]. Большинство последующих работ демонстрируют, что эффективность повторного назначения анти-PD1 (при прогрессировании после окончания первой линии терапии) составляет порядка 15%, при этом эскалация до комбинированной терапии (ипилимумаб плюс ниволумаб или ипилимумаб плюс пембролизумаб), особенно у пациентов без мутации в гене *BRAF*, приводит к ЧОО 25–35%, медиане ОВ – 20,4–24,7 мес. [185, 192, 231]. Наиболее высокие показатели частоты объективных ответов (порядка 50%) наблюдаются при назначении повторного курса анти-PD1 в случае регистрации прогрессирования процесса после планового (и/или по токсичности) завершения первого курса анти-PD1 при достижении объективного ответа: 48% [222], 50%

[255] или 54% [233]. Но что это: действительно ли развивается приобретенная резистентность? Или речь о недостаточной общей длительности терапии для отдельных пациентов?

Другим подходом в попытке преодолеть резистентность к терапии является комбинация с таргетной терапией. Результаты исследования LEAP-004, II фаза, комбинация леватиниба и пембролизумаба для резистентных пациентов были опубликованы в 2021 году при медиане наблюдения 15,3 мес. (стоит отметить, что эта комбинация в качестве терапии первой линии (исследование LEAP-003) по сравнению с монотерапией пембролизумабом не продемонстрировала значимого выигрыша). Было включено 103 пациента: 68% – стадия M1c/M1d, 55,3% с повышенным уровнем ЛДГ (20,4% с повышением уровня ЛДГ более 2 ВГН), 58,3% пациентов получили ≥ 2 линий лекарственной терапии (32% получали ранее ИПК BRAF и MEK. При медиане наблюдения 15,3 мес. (12,1–19,0) 17,5% продолжали получать данную терапию. ЧОО составила 21,4% (95% ДИ: 13,9–30,5), частота контроля над заболеванием составила 66%. Медиана ВБП и ОВ составила 4,2 мес. (3,8–7,1) и 14 мес. (10,8–НД); 12-мес. ВБП и ОВ составили 17,8% и 54,5% соответственно. Частота НЯ 3–4 степени составила 45,6%, 7,8% отмены терапии леватинибом и/или пембролизумабом по причине НЯ и 56,3% – редукция дозы для леватиниба [190].

В 2021 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ данных повторного назначения ИКТИ при различных злокачественных новообразованиях [262]. Результаты отличались в зависимости от причин прекращения терапии ранее. Так, в подгруппе пациентов, которые ранее завершили лечение по поводу прогрессирования заболевания, ЧОО составила 15,2%, медиана ВБП – 2,9 месяца, медиана ОВ – 7,9 месяца. В подгруппе пациентов, которые завершили терапию по причине развития нежелательных явлений, ЧОО составила 44% с медианой ВБП – 13,2 месяца. Следует отметить, что приобретенная резистентность к ИКТИ, является серьезной клинической проблемой не только для пациентов с меланомой, которая хотя и встречается существенно реже, чем первичная нечувствительность, но по мере накопления данных и популяции пациентов, получивших пользу от ИКТИ, требует новых клинических подходов, например, использования ингибиторов новых контрольных точек [212] или клеточной терапии [125]. Стоит сказать, что клеточная терапия была одобрена FDA в 2024 году для использования у пациентов с резистентной метастатической меланомой. Но поскольку эти клинические подходы пока не слишком близки к реальной клинической практике, повторное назначение ИКТИ у пациентов, ранее ответивших на иммунотерапию, может быть вполне успешным у определенной категории пациентов.

1.5 Прогностические факторы, ассоциированные с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью при использовании современных вариантов лекарственной терапии

В этом разделе мы сконцентрируемся более подробно на различных подгрупповых анализах, проведенных в рамках регистрационных исследований. В настоящее время хорошо установлено, что эффективность лечения метастатической меланомы может различаться в зависимости от исходных характеристик пациента. Анализ пациентов, получавших дабрафениб + траметиниб (Д + Т) в исследовании II фазы, BRF113220, и в объединенном анализе всех регистрационных исследований комбинации Д + Т, выявил значимые ассоциации между исходным уровнем ЛДГ, количеством органов с метастазами и клиническими исходами [83, 176]. При применении дабрафениба и траметиниба при метастатической меланоме выживаемость без прогрессирования составила 21% (95% ДИ: 17–24) через 4 года и 19% (95% ДИ: 15–22) через 5 лет. Общая выживаемость составила 37% (95% ДИ: 33–42) через 4 года и 34% (95% ДИ: 30–38) через 5 лет. При многофакторном анализе несколько исходных факторов (например, общее состояние пациента, возраст, пол, количество органов с метастазами и уровень ЛДГ) были в значительной степени связаны как с выживаемостью без прогрессирования, так и с общей выживаемостью. Полный ответ наблюдался у 109 пациентов (19%) и был связан с улучшением отдаленных результатов, при этом общая выживаемость составила 71% (95% ДИ: 62–79) через 5 лет [147]. В исследовании прогностических факторов ВБП у пациентов, получавших Д + Т с метастазами меланомы в головной мозг было установлено, что уровень ЛДГ, статус по шкале восточной кооперативной онкологической группы (ECOG PS) и количество органов с метастазами на исходном уровне являются значимыми прогностическими факторами ВБП. Древовидная модель регрессии позволила определить иерархию выявленных базовых прогностических факторов и показала, что общее состояние пациента по шкале ECOG является наиболее важным предиктором ВБП. Для пациентов с ECOG = 0 уровень ЛДГ был следующим по значимости фактором, тогда как для пациентов с ECOG > 0 (ранее не получавшие лечение пациенты / ранее получавшие) был наиболее определяющим [36]. В трехлетнем объединенном анализе факторов, связанных с клиническими исходами при комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом 2-летняя ВБП при уровне ЛДГ $\geq$ и $<$ 2 ВГН составила 20% (95% ДИ: 14–29%), при уровне ЛДГ $\geq$ 2 ВГН ВБП составила 2% (95% ДИ: <1–17%), при наличии $\geq$ 3 метастатических очагов 2-летняя ВБП составила 28% (95% ДИ: 20–41%) [307].

Уровень ЛДГ выше ВГН в сыворотке крови и отдаленные метастазы (локализации и количество) являются независимыми прогностическими факторами у пациентов с

метастатической меланомой, причем ЛДГ отражает опухолевую нагрузку [201]. Подгруппа пациентов с исходно нормальным уровнем ЛДГ и менее 3-х органов с метастазами, получавших дабрафениб и траметиниб, достигла более лучших и стойких результатов (объединенный анализ Д + Т из исследований COMBI-v и COMBI-d: 3-летняя ВБП при нормальном значении ЛДГ и менее 3-х органов с метастазами составила 70% по сравнению с 38% при нормальном уровне ЛДГ, но поражении метастазами более 3-х органов; при ЛДГ больше 2ВГН – 3-летняя ВБП составила 7%; при ЛДГ от 1 до 2 ВГН и ECOG 0 – 2-летняя ВБП составляет 43% по сравнению с 19% при ЛДГ от 1 до 2 ВГН и ECOG 1 или более) [85, 107, 147, 203, 224].

Анализ прогностических факторов для комбинации вемурафениб и кобиметиниб в исследовании соVrim продемонстрировал, что пациенты с нормальным уровнем ЛДГ, суммой таргетных очагов < 66 мм и < 3-мя органами с метастазами (33% пациентов) имеют более благоприятный прогноз, с 3-летней ВБП 42%. У пациентов с уровнем ЛДГ более 2ВГН показатель 3-летний ВБП составляет 0%, 2-летней ВБП – всего лишь 2%. При повышении ЛДГ от 1 до 2 ВГН: 2-летняя ВБП – 20% (95% ДИ: 14–29), 3-летняя ВБП – 13% (95% ДИ: 8–21). Обращает на себя внимание стойкое снижение показателей выживаемости у пациентов с повышением уровня ЛДГ: чем выше, тем показатели выживаемости хуже.

В post-hoc анализе исследования KEYNOTE-006 с пембролизумабом уровень ЛДГ также оказал существенное отрицательное прогностическое влияние на выживаемость (ВБП и ОВ). При терапии пембролизумабом ВБП была выше у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ (медиана – 7,0) по сравнению с пациентами с повышенным уровнем ЛДГ (медиана – 2,8 месяцев). Аналогичные результаты были получены для ОВ: при нормальном уровне ЛДГ медиана ОВ не была достигнута, при повышенном, медиана ОВ составила 14,7 месяцев [172]. В исследованиях Checkmate-067 и 069 пациенты с повышенным уровнем ЛДГ получали ниволумаб (n=507) или ипилимумаб и ниволумаб (n=407) [128] и имели более низкие показатели ВБП и ОО. Медиана ОВ у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ составила > 60,0 месяцев (95% ДИ не достигнут) в группе комбинированной терапии, > 60,0 месяцев (95% ДИ: от 40,2 до не достигнут) в группе ниволумаба и 28,8 месяцев (95% ДИ: от 22,7 до 34,0) в группе, получавшей ипилимумаб. Медиана ОВ у пациентов с уровнем ЛДГ, превышающим верхнюю границу нормы, составила 17,4 месяца (95% ДИ: от 10,7 до 42,6) в группе комбинированной терапии, 16,0 месяца (95% ДИ: от 11,7 до 21,6) в группе ниволумаба и 10,9 месяцев (95% ДИ: от 8,4 до 13,1) в группе, получавшей ипилимумаб. Медиана ВБП у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ составила 21,2 месяца в группе комбинированной терапии (95% ДИ: от 11,5 до 47,1), 12,4 месяца (95% ДИ: от 6,9 до 25,6) в группе ниволумаба и 3,9 месяца (95% ДИ: от 3,0 до 4,9) в группе ипилимумаба. Медиана ВБП у пациентов с уровнем ЛДГ, превышающим верхнюю границу нормы, составила 4,2 месяца (95% ДИ: от 2,8 до 9,3) в группе

комбинированной терапии – 2,8 месяца (95% ДИ: от 2,6 до 4,0) в группе ниволумаба и 2,6 месяца (95% ДИ: от 2,6 до 2,8) в группе ипилимумаба. Консенсус экспертов рекомендаций ESMO сделал акцент в рекомендациях: для пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* и повышенным уровнем ЛДГ терапия первой линии ипилимумаб плюс ниволумаб, как правило, предпочтительнее ИПК *BRAF/MEK*, вне зависимости от наличия других неблагоприятных прогностических факторов. Для пациентов с ЛДГ > 1 и ≤ 2 ВГН монотерапия анти-PD-1 является дополнительным вариантом терапии [132]. В исследовании SECOMBIT группа С (энкорафениб плюс биниметиниб в течение 8 недель -> ипилимумаб плюс ниволумаб до прогрессирования -> энкорафениб плюс биниметиниб) продемонстрировала преимущество у пациентов с повышенным уровнем ЛДГ – 2-летняя и 3-летняя частота ОВ составила 69% (95% ДИ: 59–80) и 60% (95% ДИ: 58–72) в группе С [271]. Более подробно информация представлена в таблицах ниже (Таблицы 1.8–1.9).

Единого определения опухолевой нагрузки не существует, и, хотя оно имеет прогностическое значение, оно не предусмотрено в руководстве по стадированию AJCC8 [201], и каждый эксперт зачастую в это определение вкладывает свои значения. Объединенный анализ III фазы исследований *BRAF/MEK*-ингибиторов [203, 139] и части С исследования I/II фазы BRF11322021 определили подгруппу пациентов с наилучшим прогнозом – с менее чем тремя метастатическими очагами в органах, меньшей суммой диаметров очагов поражения и нормальным уровнем ЛДГ. Достижение эффекта при проведении анти-PD-1 терапии также связано с опухолевой нагрузкой [294]. В исследовании KEYNOTE-001 пациенты были стратифицированы в соответствии с исходным размером метастатических очагов, который, как было показано, является независимым фактором прогноза в отношении ОВ [ОР = 0,61; $p < 0,001$], но не частоты объективного эффекта. В то время как, например, в исследовании Checkmate-067 не выявили очевидной закономерности в отношении преимущества ипилимумаба и ниволумаба перед ниволумабом в зависимости от опухолевой нагрузки [150]. Таким образом, при метастатической меланоме нет четкого определения опухолевой нагрузки. Не существует единого мнения относительно того, как это следует использовать для выбора лечения [132]. Одна из публикаций попыталась продемонстрировать оценку скорости роста или дать определение быстрому прогрессированию. В 2021 году Wagner N.B. с соавторами опубликовали результаты лечения анти-PD1 терапией пациентов с метастатической меланомой. Скорость роста метастазов опухоли $> 3,9$ мм/мес. оказалась независимым прогностическим фактором негативного ответа (ОВ) на анти-PD1 терапию (ОР = 2,57; 95% ДИ: 1,56–4,25, $p = 0,00023$), независимо от объема опухолевого поражения, количества предыдущих линий терапии, уровня ЛДГ, метастатического поражения печени и головного мозга [243].

Таблица 1.8 – Показатели общей выживаемости в зависимости от прогностических факторов (сводные данные не прямого сравнения основных исследований)

Исследование, год	Фаза	№ пациентов и группы	Общая выживаемость, 5-летняя					
			ЛДГ в норме	ЛДГ>ВГН	ECOG 0	ECOG >0	Сумма метастатических очагов менее 3	Сумма метастатических очагов более 3
coBrim,2015 [21]	III	495 (247, вемурафениб + кобиметиниб против 248, вемурафениб + плацебо)	46%	16% (более 2 ВГН 0%)	22%	15%	68%	33%
Объединенный анализ COMBI-v и COMBI-d, 2015 [147]	III	563 дабрафениб + траметиниб (211 в исследовании COMBI-d и 352 в исследовании COMBI-v)	43%	16%	НД	НД	55%	НД
COLUMBUS, 2017 [77]	III	577 (192, энкорафениб + биниметиниб против 194, энкорафениб против 191, вемурафениб)	45,1%	9.1%	НД	НД	47,7%	НД
Checkmate-067, 2015 [189, 194, 211]	III	945 (314, ниволумаб + ипилимумаб и 316, ниволумаб против 315, ипилимумаб)	65%	42%	НД	НД	НД	НД
KEYNOTE-006, 2015 [233, 274]	III	834 (556, пембролизумаб против 278 имилимумаб)	42% (7-летняя)	28,9% (7-летняя)	НД	НД	40,7% (7-летняя, <10 см сумма очагов)	26,1% 7-летняя, сумма очагов – >10 см)
CheckMate 066, 2015 [148]	III	418 (210, ниволумаб против 208, дакарбазин)	48%	27%	НД	НД	НД	НД
MIRACULUM, 2017 [215]	II	126 (проголимаб, 63 пациента 1мг/кг, 63-3 мг/кг)	66,7% (2-летняя)	38,1% (2-летняя)	68,6% (2-летняя)	42,9% (2-летняя)	НД	НД

RELATIVITY-047, 2018 [211]	II-III	714 (355, релатимаб + ниволумаб против 359, ниволумаб)	66% (3-летняя)	39% (3-летняя)	НД	НД	НД	НД
SECOMBIT, 2016 [252]	II	209 (69, энкорафениб + биметиниб до прогрессирования с последующим ипилимумаб + ниволумаб (А) против 71, ипилимумаб + ниволумаб до прогрессии с последующим энкорафениб + биметиниб (В) против 69,	53% (А); 70% (В); 65% (С) (4-летняя)	42%(А); 53% (В); 56% (С) (4-летняя)	НД	НД	55% (А); 65% (В); 62% (С) (4-летняя)	32% (А); 63% (В); 54% (С) (4-летняя)
DREAMSeq, 2022 [78]	III	265 (133, ниволумаб 1-й линии + ипилимумаб против 132, дабрафениб + траметиниб)	80,5% (2-летняя)	57,3% (2-летняя)	78,1% (2-летняя)	57,1% (2-летняя)	НД	НД
KEYNOTE-022*, 2015 [188]	II	120 (60, пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб против 60, плацебо + дабрафениб + траметиниб)	HR для тройной терапии ЛДГ менее 1.1 ВГН 0,54 (0,28–1,01) (0,24–0,84)	ЛДГ более 1,1 ВГН 0,44	HR для тройной терапии ECOG 0 – 0,53 (0,32–0,89),	ECOG 1 – 0,54 (0,23–1,25)	НД	НД
IMspire 150, 2017 [228]	III	514 (256, атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб против 258, кобиметиниб + вемурафениб)	НД	15,6 мес.		15,6 мес.	49,3 мес.	11.7 мес.

Продолжение таблицы 1.8

COMBI-I*, 2017 [252]	III	532 (267, спартализумаб + дабрафениб + траметиниб против 265, плацебо + дабрафениб + траметиниб)	HR для тройной терапии ЛДГ менее 1 ВГН 0,88 (0,65–1,21),	1-2 ВГН 0,78 (0,52– 1,17), более 2 ВГН 0,72 (0,42–1,25)	HR для тройной терапии ECOG 0 – 0,84 (0,64– 1,10),	ECOG 1 – 0,73 (0,48– 1,11)	НД	НД
-------------------------	-----	---	---	---	--	-------------------------------------	----	----

Примечание – *В двух исследованиях представлено ОР, так как нет других данных, но эти исследования признаны негативными (COMBI-I и KEYNOTE-022), и мы видим, что ОР пересекает 1 (тройная терапия не лучше двойной кТТ).

Таблица 1.9 – Показатели выживаемости без прогрессирования в зависимости от прогностических факторов (сводные данные не прямого сравнения основных исследований)

Исследование, год	Фаза	№ пациентов и группы	Выживаемость без прогрессирования, 5-летняя						
			ЛДГ в норме	ЛДГ>ВГН	Нет мтс поражения печени	Мтс в печень	ECOG 0	ECOG >0	Сумма метастатических очагов
coBrim, 2015 [21]	III	495 (247, вемурафениб + кобиметиниб против 248, вемурафениб + плацебо)	18%	7%	НД	НД	НД	НД	НД
Объединенный анализ COMBI-v и COMBI-d, 2015 [147]	III	563 дабрафениб + траметиниб (211 в исследовании COMBI-d и 352 в исследовании COMBI-v)	25%	8%	НД	НД	НД	НД	31% (N ЛДГ и менее 3-х очагов)
COLUMBUS, 2017 [77]	III	577 (192, энкорафениб + биниметиниб против 194, энкорафениб против 191, вемурафениб)	30,9%	0%	НД	НД	НД	НД	38,6% (N ЛДГ и менее 3-х очагов)
Checkmate-067, 2015 [189, 194, 211]	III	945 (314, ниволумаб + ипилимумаб и 316, ниволумаб против 315, ипилимумаб)	45% (3-летняя)	28% (3-летняя)	41%	28%	НД	НД	НД
KEYNOTE-006, 2015 [233, 274]	III	834 (556, пембролизумаб против 278 имилимумаб)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
CheckMate 066, 2015 [148]	III	418 (210, ниволумаб против 208, дакарбазин)	32%	21%	НД	НД	НД	НД	НД
MIRACULUM, 2017 [215]	II	126 (проголимаб, 63 пациента 1мг/кг, 63-3 мг/кг)	38,1% (2-летняя)	0% (2-летняя)	НД	НД	40,0% (2-летняя)	25% (2-летняя)	29,4%/34,8% (пациенты с метастазами в ГМ, 2-летняя)

Продолжение таблицы 1.9

RELATIVITY-047, 2018 [211]	II-III	714 (355, релатимаб + ниволумаб против 359, ниволумаб)	42% (3-летняя)	24% (3-летняя)	36% (3-летняя)	34% (3-летняя)	НД	НД	НД
SECOMBIT, 2016 [252]	II	209 (69, энкорафениб + биметиниб до прогрессирования с последующим ипилимумаб + ниволумаб (А) против 71, ипилимумаб + ниволумаб до прогрессии с последующим энкорафениб + биметиниб (В) против 69	31% (А); 48% (В); 60% (С) (4-летняя)	18% (А); 58% (В); 51% (С) (4-летняя)	НД	НД	НД	НД	Менее 3/более 3 – 33%/ 23% (А); 59%/ 51% (В); 59%/ 46% (С) (4-летняя)
DREAMSeq, 2022 [78]	III	265 (133, ниволумаб 1й линии + ипилимумаб против 132, дабрафениб + траметиниб)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
KEYNOTE-022*, 2015 [188]	II	120 (60, пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб против 60, плацебо + дабрафениб + траметиниб)	HR ВГН 0,60 (0,26–1,38)	HR 1,1 ВГН 0,65 (0,34–1,25)	НД	НД	HR 0,58 (0,31–1,08)	HR 0,78 (0,33–1,85)	НД
IMspire 150, 2017 [228]	III	514 (256, атезолизумаб + кобиметиниб + вемурафениб против 258, кобиметиниб + вемурафениб)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД
COMBI-I, 2017 [252]	III	532 (267, спартализумаб + дабрафениб + траметиниб против 265, плацебо + дабрафениб + траметиниб)	НД	НД	НД	НД	НД	НД	НД

Примечание – *В исследованиях представлено ОР, так как нет других данных, но KEYNOTE-022 признаны негативными, и мы видим, что ОР пересекает 1 (тройная терапия не лучше двойной кТТ).

Все эксперты так подробно изучают и пытаются понять с чего начинать терапию у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* зачастую понимая, что течение меланомы не всегда предсказуемо и у части пациентов шанса на вторую линию терапии может и не быть. И есть ли «время на ошибку» или время назначить, например, анти-PD1 терапию и в случае первичной нечувствительности и регистрации прогрессирования переключиться на вторую линию таргетной терапии? В 2023 году были опубликованы результаты популяционного ретроспективного когортного исследования всех пациентов с метастатической меланомой, диагностированной в Альберте (Канада) в период с 2015 по 2018гг. Всего было включено 434 пациента. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 66 лет (57–76), 70,0% мужчин. Тестирование *BRAF* было проведено у большинства пациентов (88,7%). Среди всех пациентов 60,4%, 19,1% и 6,0% получали лекарственную терапию первой, второй и третьей линии. Наиболее используемыми вариантами терапии были анти-PD-1 и таргетная терапия. Вероятность двухлетней выживаемости при проведении терапии первой, второй и третьей линии составила 0,50 (95% ДИ: 0,44–0,57), 0,26 (95% ДИ: 0,17–0,40) и 0,14 (95% ДИ: 0,40–0,46) соответственно. В группе первой линии терапии выживаемость была самой высокой у пациентов, получавших ипилимумаб или ипилимумаб плюс ниволумаб, тогда как при таргетной терапии самая высокая выживаемость была во второй линии. Среди всех пациентов в этом исследовании (вне зависимости от мутации в гене *BRAF*), которые получали первую линию терапии: 43,9% пациентов получали анти-PD1 терапию, 32,1% пациентов получали таргетную терапию и 24,0% ипилимумаб или ипилимумаб плюс ниволумаб [310].

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба продемонстрировала клиническую пользу у пациентов с меланомой с мутацией в гене *BRAF* [214, 227], повышенным уровнем ЛДГ [214, 227], а также по данным литературы – метастазами в головной мозг [79, 87].

При проведении подгруппового поискового анализа тройной терапии (терапия атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб) с разделением, включающим демографические, клинические данные и данные о биомаркерах в качестве ковариат, ЛДГ оставался основным фактором, определяющим ВБП. Экспрессия IFN- γ и мутационная нагрузка (TMB) дополнительно дифференцировали результаты лечения пациентов, получавших атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб, но не пациентов, получавших плацебо. Пациенты с нормальным уровнем ЛДГ и высоким уровнем сигнатуры IFN- γ имели наиболее высокие результаты от тройной терапии с 2-летней ВБП – 59% [51], что выше, чем при применении комбинации ипилимумаба и ниволумаба у всех включенных (без разделения по биомаркерам) пациентов с метастатической меланомой в исследовании CheckMate-067 [150]. У пациентов с повышенным уровнем ЛДГ и низкой мутационной нагрузкой были получены худшие результаты с 2-летней

ВБП <10% независимо от терапии, представляя до сих пор подгруппу пациентов с сохраняющейся неудовлетворенной медицинской потребностью. Однако определение мутационной нагрузки, сигнатуры IFN-у и других сложных биомаркеров не доступно в рутинной клинической практике, где мы в большей степени можем ориентироваться в лучшем случае на уровень ЛДГ (и то не всегда) и распространенность болезни. А для лучшего понимания истинной эффективности в условиях рутинной практики необходимо также учитывать данные реальной клинической практики, которым последнее время уделяется все большее внимание в том числе и со стороны регуляторов всех стран [5, 14, 254, 314], еще раз подчеркивая важность таких исследований.

1.6 Клиническая эффективность противоопухолевого лечения в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи в рутинной клинической практике

Выше мы подробно рассмотрели результаты эффективности и переносимости основных регистрационных рандомизированных клинических исследований при метастатической меланоме, но так ли легко мы можем экстраполировать эти результаты на популяцию пациентов из реальной клинической практики?

Весь поток пациентов, ежедневно приходящих на прием, отличается от пациентов, которые потенциально могут стать участниками какого-либо клинического исследования. По данным анализа датской базы данных пациентов с меланомой, порядка 55% от общей популяции пациентов не соответствуют одному или более критериям включения в клинические исследования [303]. Всего в анализ было включено 276 случаев метастатической меланомы (исключая увеальную меланому), направленных на первое онкологическое обследование в 2014 г. Были проанализированы семь заранее определенных критериев, которые использовались для отбора пациентов для включения в пять рандомизированных исследований с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа III фазы. Речь как раз о тех исследованиях, результаты которых мы обсуждали выше [88, 177, 186, 213, 234]. Этими критериями стали: общее состояние пациента по шкале ECOG, наличие метастатического поражения головного мозга или оболочек, любые серьезные сопутствующие заболевания, наличие аутоиммунных заболеваний и других злокачественных опухолей в анамнезе, использование иммуносупрессивной терапии, наличие измеряемых очагов в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей RECIST 1.1. Было получено, что 55% пациентов не соответствовали одному или нескольким критериям при первой оценке. Общее состояние пациентов по шкале ECOG ≥ 2 или активные/нелеченные метастазы в головной мозг составили 74% случаев «неприемлемости». Медиана общей выживаемости в группе «не подходящих» пациентов составила 5,43 месяца по

сравнению с 18,3 месяца у «подходящих» ($OR = 2,44$, $p < 0,0001$), что отражалось в значительно худших исходных прогностических характеристиках. Таким образом, порядка половины пациентов реальной клинической практики, которым назначается лечение не участвуют в регистрационных клинических исследованиях III фазы. Это свидетельствует о недостатке знаний об истинной пользе и безопасности новых лекарственных препаратов в «реальной» (часто отягощенной) популяции пациентов и еще раз подчеркивает важность проведения наблюдательных исследований с участием всех пациентов, получающих тот или иной вариант лекарственной терапии вне рамок регистрационных исследований. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) использует данные исследований реальной клинической практики для мониторинга безопасности и нежелательных явлений после выхода на рынок препаратов, а также для принятия нормативных решений [254].

В реальной клинической практике решение о варианте лекарственной терапии принимается не только исходя из научно-обоснованных данных (мутация в гене *BRAF*, уровень ЛДГ и др.), но и часто с учетом множества других переменных (доступность терапии, комплаентность пациента и др.).

Последние несколько лет основным клиническим вопросом является с чего начинать терапию у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*, следует ли сначала назначать таргетную терапию или ИКТИ [48, 121]. Особо остро этот вопрос стоит в выборе между кТТ и монотерапией анти-PD1, что наиболее часто используется в реальной клинической практике по всему миру. Большинство ретроспективных исследований и непрямых сравнений с поправкой на основные характеристики [24, 35, 141, 142, 144, 261, 259], но не все [127, 257, 292], продемонстрировали, что показатели выживаемости у пациентов, получающих ИКТИ в первую линию лучше. Однако существует вероятность ошибки, связанной с выбором варианта терапии, ниже более подробно рассмотрим результаты исследований.

В ретроспективном анализе реальной практики Justin C. Moser и соавт. (включавшем 567 пациентов) пациенты с метастатической меланомой с мутацией *BRAF* V600, получавшие первой линией терапии комбинацию ниволумаб и ипилимумаб ($n=108$) или монотерапию анти-PD-1 ($n=162$), имели более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с теми, кто получал ИПК *BRAF/MEK* ($n=297$) в качестве терапии первой линии. При медиане наблюдения 22,4 месяца медиана ОВ для комбинации ипилимумаб и ниволумаб не достигнута (8,7 – НД), для монотерапии анти-PD1 составила 39,5 мес. (8,7-НД) и для таргетной терапии – 13,2 мес. (5,2–41,4) [259]. При проведении однофакторного анализа комбинированная иммунотерапия первой линии ($p \leq 0,001$), возраст < 65 лет ($p = 0,007$), функциональный статус по шкале ECOG 0-1 ($p \leq 0,0001$) и нормальный уровень ЛДГ до начала лечения ($p < 0,0001$) по результатам многофакторного анализа были связаны с увеличением ОВ. После корректировки

прогностических переменных наблюдалась тенденция к более длительной общей выживаемости у пациентов, получавших в первую линию комбинированную иммунотерапию ниволумаб и ипилиумаб по сравнению с монотерапией анти-PD1, разница не была статистически значимой (OR = 0,77; 95% ДИ: 0,47–1,26). Монотерапия анти-PD1 это не то же самое, что комбинированная иммунотерапия, особенно у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF*. Что делает вопрос выбора еще более важным, учитывая все факторы реальной клинической практики. Результаты, полученные Moser J.C. и соавт., также соответствуют ретроспективному анализу 301 пациента, получавших в рамках первой линии терапии либо монотерапию анти-PD-1, либо ИПК BRAF/MEK [145]. Показатели общей выживаемости сравнивались между пациентами в группе монотерапии анти-PD-1 (n=106) и в группе ИПК BRAF и MEK (n=195). Медиана ОБ составила 29,1 месяца (95% ДИ: 24,9–33,2) в группе анти-PD-1 и 12,4 месяца (95% ДИ: 8,6–14,4) в группе ИПК BRAF и MEK ($p<0,001$). Однако необходимо учитывать вероятность ошибки отбора, так как в реальной клинической практике пациентам с благоприятными факторами назначается иммунотерапия, а с неблагоприятными факторами прогноза – ИПК BRAF и MEK. В этом исследовании распределение между двумя группами терапии в зависимости от подстадии IV стадии было следующим: M1a – 22 (43,1%) пациента получали анти-PD1 и 29 (56,9%) комбинированную таргетную терапию, M1b – 20 (57,1%) получали анти-PD1 и 15 (42,9%) кТТ и M1c – 64 (29,8%) пациентов и 151 (70,2%) пациент соответственно. Для всех пациентов, включенных в исследование с нормальным уровнем ЛДГ вне зависимости от типа терапии, медиана ОБ составила 26,9 месяца по сравнению с 9,9 месяца в группе пациентов с уровнем ЛДГ выше ВГН. В зависимости от типа терапии при нормальном уровне ЛДГ медиана ОБ значительно снижается у пациентов, получающих ИПК BRAF и MEK, в сравнении с иммунотерапией (18,6 мес. против 26,6 мес., $p<0,001$). У пациентов с уровнем ЛДГ выше верхней границы нормы медиана ОБ – 9,2 мес. против 18,2 мес. соответственно ($p=0,019$). Ретроспективный характер этого исследования сопряжен с ограничениями и потенциальными ошибками отбора пациентов. Авторы попытались ограничить ошибки путем проведения анализов в подгруппах из обеих когорт, имеющих один и тот же прогностический признак. Но из-за дисбаланса в частоте некоторых прогностических признаков некоторые из этих подгрупп довольно малы. Но в целом это исследование также дает основания предполагать, что монотерапия анти-PD1 в качестве терапии первой линии может быть более эффективна, чем кТТ.

Медиана ОБ – 15,4 месяца в анализе Justin C. Moser и соавт. [259] для пациентов, получавших терапию первой линии с применением ИПК BRAF и MEK, похожа на ранее представленный опыт с применением дабрафениба и траметиниба в качестве первой линии терапии [91]. Однако медиана ОБ значительно ниже, чем в регистрационных исследованиях:

33,6 мес. для комбинации энкорафениба и биниметиниба в исследовании COLUMBUS [77], 26,1 мес. – для комбинации дабрафениба и траметиниба в исследовании COMBI-v [147] и 22,5 мес. – для комбинации вемурафениба и кобиметиниба [21].

Возможным объяснением причины таких различий общей выживаемости являются характеристики пациентов реальной клинической практики: наличием метастазов в головной мозг, высокий уровень ЛДГ (например, в исследование KEYNOTE-006 был ограничен набор пациентов по уровню ЛДГ – допускалось включение не более 30% с повышенным уровнем ЛДГ), общее состояние пациентов по шкале ECOG более 2. Пациенты с метастатическим поражением головного мозга, особенно активным, не подвергшемся лечению часто исключаются из клинических исследований, также как и не включались в исследования COMBI-d и Checkmate-067. Тем не менее большая, чем ожидалось, разница в ОБ между пациентами, получающими первой линией ИКТИ и ИПК BRAF и MEK, также может быть связана с различиями в эффективности каждого из этих вариантов лечения у пациентов в рутинной практике.

Интересно, что исследование Justin C. Moser и соавт. [259] также показало более длительную ОБ для пациентов, получавших анти-PD-1 в первой линии по сравнению с ИПК BRAF и MEK. Возможно, что разница в ОБ, наблюдаемая между этими двумя группами, обусловлена не самим лечением, а скорее механизмами устойчивости опухолей к каждому лечению. Ранее было показано, что терапия анти-PD-1 заметно менее эффективна для пациентов, которые ранее получали ИПК BRAF и MEK и у них было зарегистрировано прогрессирование [272].

Чтобы изучить результаты лечения первой линии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в реальной практике, в другом исследовании были описаны 440 пациентов, получавших таргетную терапию или иммунотерапию [292]. Авторы отметили очевидное предпочтение лечащего врача таргетной терапии в качестве первой линии терапии у пациентов в реальной клинической практике с мутацией в гене *BRAF*. Среди 440 пациентов 283 (64,3%) пациента получали первую линию кТТ (Д + Т = 188, В + К = 95) и 157 (35,7%) пациентов ИКТИ (ипилимумаб + ниволумаб – 81, моно-анти-PD1 – 76). Пациенты из группы кТТ характеризовались более высокой частотой метастазов в печени (46,3% против 35,0%; $p=0,02$) и повышенным уровнем ЛДГ (61,1% против 42,7%; $p<0,01$) и значительно меньшей частотой сопутствующих заболеваний (37,0 против 48,0%; $p=0,03$). Пациенты, которые получали первую линию кТТ были старше (60,8 лет против 56,5 лет; $p=0,01$), чем те, кто получал первую линию комбинированной иммунотерапией, но значительно моложе тех, кто получал монотерапию анти-PD1 (60,8 против 66,3; $p<0,01$). Частота объективного эффекта составила 45,9% в группе ИКТИ и 60,1% в группе кТТ, время на лечении в группе ИКТИ

составило 7,2 мес. по сравнению с 11,4 мес. в группе кТТ соответственно (самое короткое время было в группе ИПИ + НИВО – 4,6 мес.). Риск отмены терапии был значительно выше в группе ИКТИ (ОР = 1,64; 95% ДИ: 1,25–2,14; $p < 0,001$) и в три раза выше при сравнении ИПИ + НИВО с Д + Т (ОР = 3,24; 95% ДИ: 2,26–4,64; $p < 0,001$). Медиана ОВ для всех включенных пациентов составила 37,1 мес., но провести анализ последовательностей нельзя с учетом короткого периода наблюдения. Но даже при этом периоде наблюдения (порядка 14 мес.) почти половина пациентов ($n=207$) получали терапию второй линии. Наблюдала более длительное время терапии 1-й линии для таргетной терапии по сравнению с иммунотерапией; однако медиана времени от прекращения первой линии до начала второй линии была значительно больше у пациентов, получавших иммунотерапию: 1,5 мес. по сравнению с 0,6 мес. у пациентов, получавших таргетную терапию. С учетом короткое время без лечения для пациентов, получавших кТТ, время на терапии может быть близким к медиане выживаемости без прогрессирования в регистрационных исследованиях. Время на терапии у пациентов, получавших кТТ составило 11,4 месяца, что соответствует, хотя и немного меньше, медианы ВБП зарегистрированной в исследованиях дабрафениб плюс траметиниб (12,6 месяца), и эквивалентно таковой в исследованиях вемурафениб плюс кобиметиниб (11,4 месяца) [183]. У пациентов, получавших иммунотерапию, медиана ВБП в исследовании Checkmate-067 составила 11,5 мес. в группе ниволумаб плюс ипилимумаб. Результаты реальной практики [292], учитывающие как время терапии первой линии (4,6 месяца), так и время от прекращения первой линии до начала второй линии (4,6 месяца), показывают несколько более короткий интервал ВБП у пациентов, получавших ниволумаб плюс ипилимумаб. У пациентов, получавших монотерапию анти-PD-1, зарегистрировано почти двукратное (12,0 мес.) превышение медианы ВБП по сравнению с исследованием Checkmate-067 (6,9 мес.) [88] и с *posthoc*-анализом пациентов в KEYNOTE-006 (6,2 мес. только у 26,6% пациентов с мутацией в гене *BRAF*) [221].

Подгрупповые анализы исследований демонстрируют, что пациенты с функциональным статусом по шкале ECOG ≤ 1 , мутацией *BRAF* V600K/R/неуточненным генотипом, III неоперабельной и IV стадией подстадиями M1a/M1b, локализациями метастазов в ≤ 2 органах или нормальным уровнем ЛДГ имели более лучшие результаты при проведении ИКТИ, а пациенты с повышенным уровнем ЛДГ – на ИПК *BRAF* и МЕК. Генотип V600K, по-видимому, в меньшей степени зависят от активации сигнального пути MAPK/ERK и, следовательно, могут получать меньшую пользу от ИПК *BRAF* и МЕК. Генотип V600K чаще наблюдаются у пожилых пациентов и у лиц с хроническим солнечным повреждением кожи; следовательно, эта популяция, вероятно, будет характеризоваться высоким уровнем мутационной нагрузки, что связано с более высокой вероятностью реализации эффекта ИКТИ [118, 121]. Говоря о

последовательности лечения, стоит обратить внимание, что вероятность достижения объективного эффекта при проведении таргетной терапии высокая как при использовании ее в качестве первой, так и в качестве второй линий [22, 198]. При этом вероятность достижения объективного эффекта при проведении ИКТИ во вторую линию при прогрессировании во время первой линии кТТ ниже, чем при проведении ИКТИ в качестве терапии первой линии [30], тогда как лечение ИКТИ с последующей таргетной терапией может привести к более стойкому ответу [40].

В 2022 году были представлены результаты анализа крупного Европейского регистра пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* [129]. Были отобраны данные 1000 пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*, которые получали лекарственное лечение первой линии (ИПК *BRAF* и *MEK*, комбинацию или монотерапию ИКТИ). Многофакторный регрессионный анализ, а также псевдорандомизация использовались для контроля ошибок и смещения результатов от различных исходных данных. Основной целью работы было оценить общую выживаемость пациентов и ВБП-2, стратифицированные по варианту лечения (иммунотерапия по сравнению с таргетной терапией). ВБП-2 определялась как интервал от начала лечения первой линии до прогрессирования после второй линии или смерти по любой причине. Оценивались и другие конечные точки, включая время на терапии, время до следующей линии и вторая линия. Среди 1000 включенных в анализ пациентов: 529 (52,9%) пациентов получили ИПК *BRAF/MEK* и 471 (47,1%) ИКТИ. Наблюдался значительный дисбаланс по характеристикам, включая количество метастатических очагов, подстадию IV стадии, уровень ЛДГ в сыворотке крови и общее состояние по шкале ECOG, с более благоприятными прогностическими характеристиками для пациентов, получающих иммунотерапию. Частота объективного ответа была выше для группы пациентов, получавших таргетную терапию по сравнению с иммунотерапией (53,3% против 42,0%; $p=0,0004$), но для общей выживаемости и ВБП-2 скорректированные отношения рисков были в пользу ИКТИ (ОР = 0,62 и 0,66 соответственно; $p<0,0001$). Во второй линии пациенты, перешедшие с ИКТИ на ИПК *BRAF/MEK* характеризовались более высокой частотой объективного эффекта, чем пациенты, перешедшие наоборот с таргетной терапии на иммунотерапию (57,7% против 19,9%; $p<0,0001$), а также значительно более длительная нескорректированная медиана ВБП (8,1 против 3,1 мес.; $p<0,0001$) и ОВ (15,7 против 10,6 мес.; $p=0,01$) после начала второй линии терапии. Что еще важного стоит отметить в этом исследовании: из 471 пациента только 168 (35,7%) получали комбинированную терапию ипилимумаб и ниволумаб, основная часть пациентов 303 (64,3%) получали монотерапию анти-PD1. Уровень ЛДГ был неизвестен у 21,7% пациентов, получающих кТТ, и 16,6% пациентов, получающих ИКТИ [129]. Что наиболее точно отражает и характеризует истинную картину реальной клинической практики, когда

уровень ЛДГ не определен, а широкого доступа к комбинированной иммунотерапии по разным причинам нет. И зачастую в реальной клинической практике возникает вопрос – что выбрать кТТ или монотерапию анти-PD1, при том, что рандомизированных клинических исследований, напрямую сравнивающих эти два варианта терапии, нет. РКИ последовательности терапии, которые мы обсуждали выше сравнивают кТТ и комбинированную иммунотерапию. Все вышеизложенное еще раз подчеркивает важность проведения исследований реальной клинической практики, особенно ставящих важные для практического здравоохранения вопросы.

1.7 Роль циркулирующей опухолевой ДНК для оценки распространенности болезни и эффективности проводимой терапии при меланоме

Несколько десятилетий известно, что опухолевые клетки обладают способностью проникать в кровоток. Выявление циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в кровотоке определяет прогноз течения заболевания при некоторых опухолях, в том числе и при меланоме. Дальнейшие исследования привели к выделению циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови (цоДНК), которая представляет собой лишь часть всей циркулирующей в крови пациента ДНК. Определение опухолевых дериватов первичной опухоли и метастазов (ЦОК, цоДНК, цоРНК, протеома, экзосома) в крови получило название «жидкостной биопсии». Важно отметить, что ЦОК отражают в основном пул опухолевых клеток, которые возможно способны вызвать прогрессирование процесса. А цоДНК позволяет получить информацию по всей опухолевой массе в организме и позволяет оценить эффективность терапии, гетерогенность опухоли, а также оценить в динамике изменения опухоли. Преимуществами данного метода является анализ цоДНК на основе образцов крови, что менее инвазивно по сравнению с биопсией опухоли и забор крови может производиться многократно; быстрое получение данных и оценка в динамике (благодаря возможности многократных заборов). Ограничениями метода может быть чувствительность и специфичность, особенно при низких уровнях цоДНК в крови и необходимость наличия стандартизированных протоколов для анализа и интерпретации цоДНК.

Таким образом, цоДНК является перспективным инструментом в помощь клиницистам при лечении злокачественных новообразований. Она позволяет улучшить диагностику, мониторинг и прогнозирование течения заболевания, а также персонализировать терапию в зависимости от молекулярного профиля опухоли и уровней цоДНК. То есть может помочь в реальной клинической практике воплощать в жизнь принципы персонализированной терапии в

онкологии. В данном разделе мы сконцентрируемся на возможностях жидкостной биопсии у пациентов с меланомой.

Циркулирующая в крови опухолевая ДНК

Первое упоминание о выделении внеклеточной циркулирующей в крови ДНК (нуклеиновые кислоты) Mandel и Métais датировано в литературе 1947 г. [197]. Однако более значительный интерес к циркулирующей внеклеточной ДНК в контексте онкологических заболеваний появился только в 1970-е и 1980-е годы, когда было показано, что уровни циркулирующей внеклеточной ДНК могут быть повышены у пациентов с различными ЗНО [63], и [152]. Потребовалось еще более 10 лет, чтобы получить первые экспериментальные доказательства того, что внеклеточная ДНК у онкологических пациентов действительно содержит циркулирующую опухолевую ДНК [210].

В дальнейшем в 90-е годы технологический прогресс, поддерживаемый в рамках проекта «Геном человека», позволил более четко продемонстрировать содержание циркулирующей опухолевой ДНК. В 1994 году две группы ученых сообщили о наличии опухоль-специфических мутаций в циркулирующей ДНК. Обе группы использовали специфические праймеры для выявления *NRAS* мутации методом ПЦР в образцах плазмы пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы [129] и острым миелоидным лейкозом [240] соответственно.

Это открытие положило начало исследованиям циркулирующей опухолевой ДНК (цоДНК). С развитием технологий секвенирования нового поколения (NGS) и других высокочувствительных методов анализа, таких как цифровая ПЦР (digital PCR), стало возможным детектировать и анализировать даже малые количества цоДНК в крови. Эти технологии позволили выявлять специфические мутации и структурные изменения в ДНК, ассоциированные с различными типами опухолей, включая меланому.

Внеклеточная ДНК (вкДНК) – это ДНК, которая свободно циркулирует в кровотоке и состоит из фрагментов длиной в среднем от 140 до 170 пар оснований [268]. Считается, что источниками возникновения вкДНК в крови являются процессы гибели клеток, созревание эритроцитов, секреция ДНК клетками, а также бактерии и вирусы. Стоит отметить, что ДНК бактерий и вирусов, вносят очень незначительный вклад в общий пул циркулирующей ДНК. вкДНК обнаруживается в кровотоке здоровых людей в средней концентрации 2 нг/мл (диапазон 1–6 нг/мл), а у пациентов с различными ЗНО в более высоких концентрациях, например, с раком легкого — в среднем 8 нг/мл (диапазон 1–41 нг/мл) [61]. Механизмы высвобождения вкДНК до конца не изучены; однако считается, что она возникает в результате некроза клеток, апоптоза и фагоцитоза и активной секреции [62, 268].

Циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК) происходит из опухолевых клеток и вносит вклад в общее количество вкДНК в крови, тем самым увеличивая концентрацию вкДНК при

наличии ЗНО [130]. Процентное содержание цоДНК от вкДНК в плазме крови различно. Следует отметить, что нормальных значений цоДНК не определено, так как они значимо варьируют в зависимости от условий и клинической ситуации.

Диагностическая польза и прогностическое значение цоДНК при меланоме

В 2010-х годах исследования вкДНК и цоДНК стали более сфокусированными на конкретных видах ЗНО, включая и меланому кожи. После открытия мутации в гене *BRAF* у пациентов с меланомой в 2002 году, в 2007–2009 гг. первые исследования демонстрировали возможность определения мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой, получающих лекарственное лечение (химиотерапию (+ / – иммунотерапию интерфероном или интерлейкином) или принимающих участие в клинических исследованиях с ИПК MEK и BRAF) в крови [110, 111, 315].

По данным исследований чувствительность методик выявления цоДНК при меланоме III и IV стадий варьирует от 42% до 97%, а специфичность от 60% до 100% [137]. В проведенном метаанализе объединенная чувствительность и специфичность составили 73% и 94% соответственно. В дальнейшем были проведены исследования, подтверждающие, что анализ цоДНК может быть использован для определения мутаций, таких как *BRAF* V600E, которые важны для выбора таргетной терапии; мониторинга ответа на лечение и выявления резистентности к терапии и выявления рецидивов заболевания на ранних стадиях. Остановимся чуть более подробно на этом ниже.

Метастатическая меланома

ЦоДНК является суррогатным маркером опухолевой нагрузки у пациентов с метастатической меланомой и прогностическим фактором общей выживаемости. Будут рассмотрены основные исследования в этой области, которые были проведены в период появления и активного изучения эффективности современных лекарственных препаратов (кТТ и ИКТИ). Сразу обращает на себя внимание, что % выявления цоДНК + у пациентов с метастатической меланомой выше, чем при меланоме кожи высокого риска, что характеризует биологию болезни и распространенность.

В 2016 году было опубликовано исследование о роли цоДНК и исходах у пациентов с метастатической меланомой, получающих ингибиторы BRAF и MEK в рамках четырех клинических исследований. Наличие цоДНК с определяемой мутацией в гене *BRAF* было независимым прогностическим фактором ВБП после многофакторной корректировки исходных факторов [96]. В 2017 году было опубликовано исследование Lee J.H. и соавт. [70] о роли цоДНК, у пациентов получающих терапию ИКТИ (анти-PD1). цоДНК была обнаружена у 40 из 76 пациентов (53%) на исходном уровне и коррелировала со стадией, уровнями ЛДГ, объемом заболевания и показателями ECOG (Таблица 1.10).

Таблица 1.10 – Роль цоДНК метастатической меланоме

Автор исследования, год	п пациентов	Стадия	цоДНК + /N (%)	Результаты	ОР (95% ДИ)
Warburton L. et al., 2023	n=34 (забор до начала терапии и в течение 6 недель после прекращения лечения по причине НЯ)	IV	8/26 (31%) в момент НЯ	ВБП цоДНК + /цоДНК-	4,0 (0,95–17,5), p=0,0023
				ОВ цоДНК + /цоДНК-	3,9 (20,8–18,6), p=0,024
Eroglu Z. et al., 2023	A – n=30 (кровь доступна у 29) B – n=29 C – n=(10)	A – III стадия после операции; B – III/IV стадия, получающие лечение; C – III/IV стадия, завершившие лечение	A – 5/29 (17%) B – 26/29 (90%) C – 1/10 (10%)	В когорте A цоДНК + /цоДНК	10,77 (1,77–65,57), p=0,01
Syeda MM et al., 2021	COMBI-d: n=345 COMBI-MB: n=38	IV с мутацией <i>BRAF</i> V600	COMBI-d: 320/345 (93%) COMBI-MB: 34/38 (89%)	COMBI-d ВБП цоДНК + /цоДНК	1,74 (1,37–2,21), p<0,0001
				COMBI-d ОВ цоДНК + /цоДНК	2,23 (1,73–2,87), p<0,0001
				COMBI-MB ВБП цоДНК + /цоДНК	3,20 (1,39–7,34), p=0,0047
				COMBI-MB ОВ цоДНК + /цоДНК	2,94 (1,18–7,32), p=0,016
Forschner A., 2020	n=19	IV с мутацией в гене <i>BRAF</i> , получающих кТТ	13/19 (68%)	Значения цоДНК снижались до нуля во время лечения, снова увеличиваясь во время прогрессирования	-

Valpione S. et al., 2018	n=43 (у 38 были доступны образцы крови до начала лечения и при первой рентгенологической оценки)	IV	Изучался уровень вкДНК	вкДНК $\geq$ 89 пг/мкл/ вкДНК <89 пг/мкл	2,22, p=0,004
Lee JH et al., 2017	n=76, группа А (исходно цоДНК не определяется), группа В (исходный уровень цоДНК был повышен, но не определялся в течение 12 недель терапии), группа С (исходный уровень цтДНК был повышен и оставался повышенным во время лечения)	IV	40/76 (53%)	Группа А против группы В	1,04 (0,3–3,6), p=0,96
				Группа А против группы С	23,2 (4,5–119,2), p<0,001
				Группа В против группы С	22,4 (3,7–134,1), p<0,001

Прогностическая ценность цоДНК для ответа была подтверждена в отдельной когорте ($n=29$, $p < 0,01$).

Кроме того, отдельно изучали уровень вкДНК в качестве биомаркера опухолевой нагрузки и прогноза у пациентов с метастатической меланомой [239]. Исследования последних 4-х лет все чаще ставят перед собой задачу изучать именно цоДНК преимущественно у пациентов с мутациями (*BRAF*, *NRAS*, *TERT* и др.) до начала терапии и в процессе лечения с использованием кТТ и ИКТИ. В 2020 году представлены результаты проспективного исследования у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600E/K, получающих кТТ дабрафенибом и траметинибом и/или энкорафенибом и биниметинибом. Выживаемость была значительно хуже у пациентов с определяемой цоДНК (LogRank, $p=0,008$) до начала терапии ИПК BRAF + MEK [64]. Через год (в 2021 году) были опубликованы результаты оценки цоДНК в рамках проспективных клинических исследований эффективности кТТ дабрафенибом и траметинибом COMBI-d (регистрационное исследование III фазы) и COMBI-MB (исследование для пациентов с метастатическим поражением головного мозга) у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600E/K. Результаты этого исследования подтвердили, что анализ *BRAF* V600 + цоДНК до и во время лечения может служить независимыми прогностическим биомаркером клинического исхода при проведении комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом [69]. С течением времени задачи, которые ставили исследователи дополнялись и в 2023 году были опубликованы результаты ретроспективного исследования с участием 69 пациентов в различных клинических ситуациях: когорта А ($n=30$) – пациенты III стадии, получавшие адъювантную ИКТИ/наблюдение, когорта В ($n=29$) – неоперабельные пациенты III/IV стадии, получающие терапию ИКТИ, когорта С ($n=10$) – пациенты стадии III/IV, находящиеся под наблюдением после запланированного завершения терапии ИКТИ по поводу метастатической или неоперабельной меланомы. Авторы сделали вывод о том, что определение цоДНК является ценным прогностическим и предиктивным инструментом, который можно использовать на протяжении всего клинического течения у пациентов с меланомой [66]. Важным аспектом этой работы является демонстрация возможностей использования цоДНК у пациентов после планового завершения лекарственной терапии при достижении эффекта (когорта С). В конце 2023 года были опубликованы не менее важные результаты анализа цоДНК в рамках поискового исследования реальной клинической практики пациентов с метастатической меланомой, получающих комбинацию ниволумаба и ипилимумаба. Авторы демонстрируют, что обнаружение цоДНК во время прекращения лечения ипилимумабом и ниволумабом из-за токсичности предсказывает прогрессирование заболевания у пациентов с метастатической меланомой. Половина пациентов получили более 2 курсов лечения. Медиана количества циклов терапии – 3 (1–4). Результаты этого небольшого исследования приводят нас к предположению о

том, что пациенты с полным ответом и неопределяемой цоДНК через 12 недель комбинированной ИТ могли бы прекратить лечение, независимо от токсичности. Но все еще низкая чувствительность цоДНК не позволяет исключительно использовать его для мониторинга минимальной остаточной болезни. Однако эти результаты подтверждают необходимость более масштабных исследований, изучающих эту провокационную гипотезу [109].

Также были опубликованы результаты нескольких метаанализов, посвященных роли цоДНК в отношении выживаемости пациентов с метастатической меланомой. По данным метаанализа Gandini S. и соавт. [68], пациенты с обнаруживаемой цоДНК до лечения имели худшую ВБП (суммарное отношение рисков (ОР) – 2,47; 95% ДИ: 1,85–3,29) и ОВ (ОР = 2,98; 95% ДИ: 2,26–3,92), вне зависимости от стадии опухоли. Выявляемость цоДНК во время последующего наблюдения была связана с худшими показателями ВБП (ОР = 4,27; 95% ДИ: 2,75–6,63) и ОВ (ОР = 3,91; 95% ДИ: 1,97–7,78); в последнем случае связь была сильнее ($p=0,01$) для меланомы IV и III стадии. цоДНК является сильным прогностическим биомаркером для пациентов с меланомой на поздних стадиях, надежным вне зависимости от характеристики опухоли (например, геномный профиль) и пациента (например, системная терапия). Также метаанализ 19 исследований, сгруппированных в соответствии с методологией обнаружения цоДНК, выявил совокупную оценку ВБП (13 исследований с использованием методологии капельной цифровой полимеразной цепной реакции (ПЦР) ($n=1002$) 2,10 (95% ДИ: 1,71–2,59), что указывает на худший прогноз при обнаружении цоДНК [67]. Этот результат был подтвержден в меньшем анализе (без капельной цифровой ПЦР, $n=347$) 5 исследований: ОР = 2,45 (95% ДИ: 1,29–4,63). Похожие данные были выявлены при анализе ОВ в 9 исследованиях (методология капельной цифровой ПЦР, $n=841$), где совокупное ОР составило 2,78 (95% ДИ: 2,21–3,49), и в 5 исследованиях (методология без капельной цифровой ПЦР, $n=326$) (ОР = 2,58 (95% ДИ: 1,74–3,84)). Серийные уровни цоДНК во время лечения показали фармакодинамическую роль, отражающую ответ на лечение или резистентность раньше, чем это демонстрирует рентгенологическая оценка.

По данным метаанализа Zheng Y. и соавт. [249], определение цоДНК как до лечения, так и после лечения были связаны с худшей ОВ (обнаружение цоДНК до лечения против неопределяемой цоДНК до лечения, объединенное ОР = 1,97, 95% ДИ: 1,64–2,36, $p<0,00001$; неопределяемая цоДНК до лечения против определяемой цоДНК до лечения, объединенное ОР = 0,19; 95% ДИ: 0,11–0,36, $p<0,00001$; обнаружение цоДНК после лечения против неопределяемой цоДНК после лечения, объединенное ОР = 2,36; 95% ДИ: 1,30–4,28, $p=0,005$). Для ВБП базовый уровень цоДНК до лечения может быть связан с более худшими показателями ВБП (обнаружение цоДНК до лечения против неопределяемой цоДНК до

лечения, ОР = 1,41; 95% ДИ: 0,84–2,37, $p=0,19$; неопределяемая цоДНК до лечения против обнаружения цоДНК до лечения, объединенное ОР = 0,43; 95% CI = 0,19–0,95, $p=0,04$). При анализе в зависимости от уровня: базовый высокий уровень цоДНК и повышение цоДНК в процессе были значительно связаны с более худшими показателями ВБП (базовый высокий уровень цоДНК до лечения против низкой/неопределяемой цоДНК, объединенное ОР = 3,29, 95% ДИ: 1,73–6,25, $p=0,0003$; увеличение против уменьшения, объединенное ОР = 4,48, 95% ДИ: 2,45–8,17, $p<0,00001$). Результаты подтвердились и в другом метаанализе [305]. Объединенные ОР показали, что по сравнению с пациентами с исходно неопределяемой цоДНК, обнаруживаемая цоДНК, была в высокой степени связана с худшей ОВ (ОР = 2,91; 95% ДИ: 2,22–3,82; $p<0,001$) и ВБП (ОР = 2,75; 95% ДИ: 1,98–3,83; $p<0,001$). Был проведен метаанализ этих скорректированных ОР, который подтвердил, что цоДНК, выявленная на исходном уровне до лечения, была связана с более плохими показателями ОВ и ВБП (ОВ: ОР = 3,00; 95% ДИ: 2,19–4,11, $p<0,001$; ВБП: ОР = 2,68; 95% ДИ: 1,77–4,06, $p<0,001$). Во время лечения была выявлена значимая связь между цоДНК и ухудшением ОВ и ВБП (ОВ: ОР = 6,26; 95% ДИ: 2,48–15,80, $p<0,001$; ВБП: ОР = 4,93; 95% ДИ: 2,36–10,33, $p<0,001$).

В апреле 2024 года Rachel A. Fischer. и соавт. опубликовали результаты опроса среди специалистов в США об их точке зрения на использование биомаркеров (мутация *BRAF*, *NRAS*, *KIT* и др.) и цоДНК у пациентов с меланомой [313]. В опросе приняли участие 44 специалиста базы данных Melanoma Research Alliance из 18 штатов, опрос был проведен летом 2022 года. Исследование мутаций на образце опухоли назначали 84% врачей при меланоме III-IV стадии: *BRAF* (назначают > 80% врачей для стадии III и IV), *NRAS* ($\geq 50\%$ специалистов для III и IV), и *KIT* (> 44% специалистов для стадии III и IV). Информированы о цоДНК были более 90% специалистов, однако назначали его лишь в 16–18% при стадии II-IV: было назначено 3% врачей для пациентов со стадией I, 18% для пациентов со стадией IIA/IIIB, 18% для пациентов со стадией IIIA, 16% для пациентов со стадией IIIB, 16% для пациентов со стадией IIIC и 18% врачей для пациентов со стадией IV. Причины неиспользования тестирования цоДНК включали отсутствие проспективных данных (41%), использование тестирования цоДНК только в исследовательских целях и невозможность покрыть страховкой оплату (18%) и другие. Врачи ($\geq 74\%$) считали, что анализ цоДНК является потенциально ценным инструментом, и может помочь в мониторинге и выборе лечения на протяжении течения заболевания. Однако существующие проблемы (отсутствие значимых проспективных данных и в клинических рекомендациях, отсутствие зарегистрированного теста, покрываемого страховкой и др.) требуют дальнейших исследований.

Таким образом, за последние годы различные независимые исследовательские группы показали возможность определения опухолевой ДНК в крови. Возможность определяется

чувствительностью метода изучения последовательностей ДНК с мутацией, основанных на ПЦР. Основная проблема применения классической ПЦР – ее низкая чувствительность в выделении небольшого количества аллелей с мутацией в большом количестве неизменной ДНК. Поэтому стали разрабатываться новые методы. В основе большинства которых лежит повышение чувствительности за счет насыщения изучаемого образца мутантными аллелями в процессе процедур амплификации и последующим применением чувствительных техник по выявлению данного измененного гена. Однако эти процедуры трудоемки и часто требуют выполнения многократных тестов, что осложняет их внедрение в рутинную клиничко-лабораторную практику. Публикации в мире демонстрируют различные подходы и методологию анализа цоДНК, изучение ее роли в прогнозе заболевания и эффективности лечения. В Российской Федерации отсутствуют зарегистрированные тест-системы для оценки цоДНК при меланоме. Более того, публикаций, посвященных изучению цоДНК при меланоме в Российской Федерации, практически нет. В настоящее время не существует стандартизированного подхода в мире и широкодоступного теста, который легко реализовать в реальной клинической и лабораторной практике, что делает крайне актуальным дальнейшее изучение как методологии определения цоДНК, так и ее роли у пациентов с метастатической меланомой.

1.8 Фармакоэкономическая эффективность различных режимов лекарственной терапии при метастатической меланоме

Клиническая эффективность современных лекарственных препаратов была подробно описана выше. И сегодня ни у кого не возникает сомнения в отношении того, что необходимо проведение эффективной современной (таргетной и/или иммунотерапии) лекарственной терапии пациентам с метастатической и/или неоперабельной меланомой с целью увеличения продолжительности жизни, а возможно и излечения части пациентов. Так, например, в 2021 году Caroline Robert представила данные 7-летнего периода наблюдения за пациентами в исследовании KEYNOTE – 006 (пембролизумаб 2 года против ипилимумаб 4 введения, допускалось включение пациентов, получавших ранее терапию). В популяции ITT около четверти пациентов продолжали наблюдаться без лечения и без прогрессирования 5, 6 и 7 лет после окончания 2-годичного курса пембролизумаба с ВБП: 24,9%, 24%, 23,8% соответственно. А у пациентов с объективным ответом или стабилизацией заболевания, которые получали терапию пембролизумабом не менее 94 недель 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 70,1% [275]. В исследовании Checkmate-067 через 5 лет от момента начала лечения в группе комбинированной терапии 82% пациентов так и не начали 2 линию терапии, поскольку

8% пациентов продолжали получать ниволумаб в монорежиме, а 74% пациентов после завершения лечения в рамках протокола не нуждались в продолжении терапии [150]. Считать ли полностью излеченными эту категорию пациентов? Скорее да, чем нет.

В целом из представленных данных видно, что использование ингибиторов PD1 в монорежиме или в комбинации с ингибитором CTLA4 в 1 линии терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF* позволяет пережить 5 лет 50–60% пациентов, в то время как этот показатель для пациентов, начинающих лечение с комбинированной таргетной терапии, составляет 30–34%. Основной причиной таких различий является и длительность ответа на таргетную терапию и терапию ИКТИ, а также и последующее лечение (например, меньшая эффективность ИКТИ после кТТ). Но и показатель 5-летней общей выживаемости в 30–34% является значимым для пациентов с метастатической меланомой.

В данном случае необходимо напомнить, что до появления в арсенале лечения ИКТИ и ТТ медиана общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой составляла 6–9 мес. при проведении химиотерапии (моно или в комбинации) [237, 238]. А показатели 5-летней общей выживаемости не превышали 10% [247].

Химиотерапия долгие годы оставалась единственной возможной опцией лечения для пациентов с метастатической меланомой. Первые значительные успехи в лечении меланомы кожи произошли в 2011 г., когда FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств) зарегистрировало в США ипилимумаб (анти-CTLA4 – цитотоксический антиген Т-лимфоцита-4) вне зависимости от мутации в гене *BRAF* [177] и вемурафениб (ИПК *BRAF* – ингибитор *BRAF*) при наличии мутации в гене *BRAF* [178] для лечения метастатической меланомы. Оба препарата впервые продемонстрировали достоверное увеличение общей выживаемости пациентов по сравнению с группой контроля (стандартная химиотерапия). Однако доступность данных препаратов в Российской Федерации была длительное время ограничена в связи с отсутствием регистрации и высокой стоимостью лечения. Вемурафениб на территории Российской Федерации был зарегистрирован в декабре 2013 года, а ипилимумаб – лишь в мае 2016 года.

Ниже приведены годы регистрации для всех современных лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации. Стоит отметить, что после официальной регистрации проходит минимум 6 месяцев, а для многих лекарств не менее 1–2 лет до реального использования в рутинной практике, – не только в Российской Федерации, но и зарубежом [116].

Так, например, зарегистрированная в 2022 году комбинация таргетных препаратов энкорафениб и биниметиниб до сих пор не появилась в доступе в Российской Федерации на момент написания работы. Высокая стоимость препаратов не позволяет обеспечить всех

пациентов во всем мире [179]. В 2023 году в ESMO Open были опубликованы результаты исследования о доступе к новым лекарственным препаратам для лечения ЗНО в четырех странах Центральной и Восточной Европы с точки зрения именно клинической пользы [29]. В общей сложности было включено 124 показания к 51 противоопухолевому лекарственному препарату, зарегистрированному Европейским агентством по лекарственным средствам в 2011–2020 гг., и они отслеживались до 2022 г. Данные о статусе возмещения и времени ожидания возмещения (т.е. времени от получения регистрационного удостоверения до национального утверждения возмещения) были собраны по каждой стране.

Данные были проанализированы в отношении статуса клинической пользы (т.е. существенной или несущественной клинической пользы) и показаний в соответствии со шкалой величины клинической пользы Европейского общества медицинской онкологии (ESMO-MCBS). Степень возмещения различалась в разных странах: 64% показаний с возмещением в Чехии, 40% в Венгрии, 51% в Польше и 19% в Словакии. Во всех странах была возмещена значительно большая доля показаний со значительной клинической пользой ($p < 0,05$). Среднее время ожидания возмещения варьировало от 27 месяцев в Польше до 37 месяцев в Венгрии. Ни в одной стране не наблюдалось существенных различий во времени ожидания в зависимости от клинической пользы ($p = 0,25–0,84$). Таким образом, авторы делают вывод о том, что противоопухолевые лекарственные препараты, дающие значительную клиническую пользу, с большей вероятностью будут возмещены во всех четырех странах ЦВЕ. Время ожидания возмещения одинаково велико для лекарств, имеющих или не имеющих существенной клинической пользы, что указывает на отсутствие приоритета быстрого доступа к лекарствам, приносящим существенную пользу. Включение шкал оценки включая фармакоэкономические аспекты в оценку и принятие решений по возмещению расходов может помочь лучше использовать ограниченные ресурсы для оказания более эффективной помощи при ЗНО. В 2018 г. были опубликованы результаты исследования доступа к инновационным лекарственным препаратам для лечения метастатической меланомы во всем мире: исследование Melanoma World Society и Европейской Ассоциации дермато-онкологии на основании опроса в 34 странах [27].

По данным последних исследований, проведенных в Европе, большой процент пациентов имеет ограниченный доступ к инновационным препаратам для лечения метастатической меланомы. Поэтому решено было провести веб-опрос о доступе к рекомендуемым вариантам лекарственной терапии первой линии метастатической меланомы в соответствии с текущими рекомендациями (NCCN, ESMO, EADO) среди экспертов по меланоме из 27 европейских стран, США, Китая, Австралии, Аргентины, Бразилии, Чили и Мексики с 1 сентября 2017 года по 1 июля 2018 года. Данные о страховке и возмещении

стоимости лекарств и количестве пролеченных пациентов были сопоставлены с данными о расходах на здравоохранение на душу населения (HEPC, health expenditure per capita), оценкой эффективности политики здравоохранения по шкале Макенбаха, оценкой технологий здравоохранения (HTA, health technology assessment), оценками клинической пользы по шкале ASCO и ESMO (ESMO MCBS) и рыночной ценой лекарств. Регрессионный анализ для оценки корреляции между параметрами был проведен с использованием программного обеспечения SPSS. Расчетное количество пациентов без доступа в обследованных странах составило 13768. Рекомендуемая комбинация ИПК BRAF + ИПК MEK и иммунотерапия анти-PD1 были полностью возмещены/покрыты в 19 из 34 (55,8%) и 17 из 34 (50%) стран, а комбинация анти-CTLA4 + анти-PD1 была полностью покрыта только в 6 из 34 (17,6%) стран. Медиана задержки возмещения составила 991 день, и она находилась в значительной корреляции с ESMO MCBS ($p=0,02$), медианой рыночной цены ($p=0,001$), оценками HEPC и Макенбаха ($p<0,01$). Для возмещения были необходимы переговоры о цене или соглашения об управляемом входе (Managed entry agreements (MEAs)) с национальными органами власти. В заключение следует отметить, что в лечении метастатической меланомы во всем мире существуют большие расхождения. Доступ к инновационным лекарствам находится в корреляции с параметрами эффективности, а также с экономическими параметрами системы здравоохранения каждой страны. Это в том числе хорошо видно при сравнении клинических рекомендаций разных стран в главе выше.

В феврале 2024 года были опубликованы результаты исследования, демонстрирующие улучшение выживаемости пациентов с метастатической меланомой: анализ тенденций с 2013 по 2021 год на основании анализа Голландского регистра пациентов с меланомой. Так, медиана общей выживаемости увеличилась с 11,2 месяца (95% ДИ: 10,0–12,4) для пациентов, у которых метастатическая меланома была диагностирована в 2013 году, до 32,0 месяца (95% ДИ: 26,6–36,7) для пациентов, у которых была диагностирована в 2019 году соответственно [180]. Таким образом, с появлением новых лекарственных препаратов в арсенале, общая продолжительность жизни пациентов увеличивается. Однако важно использовать «правильное лечение для подходящего пациента». Это не теряет своей актуальности и сейчас, потому что порядка половины пациентов, получают вторую линию лечения, следовательно, наиболее активный режим лечения для конкретного пациента с определенными характеристиками должен быть проведен в первой линии.

По результатам анонимного опроса среди 50 специалистов в Испании, который был опубликован в 2024 г., наблюдаются различия в доступе к комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб плюс ниволумаб), одобренной ЕМА, но которая не полностью возмещается для пациентов с метастатической меланомой. С июля по сентябрь 2023 года был направлен

анонимный опрос членам испанской мультидисциплинарной группы по меланоме. Никаких существенных различий в доступе между 17 автономными сообществами Испании не наблюдалось для показаний, которые возмещаются испанской системой здравоохранения (адъювантная иммунотерапия при стадии IIIС–IIID и хирургически удаленная меланома стадии IV). Важные различия в доступе к препаратам наблюдались среди автономных сообществ Испании и даже среди центров в пределах одного автономного сообщества для большинства показаний ЕМА, которые не возмещаются (адъювантная иммунотерапия для стадий IIB–IIC–IIIA–IIIB) или которые не полностью возмещаются (ипилимумаб плюс ниволумаб для метастатической меланомы) [28].

Исходя из представленного выше и клинических рекомендаций (которые не во всех странах разработаны с учетом клинической и экономической стороны вопроса, а также учетом оценки технологий здравоохранения) вопрос о необходимости фармако-экономических исследований, выбора наиболее эффективного варианта лекарственной терапии для пациента, а также оценки доступности лекарственной терапии пациентам в Российской Федерации требует дополнительного изучения и освящения

Препараты для лечения метастатической меланомы, зарегистрированные в Российской Федерации, представлены в таблице 1.11.

Таблица 1.11 – Препараты для лечения метастатической меланомы, зарегистрированные в Российской Федерации в 2013–2023 гг.

Препарат/комбинация	Лекарственная группа	Год регистрации в РФ
Вемурафениб	ИПК BRAF	2013
Дабрафениб	ИПК BRAF	2013
Траметиниб	ИПК MEK	2015
Дабрафениб + Траметиниб	Комбинация ИПК BRAF и MEK	2015
Вемурафениб + Кобиметиниб	Комбинация ИПК BRAF и MEK	2016
Ипилимумаб	МКА ингибитор CTLA4	2016
Ниволумаб	МКА ингибитор PD1	2016
Пембролизумаб	МКА ингибитор PD1	2016
Ниволумаб + Ипилимумаб	МКА ингибиторы PD1 и CTLA4	2017
Пролголимаб	МКА ингибитор PD1	2020
Энкарафениб + Биниметиниб	Комбинация ИПК BRAF и MEK	2022
Пембролизумаб (биоаналог)	МКА ингибитор PD1	2023
Нурулимаб + Пролголимаб	МКА комбинация ингибитора PD1 и CTLA4	2023

За почти десятилетие стоимость новых препаратов для терапии злокачественных новообразований росла беспрецедентными темпами [120]. Стоимость лечения меланомы в США, по прогнозам, достигнет 3,16 миллиарда долларов к 2020 году, что составило на 34% больше, чем стоимость в 2010 году [122]. Средняя стоимость терапии меланомы на одного пациента во Франции выросла с 1634 евро в 2004 году почти до 270 000 евро в 2017 году [311].

Несмотря на то, что эффективность первой линии терапии была оценена в различных исследованиях, определение оптимальной последовательности лечения стало основной проблемой для клиницистов, пациентов и плательщиков. Несколько анализов экономической эффективности, посвященных последовательности терапии различными препаратами, показали противоречивые результаты [71, 101]. В нынешних условиях здравоохранения растет необходимость оценивать ценность различных препаратов и режимов лекарственной терапии, используемых при ЗНО с точки зрения, как эффективности, так и стоимости, чтобы сбалансировать пользу и затраты на терапию.

Существуют различные методы проведения фармакоэкономического анализа по оценке применения препаратов. Наиболее важными из них является анализ экономической эффективности (cost effectiveness analysis – CEA) и эффективности затрат в утилитарных единицах (cost utility analysis – CUA). При CEA оценка выражается, как прибавка в годах жизни (Life-years gained – LYG), а при CUA – годы жизни с поправкой на качество или годы качественной жизни (quality-adjusted life-years – QALY). Коэффициентом дополнительной экономической эффективности является ICER (incremental cost-effectiveness ratio, инкрементальный показатель отношения затраты-эффективность) показатель, отражающий экономическую ценность вмешательства по сравнению с альтернативой (компаратором) или анализ отношения уровня затрат на применение изучаемого режима лечения к уровню эффективности в сравнении со стандартным лечением. Данный показатель отражает затраты на единицу эффективности (например LYG, QALY). Приемлемый уровень затрат (порог готовности платить) в разных странах различен, по рекомендациям ВОЗ он должен составлять не более трех показателей уровня валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения.

Ниже будет представлен анализ результатов исследований, посвященных фармакоэкономической целесообразности применения различных схем иммунотерапии и таргетной терапии при лечении метастатической меланомы. При подаче досье в NICE в документе обязательно должен содержаться фармакоэкономический анализ применения нового лекарственного препарата или комбинации препаратов или медицинской технологии [208].

Если вернуться к сравнению клинических рекомендаций для разных стран, сразу вспоминаем, что кобиметиниб в комбинации с вемурафенибом для лечения пациентов с метастатической меланомой не рекомендован NICE. Почему это произошло? На основании

проведенного фармакоэкономического анализа. Так, комбинация кобиметиниба с вемурафенибом не рекомендуется в рамках его регистрационного удостоверения для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых с мутацией в гене *BRAF* V600. Во всех анализах, представленных оценочному комитету, инкрементальный показатель соотношения затраты-эффективность (ICER) составил более £100 000 за год жизни с поправкой на качество (QALY). Это существенно превышает диапазон, который обычно считается экономически эффективным использованием ресурсов NHS [76]. При этом вемурафениб в монотерапии рекомендуется в качестве варианта для лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF* V600, только если производитель предоставляет вемурафениб со скидкой, согласованной в рамках схемы доступа пациентов.

Инкрементальный показатель соотношения затраты-эффективность (ICER) составил £51800/QALY, полученный при использовании результатов анализа данных на февраль 2012 года (с использованием модели the rank preserving structural failure time model (RPSFTM) для переключения), и £44000/QALY, полученный при использовании данных для моделирования клинической эффективности дакарбазина. Особенно комитет обратил внимание на улучшение симптомов на фоне терапии вемурафенибом в контексте ВБП по сравнению с дакарбазином. Тогда же комитет признал, что вемурафениб представляет собой эффективную новую терапию в области неудовлетворенной медицинской потребности с новым механизмом действия, которая продлевает жизнь и соответствует критериям лечения в конце жизни. Комитет пришел к выводу, что наиболее вероятный ICER находится в диапазоне от £44 000 до £51 800/QALY, а совокупное значение этих факторов означает, что вемурафениб можно считать экономически эффективным использованием ресурсов NHS [200].

Систематический обзор 2020 года [163] включил в себя 15 исследований по оценке экономической эффективности лечения метастатической меланомы с 2000 по 2018 год. Новые лекарственные препараты могут значительно улучшить прогноз жизни некоторых пациентов, однако их высокая стоимость ставит под сомнение их экономическую эффективность и доступность для всех пациентов [27]. Были выявлены большие различия в прогнозируемых затратах и годах жизни с поправкой на качество (Quality-adjusted life year, QALY), связанных с лечением, например, прогнозируемый прирост QALY с пембролизумабом и ниволумабом варьировался от 0,38 до 4,31. Индекс QALY (Quality-adjusted life years – добавленные годы жизни с поправкой на качество) является широко используемым суммарным показателем эффективности, который учитывает как качественную, так и количественную оценку жизни. Одним из достоинств этого показателя является его гибкость, что позволяет использовать его в экономике здравоохранения применительно практически к любому пациенту или заболеванию, поэтому QALY весьма часто используется для фармакоэкономического сравнения медицинских

вмешательств и программ. Оценка QALY имеет важное значение как для исследователей, оценивающих эффективность и стоимость различных медицинских вмешательств, так и для лиц, принимающих решения в сфере здравоохранения. Несколько исследований оценили экономическую эффективность иммунотерапии [98, 101, 102, 103, 136]. Ипилимумаб был связан с увеличением затрат и QALY по сравнению с цитотоксической химиотерапией, а ингибиторы PD-1 были связаны с увеличением стоимости и QALY по сравнению с ипилимумабом. Все исследования дали положительные выводы относительно экономической эффективности лечения. Тем не менее многие национальные органы здравоохранения ставят под сомнение экономическую эффективность ипилимумаба [207, 236], отмечая необходимость изучения новых молекул.

Исследование E. Pike и соавт. показало, что все новые препараты менее экономически эффективны в сравнении с цитотоксической химиотерапией, которая ранее использовалась в качестве первой линии терапии [23]. Согласно проанализированным данным от 2017 года [100], было показано, что новые варианты лекарственной терапии (ингибиторы BRAF и MEK, а также иммунотерапия) более эффективны, чем химиотерапия, в плане увеличения продолжительности жизни, но требуют более высоких затрат. Согласно всем проанализированным моделям, лечение новыми препаратами привело бы к увеличению выживаемости и качества жизни по сравнению с химиотерапией. Однако фактические различия в выживаемости и качестве жизни, полученные в моделях, сравнивающих новые варианты лечения между собой, основаны на различиях в эффективности, наблюдаемых в ходе метаанализа косвенных сравнений. Байесовский сетевой метаанализ [291] включал 15 РКИ с участием 6662 пациентов и пришел к выводу, что: (1) не было различий в ОВ между ингибиторами BRAF/MEK и PD-1 (ОР = 1,02; 95% ДИ: 0,72–1,45); (2) сетевой метаанализ показал значительное преимущество BRAF/MEK по сравнению со всеми другими стратегиями лечения (химиотерапия, анти-PD-1, анти-CTLA-4; (3) Ингибиторы BRAF/MEK были связаны с более высокой частотой объективного ответа (ОШ = 2,00; 95% ДИ: 1,64–2,45) по сравнению с монотерапией ИПК BRAF, причем таргетная терапия была эффективнее в достижении общей частоты ответа по сравнению с другими вариантами лечения; (4) химиотерапия и анти-PD-1 были связаны с наименьшим риском серьезных побочных эффектов; и (5) не было выявлено существенной разницы в риске серьезных побочных эффектов между химиотерапией и анти-PD-1 (ОШ = 1,00; 95% ДИ: 0,74–1,34).

По данным систематического обзора 2020 года [163] показано, что существует неравенство в доступе к новым вариантам лекарственной терапии у пациентов по всей Европе, и даже самые богатые страны ввели ограничения на доступ. Было показано, что иммунотерапия анти-PD-1 ассоциирована с более высоким QALY, чем ипилимумаб. Также показано, что

монотерапия ИПК BRAF связана с увеличением QALY по сравнению с цитотоксической химиотерапией, но увеличение затрат на лечение достаточно значимо, что делает лечение менее экономически эффективным. Аналогично, терапия ИПК BRAF/ИПК MEK связана с увеличением QALY по сравнению с монотерапией ИПК BRAF, однако она менее экономически эффективна. Ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) неизменно оказываются экономически эффективными по сравнению с ипилимумабом, хотя их экономическая эффективность по сравнению с цитотоксической химиотерапией не установлена. Ниволумаб в сочетании с ипилимумабом вряд ли будет экономически эффективным в любых условиях, где ингибиторы PD-1 являются стандартом лечения. Также авторы в заключении обсуждают рассмотрение возможности отказа от таргетной терапии, и ипилимумаба, чтобы обеспечить финансирование более экономически эффективных ингибиторов PD-1. Любая форма таргетной терапии (ИПК BRAF и MEK) вряд ли будет экономически эффективной независимо от компаратора или национального порога WTP (Willingness to Pay – ПГП — порог готовности платить) и отказ от этих дорогостоящих методов лечения может позволить возместить ингибиторы PD-1.

Несмотря на различия в структурах моделей исследований и предположениях, выводы большинства включенных исследований были последовательными. Оценка медицинских технологий играет ключевую роль в максимизации ценности дорогостоящих инновационных методов лечения. Три исследования, включавшие сравнение между иммунотерапией и таргетной терапией показали, что иммунотерапия анти-PD1 была более значима по сравнению с таргетной терапией в 2 исследованиях, и предполагаемый показатель ICER для вемурафениба и кобиметиниба по сравнению с ниволумабом составил 2 053 845 долларов США/QALY в третьем исследовании [163, 301].

В отчете Норвежского института общественного здравоохранения в 2015 году по оценке технологий в здравоохранении с появлением новых лекарственных препаратов при лечении метастатической меланомы было опубликовано, что ни одно из вмешательств (таргетная терапия, иммунотерапия монотерапия анти-PD1 или в комбинации с анти-CTLA-4) не является экономически эффективным при максимальных розничных ценах в аптеках, а влияние на бюджет, если данное лечение будет принято в клинической практике, будет существенным. Будет необходимо снизить цены на лекарства на 63–84% для повышения экономической эффективности и снижения влияния на бюджет [23].

В популяции пациентов с мутацией в гене *BRAF* вопреки Tarhini A. [71] и Wu B. [320], которые пришли к выводу, что ипилимумаб плюс ниволумаб максимизирует результаты для выживаемости, в исследовании Kandel M. [99] отметили, что эта терапия была связана с аналогичным увеличением выживаемости, но с более высокими затратами. Монотерапия анти-

PD1 в популяции с мутацией в гене *BRAF* была более экономически выгодной, в то время как комбинированная терапия (ингибиторы BRAF/MEK: вемурафениб + кобиметиниб, дабрафениб + траметиниб, энкорафениб + биметиниб) имела прирост ICER 180 441 евро/QALY. Препараты, которые используются в таких комбинациях, отличаются высокой стоимостью и превышают цену цитотоксической химиотерапии до 1000 раз. В популяции пациентов *BRAF* дикого типа было показано, что терапия анти-PD1, только ипилимумаб или комбинация ипилимумаб + ниволумаб были более эффективными, но и более дорогими, чем химиотерапия, и находились на границе эффективности.

Исследование 2018 г. da Veiga C.R.P проводило сравнение экономической эффективности ниволумаба и пембролизумаба [105]. Несмотря на то, что клиническая эффективность этих препаратов подтверждена многими исследованиями, в отношении экономической эффективности опубликованные исследования показывают противоречивые результаты.

В исследовании Cai C. [59] изучали комбинацию препаратов: атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб по сравнению с комбинацией вемурафениб + кобиметиниб. Прирост ICER составил 271 669 долларов за QALY и обеспечил дополнительные 3,267 QALY, что считается экономически неэффективным при пороге готовности платить в 150 000 долларов/QALY.

Гао Т. и соавт. [157] показали, что комбинация препаратов дабрафениб + траметиниб увеличивает ожидаемую продолжительность жизни пациента на 0,95 года по сравнению с вемурафенибом (3,03 против 2,08) и прирост QALY на 1,09 (2,48 против 1,39) при дополнительных затратах в размере 3833 долларов США. Дополнительный ICER составил 3511 долларов США за QALY при пороговом значении готовности платить 33 357 долларов США за QALY в Китае в 2020 г.

В Российской Федерации также проводились исследования по экономической эффективности терапии меланомы. В 2018 г. Белоусов Д.Ю. с соавт. сравнивал применение пембролизумаба в сравнении с ниволумабом и комбинацией ингибиторов BRAF/MEK в первой линии терапии. Для анализа были использованы показатели «затраты-эффективность» и показатель влияния на бюджет. Выявлено, что, увеличивая доли пембролизумаба до 50% и уменьшая использование ингибиторов BRAF/MEK, экономия может составить до 1 507,5 млн рублей (26,4%) [12]. Крысанов И.С. в 2022г. опубликовал исследование, в котором сравнивалась тройная комбинация препаратов: атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб и комбинация ниволумаб + ипилимумаб для лечения меланомы с мутацией в гене *BRAF*. Было показано, что общие затраты на курс лечения одного пациента при выборе тройной комбинации были ниже в сравнении с двойной (8 326 864,89 руб. против 7 172 751,68 руб.), разница

составила 1 154 113,21 руб. При проведении анализа «затраты-эффективность», где в качестве единицы эффективности использовался показатель год жизни без прогрессирования, результаты подтвердились: 5 700 200,01 руб. против 8 942 400,10 руб., разница – 3 242 200,09 руб. Анализ «влияние на бюджет» показал возможность экономии – 8 655 849,11 руб. при увеличении доли пациентов, получающих комбинацию атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб с 5 до 20%, и при снижении доли пациентов, получающих комбинацию ниволумаб + ипилимумаб, с 95 до 80% [15]. Однако относится к этим результатам необходимости с осторожностью потому как важно не только «влияние на бюджет», но и влияние на продолжительность жизни и в качестве показателя выбирать не год жизни без прогрессирования.

Исследование Шах-Пароньянц Ю.С. сравнивало эффективность применения иммунотерапии и таргетных препаратов у пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF*. В результате исследования было показано, что использование ИКТИ не уступает по эффективности применению таргетной терапии. Иммунотерапия более эффективна, при применении иммунотерапии ОВ была больше на 8,7 месяца [19].

Исследование 2023 года оценивало применение комбинации энкорафениб + биниметиниб в качестве первой линии терапии метастатической меланомы с мутацией V600 в гене *BRAF*. Сравнивали комбинацию препаратов дабрафениб + траметиниб и вемурафениб, для фармакоэкономического анализа использован метод «затраты-эффективность». По мере прогрессирования заболевания средние расходы за 3 года при использовании комбинации энкорафениб + биниметиниб составляют 6 547 693,07 руб., комбинации дабрафениб + траметиниб – 5 962 742,52 руб., вемурафениба – 2 581 781,45 руб. ICER для комбинации энкорафениб + биниметиниб по сравнению с комбинацией дабрафениб + траметиниб составляет 3 846 818,71 руб. на 1 пациента с ответом на терапию, что на 85,14% ниже аналогичного соотношения при применении комбинации дабрафениб + траметиниб по сравнению с вемурафенибом (25 890 022,64 руб. на 1 пациента с ответом на терапию) [1].

Все идентифицированные модели в представленных исследованиях вывели оценки относительных эффектов лечения из рандомизированных контролируемых исследований. Но как было ранее опубликовано, примерно 50% пациентов с метастатической меланомой не соответствуют критериям включения для лечения в рамках этих рандомизированных контролируемых исследований, что вызывает опасения относительно возможности обобщения результатов и экстраполяции их на реальную популяцию [159, 303].

Таким образом, в настоящее время не существует стандартизированной или согласованной экономической модели лечения метастатической меланомы. Каждая страна рассматривает этот вопрос используя разные модели. Ожидается, что в будущем, с ростом

количества исследований, станет возможным выработать согласованные рекомендации по реализации экономических моделей по показаниям и различным терапевтическим группам в зависимости от факторов прогноза. В условиях дефицита средств системы здравоохранения некоторые из лекарственных препаратов могут быть недоступными для всех пациентов, что может влиять в целом на эффективность лечения и общую продолжительность жизни пациентов. Поэтому очень важно оценить истинный вклад каждого нового варианта терапии для различных прогностических групп пациентов с использованием в том числе и экономических моделей. Чтобы в итоге большее число пациентов смогли получить необходимую им помощь с ожидаем результатом и влиянием на бюджет в целом. Даже при наличии стандартной модели необходимо адаптировать ее к каждой системе здравоохранения, чтобы иметь возможность оценить экономическую эффективность на национальном уровне. Что и было запланировано и выполнено в рамках этой работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В диссертационное исследование включено 1083 пациента с метастатической меланомой, которым проводилось лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и других учреждениях Российской Федерации в период с 2018 по 2022 гг. Оценка и сравнение эффективности первой линии лекарственной терапии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* путем выполнения сетевого метаанализа была проведена на основании данных рандомизированных клинических исследований, подробно представленных в главе 1. Сеть доказательств для ОВ включает 12 РКИ и 14 опций терапии с данными по 3004 событиям для 5019 пациентов, сеть для ВБП включает 10 РКИ и 13 опций терапии с данными по 2831 событиям ВБП для 4130 пациентов. Для проведения сетевого метаанализа использовалась среда R v. 4.4.1, для оцифровки кривых выживаемости для проведения сетевого метаанализа – Engauge Digitizer v. 12.1. Более подробно этапы описаны в главе 3.

В соответствии с задачами была проведена оценка эффективности и переносимости режимов лекарственной терапии в рутинной клинической практике в Российской Федерации в рамках исследований: ADMIRE (ADvanced Melanoma In Russia (Experience), NCT03663647) – в многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и переносимости таргетной терапии в рутинной практике в Российской Федерации включено 382 пациента; FORA (FOrteca Real practice Assessment, NCT05120024) – в проспективное многоцентровое исследование эффективности и переносимости иммунотерапии оригинальным российским препаратом пролголимаб в рутинной практике в Российской Федерации включено 693 пациента. Более подробные материалы и методы, характеристика представлены в главе 5. Основными критериями оценки эффективности лечения и анализа результатов лечения были выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость, а также ответ на терапию. Медиана наблюдения составила 24 месяца для пациентов из исследования ADMIRE и 12 месяцев для пациентов из исследования FORA. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК проводился у 23 пациентов (15 пациентов из исследования ADMIRE и 8 пациентов были включены дополнительно) с метастатической меланомой, получавших таргетную и иммунотерапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Более подробно характеристика, материалы и методы данной части представлены в главе 5. Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPPS® Statistics v. 20), Stata 14, программ Microsoft® Excel® 2010, R v. 4.4.1.

Для проведения клинико-экономического анализа применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене

BRAF V600 использовался метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность» или CEA. Исследование выполнено в соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации с учетом прямых медицинских затрат: затраты на лекарственную терапию метастатической меланомы пролголимабом и препаратами сравнения, затраты на амбулаторно-поликлинические услуги по наблюдению за пациентами, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ). Моделирование результатов проводилось на временном горизонте 5 лет. В исследовании использовалась комплексная модель Маркова и дерева решений. Более подробно представлено в главе 6.

ГЛАВА 3. МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Многочисленные популяционные исследования демонстрируют корреляцию с клинико-патологическими характеристиками и наличием мутаций гена *BRAF*; тем не менее эти результаты не являются окончательными и варьируют в зависимости от популяции и проанализированных образцов. В различных исследованиях сообщалось, что мутации *BRAF* чаще встречаются в коже, периодически подвергавшейся воздействию солнечного света, что коррелирует с подтипом поверхностно-распространяющейся меланомы и локализацией на туловище [151]. Некоторые исследования, проведенные на популяциях из Италии (Libra и соавт. [37]) и Бразилии (Inumagi и соавт. [38]), показали, что наличие мутации V600 в гене *BRAF* не коррелирует с такими факторами, как пол, тип меланомы, кумулятивное воздействие солнца, наличие метастазов и изъязвления. В немецкой популяции, была обнаружена корреляция наличия мутаций *BRAF* и локализацией на туловище [42]. Суммарно по последним данным считается, что меланома с мутацией гена *BRAF* связана с более молодым возрастом пациента, отсутствием кумулятивного солнечного повреждения, локализацией на туловище, большим количеством невусов на теле [216, 246, 217, 155, 117, 218, 44, 179, 297, 181, 112, 56, 160].

Мутация *BRAF* V600E часто ассоциируется с поверхностно-распространяющейся меланомой, более молодым возрастом пациента и участками кожи, не связанными с кумулятивным солнечным повреждением, такими как туловище и проксимальные области конечностей. Напротив, мутации *BRAF* V600K чаще встречаются на участках кожи, подверженных кумулятивному солнечному повреждению, такими как голова и шея, у пациентов старшего возраста [119]. Мутации *BRAF* были выявлены в 37,7% в австралийской популяции [304], 35% случаев – в датской популяции [55], 56,1% – в Словении [245], 44,9% – в США (Техас) [153], 25,5% – в китайской популяции [244] и 60,6% – в российской популяции [16]. Частота соматической мутации V600E в гене *BRAF* составила 73% [119] и 74,3% в Австралии [304], 54,6% – в мексиканской популяции [219], 56% – в тайской популяции [57], 88,10% – в Ливане [182], 71% – в Испании [58], 56,1% – в Словении [245], 89,1% – в китайской популяции [244], 75,4% – в популяции США (Техас) [153], и 49% – в Российской Федерации [298]. По данным систематического обзора Gutiérrez-Castañeda L.D., мутации гена *BRAF* встречались намного чаще в Бразилии, Австралии, Италии, США и Швеции [167].

Таким образом, встречаемость мутации в гене *BRAF* и ее подтипов неоднородна в различных популяциях пациентов и географических регионах. Что требует оценки

встречаемости мутации в гене *BRAF*, ее подтипов и вариантов мутаций в других генах в Российской популяции пациентов для индивидуализации лекарственной терапии и прогноза.

Целью данной части исследования явилась оценка распространенности мутаций в генах *BRAF* (и ее подтипов), *C-KIT*, *NRAS*, экспрессии PD-L1 в популяции пациентов в Российской Федерации, получающих лекарственное лечение по поводу метастатической и/или неоперабельной меланомы.

Задачи:

1. Оценка доступности и сроков проведения молекулярно-генетического исследования мутации в генах *BRAF*, *NRAS* и *C-KIT*, а также прогностического фактора – уровня ЛДГ в сыворотке крови у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой на основании опроса специалистов из различных регионов РФ.

2. Оценка частоты встречаемости молекулярно-генетических подтипов меланомы в проспективном исследовании оценки эффективности и переносимости терапии анти-PD1 (исследование FORA, NCT05120024).

3. Оценка частоты встречаемости подтипов мутации в гене *BRAF* по данным ретроспективного исследования эффективности и переносимости таргетной терапии (исследование ADMIRE, NCT03663647) и пациентов с мутацией в гене *BRAF* проспективного исследования оценки эффективности и переносимости терапии анти-PD1 (исследование FORA, NCT05120024).

3.1 Материалы и методы

Дизайн исследования

Для реализации поставленных задач проведено:

1) Опрос среди специалистов. Для оценки доступности возможности определения мутации в генах *BRAF*, *NRAS* и *KIT*, а также определение уровня лактатдегидрогеназы в сыворотке крови у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой был проведен опрос среди специалистов. В августе 2023 года был разработан опросник. Для валидации опросник был направлен 10 независимым экспертам-онкологам и авторам клинических рекомендаций по лечению меланомы и других злокачественных опухолей. После внесения рекомендуемых правок опросник был финализирован и размещен на сайте профессиональной Ассоциации специалистов по проблемам меланомы (<https://melanoma.pro/survey-therapy-short>). Целью данного опроса явилось оценить возможность, доступность в регионе и сроки проведения молекулярно-генетического исследования при меланоме в Российской Федерации как для определения ключевой

драйверной мутации *BRAF*, так и для определения других молекулярно-биологических характеристик. Опрос проводился путем рассылки по базе специалистов в период с 15 ноября по 11 декабря 2023 г. Опрос содержал следующие вопросы:

А) Сколько пациентов с метастатической меланомой проходят диагностику / лечение в вашем учреждении в год?

Б) Процент пациентов с метастатической / неоперабельной меланомой, которым определяется мутация в гене *BRAF*?

В) Сколько времени занимает определение мутации в гене *BRAF* в днях в среднем?

Г) Где определяете мутацию в гене *BRAF*?

– в своем учреждении (%)

– в рамках программы диагностики RUSSCO (%)

– в рамках других программ поддержки от компаний производителей (%)

Д) Определяете ли вы следующие параметры при выборе терапии метастатической/неоперабельной меланомы: (% пациентов, для которых определяется параметр, от всех пациентов, которым это необходимо):

– Уровень ЛДГ

– Мутация в гене *NRAS*

– Мутация в гене *KIT*

– Экспрессия PD-L1

2) Ретроспективное исследование проспективно ведущейся базы (индивидуальных регистрационных карт на отдельно разработанном портале с индивидуальным доступом для врача-исследователя) пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, получающих таргетную терапию в рамках наблюдательного многоцентрового исследования.

В ретроспективное исследование эффективности и переносимости таргетной терапии включались только пациенты с мутацией в гене *BRAF*, получающие таргетную (ИПК *BRAF* + *MEK*) терапию в рутинной клинической практике. В исследовании принимали участие 13 центров на территории Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, ГБУЗ «СПб КНИЦСВМП(о)», Санкт-Петербург, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, БУЗ ВО «ВОКОД», Воронеж, ГБУЗ МО «МООД», Балашиха, АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, БУЗ ОО «КОД», Омск, ГБУЗ КО «КОКОД», Калуга, СПб ГБУЗ «ГКОД», Санкт-Петербург, ГУЗ «ТООД», Тула, ОГБУЗ КОД, Кострома, ГБУЗ «ТООД», Тамбов).

Критерии включения:

- Мужчины или женщины в возрасте 18–89 лет;
- Диагноз меланомы кожи, подтвержденный на основании гистологического исследования;
- Наличие мутации *BRAF*;
- Применение не менее одной линии терапии, включающей ИПК *BRAF*/ + /-МЕК, по поводу *BRAF* V600 положительной меланомы кожи III (неоперабельной) или IV стадии.

Критерии не включения:

- Отсутствие сведений о применении таргетной терапии ИПК *BRAF*/ + /-МЕК и результатах лечения (сведений об оценке эффекта – данных объективного обследования и + /- осмотра).

3) Проспективное исследование базы данных пациентов (индивидуальных регистрационных карт на отдельно разработанном портале с индивидуальным доступом для врача-исследователя) в рамках наблюдательного проспективного исследования оценки безопасности и эффективности иммунотерапии анти-PD1 прогломимабом – первым оригинальным российским иммуноонкологическим препаратом в рутинной клинической практике в Российской Федерации.

В исследование включались пациенты зачастую до оценки молекулярно-генетических подтипов, поэтому частота встречаемости молекулярно-генетических подтипов меланомы была проведена уже после начала исследования. В исследовании принимали участие 76 центров РФ: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва; ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк; ГБУЗ «Тверской областной онкологический диспансер», Тверь; ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону; БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж; ГБУЗ «Онкологический диспансер № 2» Минздрава Краснодарского края, Сочи; ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово; Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград; ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов; ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль; ГБУЗ МО «Московский областной

научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов; ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома; ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул; ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск; ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород; ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула; ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара; БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница № 2», Вологда; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, Владикавказ; ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита; ГБУ РО «Онкодиспансер г. Шахты», Шахты; ГБУ РМЭ «Республиканский онкологический диспансер», Йошкар-Ола; ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск; ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан; ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа; БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел; ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток; БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург; ГБУЗ МО «Королевская городская больница», Королев; ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Иркутск; ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск; Центр онкологии «АйМед», Грозный; БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда; ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань; ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород; ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик; КГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Республики Хакасия, Комсомольск-на-Амуре; ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический

онкологический диспансер им. М.Х. Ашхамафа», Майкоп; ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново; Набережночелнинский онкологический диспансер – филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Набережные Челны; ГОБУЗ «Новгородский областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород; КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск; ГОБУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер», Мурманск; ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск; Клиники Лядова, Химки; ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер», Брянск; ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск; Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск; ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер», Петропавловск-Камчатский; ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1», Красногорск; ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург; ОГАУЗ ТО «Томский областной онкологический диспансер», Томск; ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», Махачкала; ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск; ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер», Саранск; ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь; КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров; ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер», Улан-Удэ; БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск; Альметьевский филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Альметьевск; ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Ингушетия, Назрань; Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Новокузнецк.

Сравнительная характеристика пациентов из исследований представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Сравнительная характеристика пациентов в ретроспективном исследовании эффективности и переносимости таргетной терапии и проспективном исследовании оценки эффективности и переносимости терапии анти-PD1

Параметр	Ретроспективное исследование оценки эффективности и переносимости таргетной терапии, n=382	Проспективное исследование оценки эффективности и переносимости терапии анти-PD1, n=698	p
Возраст (Me [Q25; Q75])	50,00 [37,00; 59,00]	62,00 [52,00; 69,00]	<0,001

Продолжение таблицы 3.1

Мужчины (n,%)	171 (44,8%)	322 (46,1%)	0,681
Метастазы в ГМ (n,%)	205 (53,7%)	71 (10,2%)	<0,001
ЛДГ (n,%)	Данные на 203 человека	Данные на 472 человека	0,059
N	119 (58,6%)	307 (65,0%)	
До 2 ВГН	59 (29,1%)	132 (28,0%)	
Более 2 ВГН	25 (12,3%)	33 (7,0%)	
ECOG (n,%)	Данные на 316 человек	Данные на 699 человек	
0	92 (29,1%)	282 (40,3%)	
1	172 (54,4%)	376 (53,8%)	
2	36 (11,4%)	41 (5,9%)	
3	14 (4,4%)	0	
4	2 (0,6%)	0	<0,001

Критерии включения:

1. Применение лекарственного препарата пролголимаб или решение врача назначить пациенту терапию пролголимабом с имеющейся датой первого введения пролголимаба;
2. Письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании;
3. Пациенты мужского или женского пола в возрасте 18 лет и старше;
4. Пациенты с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи, слизистой, увеальной меланомой, меланомой без выявленного первичного очага, то есть с любым подтипом неоперабельной и/или метастатической меланомы.

В исследование допустимо было включать пациентов, которые завершили терапию пролголимабом до включения в настоящее исследование при условии подписания такими пациентам формы информированного согласия и наличия данных по оценке эффективности терапии пролголимабом хотя бы в двух точках (до начала терапии и первая оценка эффективности).

Критерии невключения:

1. Участие в каком-либо интервенционном клиническом исследовании.

Характеристика объекта исследования

В дальнейшем для проверки и сопоставления полученных данных по результатам опроса был проведен анализ пациентов из исследований реальной клинической практики в Российской Федерации (ADMIRE (таргетная терапия) и FORA (иммунотерапия)). Характеристика пациентов, включенных в исследование ADMIRE и FORA, представлена далее (сопоставлялись пол, уровень ЛДГ пациентов, а также их возраст, наличие/отсутствие метастазов в ГМ, общее состояние по шкале ECOG).

Оценка распространенности мутаций в генах *BRAF* V600, *CKIT*, *NRAS*, экспрессии PD-L1 проводилась только по данным исследования FORA – безопасности и эффективности применения пролголимаба у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой (так как в ретроспективное исследование эффективности и переносимости таргетной терапии ADMIRE включались пациенты только с наличием мутации *BRAF*), в то время как для оценки встречаемости различных подтипов мутации в гене *BRAF* пациенты из исследования FORA и ADMIRE были объединены.

Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в соответствии с принятой рутинной практикой в медицинском учреждении, где выполнялось тестирование. Некоторыми вариантами, которые использовались, было использование теста cobas® 4800 *BRAF* V600 Mutation Test (методом ПЦР в режиме реального времени, разработанный для обнаружения мутации V600E (T1799A) и набора реагентов «Тест-*BRAF* ткань» для определения редких подтипов мутаций. Некоторые варианты тестов, например, Cobas, не позволяют различать подтипы мутации в гене *BRAF* (V600E против V600K) или определять редкие варианты мутаций. Тест cobas *BRAF* разработан для детекции замены T>A в нуклеотиде 1799 гена *BRAF*, которая приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (V600E).

Более подробно останавливаться на методике проведения молекулярно-генетического исследования в рамках данной работы не будем в связи с различными методиками проведения тестирования в разных учреждениях. Важно лишь отметить, что существующие сегодня данные об эффективности лекарственной терапии в зависимости от варианта подтипа мутации в гене *BRAF* (V600E против V600K против V600R против V600D против nonV600) лишний раз подтверждают важность определения подтипа мутации в качестве предиктора эффективности назначаемой лекарственной терапии. Таким образом, задача данной части работы – выявить процент пациентов, которым не определяется подтип мутации V600, учреждение и в дальнейшем спланировать работу по улучшению молекулярно-генетического тестирования при меланоме в Российской Федерации.

Методы статистического анализа

Для анализа данных использовались стандартные методы, доступные в программе Stata 14. Для каждого количественного показателя: Число непропущенных значений (N); Минимальное значение (Min); Максимальное значение (Max); Арифметическое среднее (Mean); Стандартное отклонение (SD); 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего; Медиана (Me); Межквартильный размах (IQR). Для качественных и категориальных показателей (пол, тип мутации, наилучший ответ, частота развития нежелательных явлений и др.) представлены абсолютные значения в формате n/N, а также доля пациентов в каждой категории (%).

3.2 Оценка доступности определения ключевой драйверной мутации (*BRAF*) и других параметров у пациентов с меланомой в регионах Российской Федерации на основании данных опроса

В опросе приняли участие 32 респондента (врачи-онкологи и заведующие отделениями/лабораториями) из Центрального ($n=10$), Приволжского ($n=6$), Северо-Западного ($n=5$), Сибирского ($n=5$), Дальневосточного ($n=3$), Южного ($n=2$), Северо-Кавказского ($n=1$) федеральных округов. В учреждениях, которые приняли участие в опросе, диагностику и/или лечение пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой ежегодно проходят от 1 до 1000 пациентов. Ежегодно один пациент зарегистрирован в ответе заведующего отделением детской онкологии и гематологии, что связано с крайне низкими показателями заболеваемости меланомой кожи у детей.

Мутация в гене *BRAF* определяется в среднем у 79,1% больных. Длительность исследования составила около 15 (3–35) дней. В локальном учреждении определение происходило в 60% случаев, в рамках программы диагностики Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) – в 21,1%, других программ – в 18,9%. При сравнении времени определения мутации в гене *BRAF* при наличии лаборатории в учреждении или при определении в рамках других программ различий получено не было (10,0 [5,5; 18,5] дней в своем учреждении против 24,5 [7,8; 30,0] в рамках других программ, $p=0,07$). В то время как была получена разница при сравнении частоты определения мутации в гене *BRAF* в локальной лаборатории (20–62,5%) и в рамках программы RUSSCO (12–37,5%); $p=0,001$. Дополнительно проведен анализ частоты назначения определения мутации в гене *BRAF* при наличии лаборатории в своем учреждении и при ее отсутствии. При наличии лаборатории в своем учреждении – 67,1%, при отсутствии лаборатории – 32,9%; $p<0,001$.

Также дополнительно опросник содержал вопросы о мутации в генах *NRAS*, *KIT*, экспрессии PDL1 и уровне ЛДГ в сыворотке крови и их определении при выборе терапии пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Определение данных факторов рассчитывалось от всех пациентов, которым это необходимо в рутинной практике конкретного респондента. Например, мутация в гене *NRAS* и *KIT* в соответствии с клиническими рекомендациями назначается пациентам при отсутствии мутации в гене *BRAF*.

Определение мутации в гене *NRAS* не проводит половина респондентов (16/32), мутацию в гене *KIT* не определяют 28% (9/32), экспрессию PDL1 – большинство ответивших – 75% (24/32). Уровень ЛДГ в сыворотке крови определяют большинство респондентов – 90% (29/32). Среди тех, специалистов, которые назначают тестирование в среднем факторы определяются в следующем проценте случаев от всех пациентов, которым это было необходимо: уровень ЛДГ –

в 80,7% случаев, мутация в гене *NRAS* – в 68,1% случаев, мутация в гене *KIT* – в 60,4% случаев, экспрессия PD-L1 – в 61,9% случаев.

3.3 Исследование частоты встречаемости различных молекулярно-генетических вариантов меланомы в популяции пациентов, получающих иммунотерапию анти-PD1 в Российской Федерации

Данная часть работы проведена на основании данных пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой из исследования FORA, где пациенты получали лекарственную терапию вне зависимости от молекулярно-генетических характеристик, и это исследование не ограничивалось включением пациентов только с мутацией в гене *BRAF* (в отличие от исследования ADMIRE). В исследование FORA было включено 698 взрослых пациентов обоего пола с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой, соответствовавших критериям включения. Средний возраст составил $62,9 \pm 12,7$ лет (медиана – 62,00 [52,00; 69,00] года, от 18 до 94 лет), при этом более 50% в возрасте старше 60 лет.

Пациенты с меланомой кожи и меланомой без выявленного первичного очага (ВПО) составили 90,5% (n=632), увеальная и меланома конъюнктивы – 6,5% (n=45), меланома слизистой локализации – 3,0% (n=21). Более подробные характеристики выборок будут описаны в соответствующих главах.

Получены следующие молекулярно-генетические характеристики среди всех пациентов (пациенты с меланомой кожи и без ВПО, слизистой и увеальной локализации) (Рисунок 3.1).

Мутация в гене *BRAF* V600 была определена у 601 (86%) пациента (среди всех пациентов: пациенты с меланомой кожи и без ВПО, слизистой и увеальной локализации), из них *BRAF* V600 встречалась у 210 пациентов, что составило 34,9%, у 391 (65,1%) мутация *BRAF* V600 не была выявлена. У 169 (80,5%) пациентов мутация в гене *BRAF* была задокументирована до начала терапии, у 41 после начала терапии (19,5%).

Мутация с-*KIT* была определена у 121 (17,3%) пациента, из них с-*KIT* встречалась у 3 из 121 пациентов (2,5%). У 118 (97,5%) мутация с-*KIT* не была выявлена.

Мутация *NRAS* была определена у 65 (9,3%) пациентов, из них мутация *NRAS* встречалась у 12 пациентов (18,5%). У 53 (81,5%) мутация *NRAS* не была выявлена.

Экспрессия PD-L1 определялась у 27 (3,9%) пациентов, из которых была выявлена у 12 пациентов (44,4%). У 15 (55,6%) экспрессия PD-L1 не была выявлена.

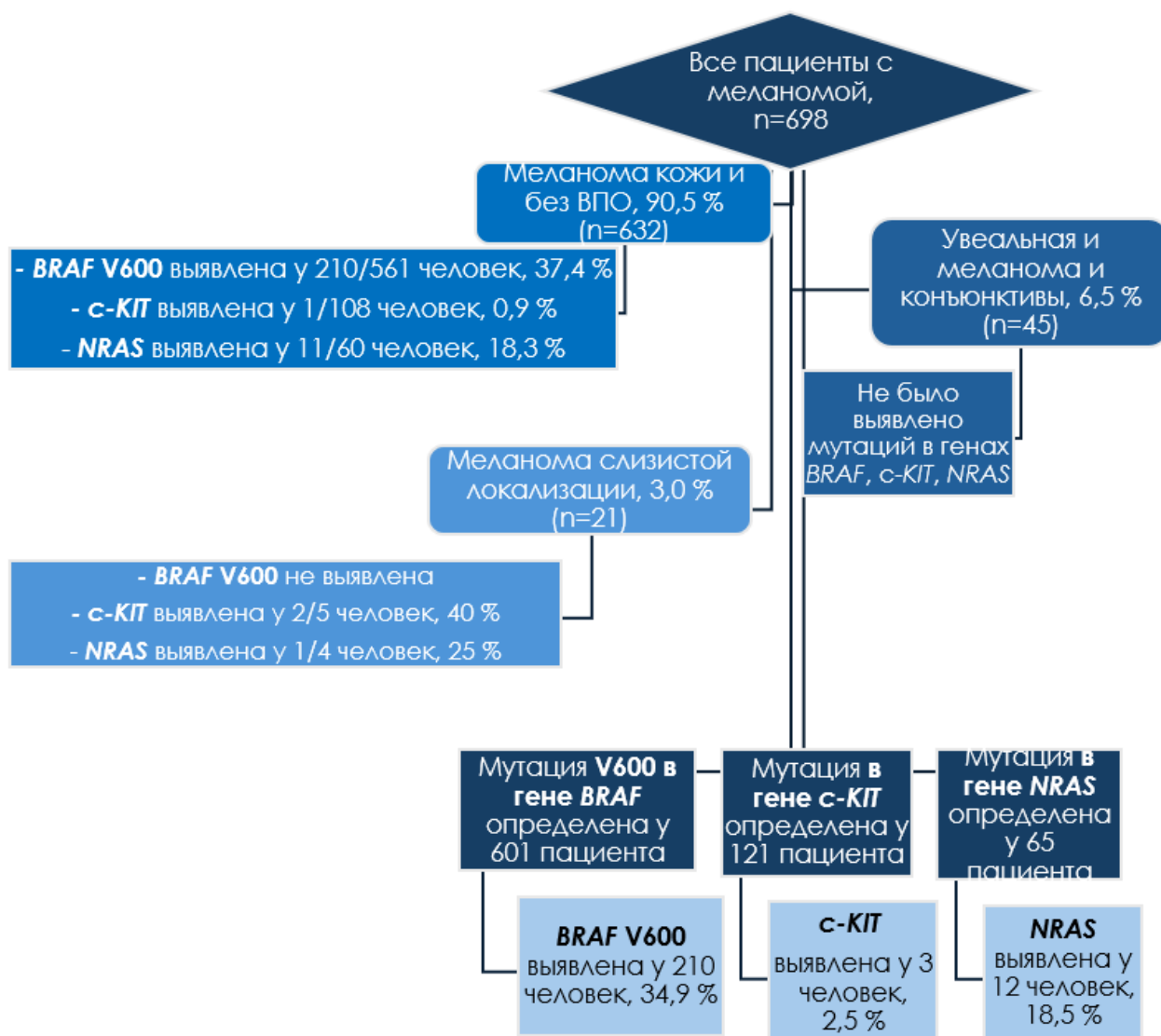


Рисунок 3.1 – Молекулярно-генетические характеристики среди всех пациентов, включенных в исследование

С учетом различной биологии меланом проведено исследование частоты встречаемости различных молекулярно-генетических вариантов в подгруппах в зависимости от локализации первичного очага: у пациентов с меланомой кожи и меланомой без выявленного первичного очага (ВПО), меланомой слизистой локализации и меланомой конъюнктивы и увеальной.

Характеристика различных молекулярно-генетических вариантов меланомы в подгруппе пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО (n=632) представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Характеристика молекулярно-генетических вариантов меланомы у пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО

Характеристика	Число случаев (n=632), абс. (%)
Мутация в гене <i>BRAF</i>	
Нет	351/561 (62,6)
Есть	210/561 (37,4)
Нет данных	71 (11,2)
Мутация в гене <i>c-KIT</i>	
Нет	107/108 (99,1)
Есть	1/108 (0,9)
Нет данных	524 (82,9)
Мутация в гене <i>NRAS</i>	
Нет	49/60 (81,7)
Есть	11/60 (18,3)
Нет данных	572 (90,5)
Экспрессия PDL1	
Нет	12/23 (52,2)
Есть	11/23 (47,8)
Нет данных	609(96,4)

Определение мутации в гене *BRAF* назначено 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и без ВПО, получавших терапию пролголимабом, из них у 210 (37,4%) мутация была выявлена.

Из таблицы можно увидеть, что среди пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО (по биологическим характеристикам близка к меланоме кожи, и поэтому они были объединены) распространенность мутации в гене *BRAF* составила 37,4%, в гене *c-KIT* – 0,9%, в гене *NRAS* – 18,3%, экспрессия PD-L1 составила 47,8%.

При анализе в зависимости от возраста выявлено, что пациенты с мутацией в гене *BRAF* были более молодого возраста (60,00 [48,75; 69,00]), чем пациенты, у которых мутация не была выявлена (65,00 [60,00; 73,00], $p<0,001$), в то время как пациенты с экспрессией PD-L1, напротив, были более пожилого возраста (75,50 [62,75; 84,00] против 59,00 [51,00; 67,00], $p=0,007$) (Рисунок 3.2). Частота мутации в гене *BRAF* оказалась заметно выше у относительно молодых пациентов (<50 лет – 59,4%, ≥50 лет – 29,1%; $p<0,001$). При сравнении частоты выявления мутации в гене *BRAF* в зависимости от локализации выявлено, что у пациентов с локализацией первичного очага на туловище чаще встречалась мутация в гене *BRAF*, чем с локализацией на нижних конечностях (42,6% против 30,2%, $p=0,031$) и на верхних конечностях (42,6% против 26,2%, $p=0,021$).

Характеристика различных молекулярно-генетических вариантов меланомы в подгруппе пациентов с меланомой слизистой локализации (n=21) представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Характеристика молекулярно-генетических вариантов меланомы у пациентов с меланомой слизистой локализации

Характеристика	Число случаев (n=21), абс. (%)
Мутация в гене <i>BRAF</i>	
Нет	16/16 (100)
Есть	0/16 (0)
Нет данных	5 (23,8)
Мутация в гене <i>c-KIT</i>	
Нет	3/5 (60)
Есть	2/5 (40)
Нет данных	16 (76,2)
Мутация в гене <i>NRAS</i>	
Нет	3/4 (75)
Есть	1/4 (25)
Нет данных	17 (80,9)
Экспрессия PDL1	
Нет	1/2 (50)
Есть	1/2 (50)
Нет данных	19 (90,4)

Среди пациентов с меланомой слизистой локализации, у которых не встречалась мутация в гене *BRAF*, распространенность мутации в гене *c-KIT* составила 40%, в гене *NRAS* – 25%, экспрессия PD-L1 составила 50%. В подгруппе пациентов с меланомой конъюнктивы и увеальной (n=45) не было выявлено мутаций в генах *BRAF*, *c-KIT*, *NRAS* и экспрессии PD-L1.

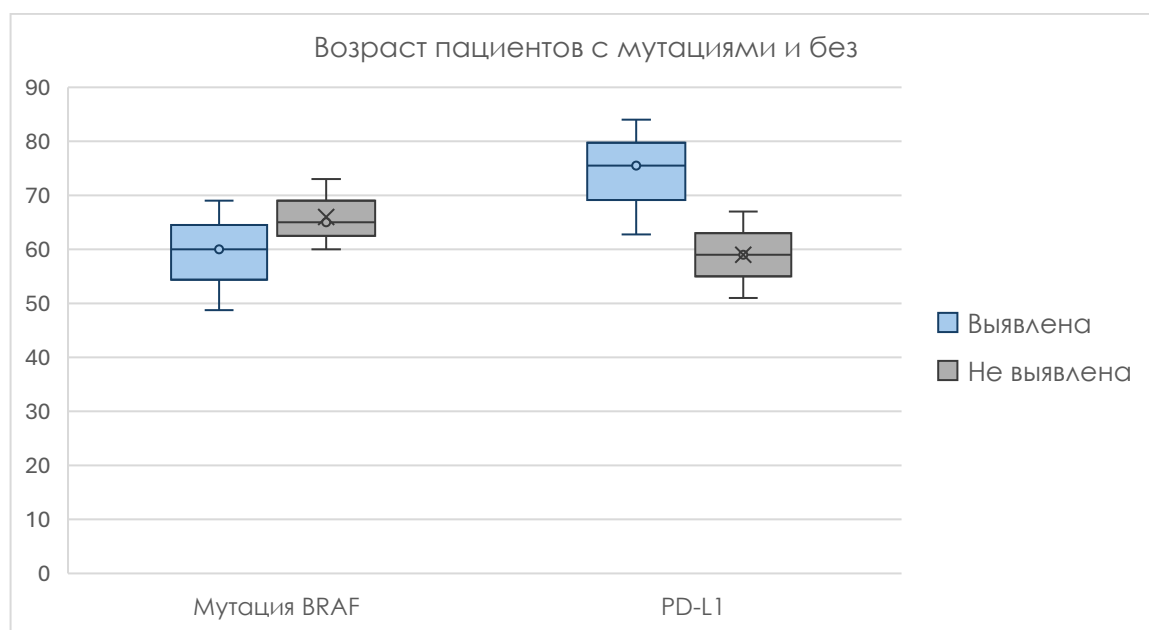


Рисунок 3.2 – Различия пациентов по возрасту в зависимости от наличия мутаций

3.4 Распространенность различных подтипов мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой кожи и без ВПО в Российской Федерации

Оценка подтипов мутации *BRAF* V600 проводилась среди 210 взрослых пациентов, получавших терапию пролголимабом, которые имели мутацию *BRAF* V600 из исследования FORA. Мутация в гене *BRAF* была определена у 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО, получавших терапию проголимабом, из них у 210 мутация была выявлена. А также в анализ были включены 382 пациента, соответствовавших критериям, с мутацией в гене *BRAF* V600, получавших ИПК *BRAF* + /- МЕК, по данным ретроспективного исследования ADMIRE. Таким образом, в анализ суммарно вошло 592 пациента с мутацией в гене *BRAF* из двух исследований. Средний возраст пациентов составил 52,05±15,3 года (медиана – 54 [42; 62] года, от 18 лет до 82 лет).

Среди мутаций была проведена оценка распространенности подтипов: V600E, V600R, V600D, или V600K. Подтип мутации не был определен у 116 (20%) пациентов, что связано с особенностями использования модели тестирования без различий спецификации V600E или V600K (Таблица 3.4). Среди V600 мутаций наиболее часто встречалась V600E (426 пациентов (72%)).

Распространенность подтипов мутаций в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в Российской Федерации на основании проведенных исследований реальной практики составляют: 72% для V600E, 6,4% для V600K, 0,5% для V600R, и 0,3% для V600D. А также мутации поnV600, II класса – 0,3%.

Таблица 3.4 – Подтипы мутации в гене *BRAF* у пациентов с метастатической меланомой в Российской Федерации

Подтип мутации	Число случаев (n=592), абс. (%)
V600E	426 (72)
V600K	38 (6,4)
V600R	3 (0,5)
V600D	2 (0,3)
Другой подтип	4 (0,7)
Редкие мутации <i>BRAF</i> поnV600	2 (0,3)*
V600 без уточнения подтипа	117 (19,8)

Примечание – * Обусловлено особенностями тестирования и отсутствием исследования всего гена *BRAF*.

Низкий процент мутаций 2 класса можно объяснить методикой тестирования. Не было выявлено различий в зависимости от локализаций первичной меланомы и подтипа мутации. Пациенты с выявленной мутацией V600E были более молодого возраста, чем пациенты с V600K (52,5 [42,00; 62,00] против 59,5 [46,00; 66,5], $p=0,026$) (Рисунок 3.3).

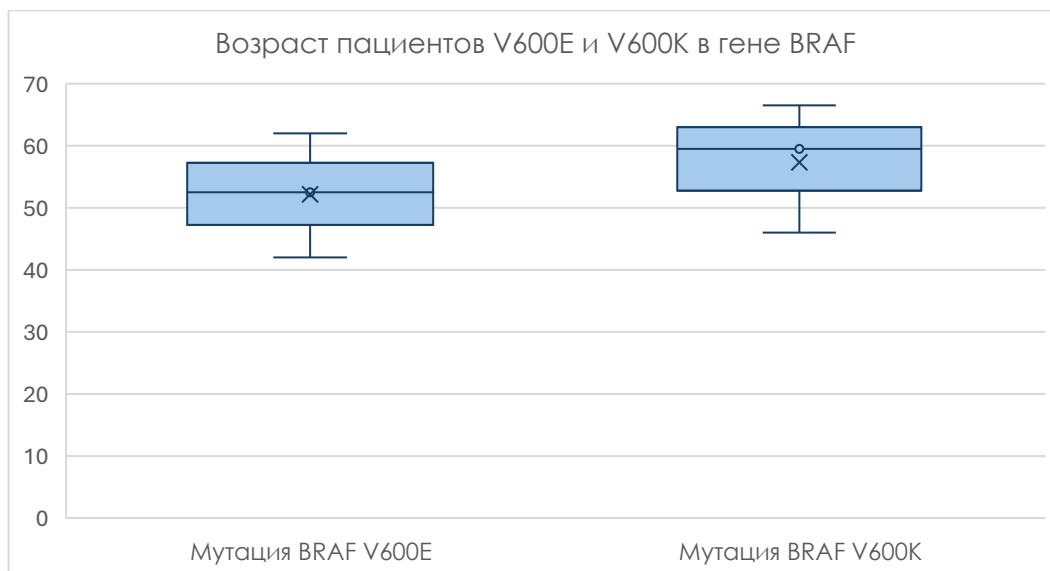


Рисунок 3.3 – Возрастные различия пациентов с мутациями V600E и V600K

3.5 Резюме

Определение основных факторов, предсказывающих эффективность лекарственной терапии и/или прогноз пациентов с метастатической меланомой, является крайне важным. Проведение молекулярно-генетического исследования – определение мутации в гене *BRAF* и других мутаций – напрямую зависит от локализации первичной опухоли и возраста. Наиболее часто мутация в гене *BRAF* встречается у более молодых пациентов с меланомой кожи и без ВПО при локализации первичной опухоли на туловище. Мутации *c-KIT*, *NRAS* и экспрессия PD-L1 встречались у пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО, а также у пациентов с меланомой слизистой локализации, в то время как мутация в гене *BRAF* встречалась только у пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО.

Распространенность следующих молекулярных характеристик среди пациентов с метастатической меланомой кожи, получающих иммунотерапию анти-PD1 в реальной клинической практике в Российской Федерации, составила: мутации в гене *BRAF* – 37,4%, в гене *c-KIT* – 0,9%, в гене *NRAS* – 18,3%, экспрессия PD-L1 составила 47,8%. Среди пациентов с меланомой слизистой наиболее часто встречались мутации *C-KIT* и *NRAS*. В подгруппе пациентов с увеальной меланомой ожидаемо не было выявлено мутаций в генах *BRAF*, *c-KIT* и

NRAS. Однако назначение тестирования до сих пор производится. Мы не рекомендуем определять пациентам с увеальной меланомой мутации в генах *BRAF*, *C-KIT* и *NRAS*.

При оценке доступности возможности определения ключевой драйверной мутации (*BRAF*) у пациентов с меланомой в регионах Российской Федерации процент определения мутации в гене *BRAF* все еще остается низким (79,1%, а не 100% всем, кто нуждается), а среднее время определения составляет 15 дней (от 3 до 35 дней). Отдельно стоит отметить определение мутации в гене *BRAF* без указания подтипа, что составляет 19,8% от всех пациентов с мутацией. Мы рекомендуем проведение молекулярно-генетического исследования, позволяющего разделять подтипы мутаций в гене *BRAF* V600, что может помочь с планированием лекарственной терапии и ожидаемыми результатами от лечения. При разделении регионов по длительности определения менее 10 дней и более 10 дней (а также менее 15 дней и более 15 дней) различий получено не было.

По итогам данной работы будет запланирована работа с регионами для улучшения молекулярно-генетического тестирования при меланоме, что повысит качество оказания медицинской помощи и ее эффективность.

ГЛАВА 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

На сегодня (2024 год) в литературе не представлено метаанализов, сравнивающих все опции лекарственной терапии для пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*. Даны лишь отдельные сравнения с использованием отношения рисков из исследований для разных временных интервалов, что ограничивает ценность подобных анализов.

Мы поставили целью сравнить эффективность различных видов терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, включая все доступные опции из клинических рекомендаций (таргетная терапия (*BRAF*±*MEK*-ингибиторами), иммунотерапия (*PD-L1*±*CTLA-4*-ингибиторами) и химиотерапии (дакарбазин)).

4.1 Материалы и методы сетевого метаанализа

Для проведения сетевого метаанализа по сравнению ОВ и ВБП между различными опциями терапии 1 линии у пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* было отобрано 12 исследований, результаты которых мы рассматривали более подробно выше в обзоре литературы (Таблица 1.7). В работу были взяты последние публикации результатов. Два исследования (RELATIVITY-047 (Tawbi 2022) и Chekmate-069 (Hodi 2016)) соответствовали критериям включения, однако для первого не было данных по подгруппе пациентов с мутацией в гене *BRAF* отдельно, а для второго эта подгруппа пациентов охватывала 10 чел. в группе ипилимумаба и 23 чел. в группе ниволумаб + ипилимумаб, поэтому эти исследования были исключены из анализа.

Различные варианты лекарственной терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы у пациентов с мутацией в гене *BRAF* (таргетная терапия (ИПК *BRAF/MEK*), иммунотерапия (*PD-L1*±*CTLA-4*-ингибиторами) и химиотерапия (дакарбазин) имеют разный механизм действия и разную динамику риска (hazard) рассматриваемых событий (прогрессирования заболевания и смерти), следствием чего может быть непропорциональность рисков между этими видами терапии. Поэтому синтез доказательств был предварен проверкой пропорциональности рисков по каждой конечной точке между рукавами внутри каждого исследования, включенного в сеть.

Этапы метаанализа включали:

1) Оцифровка опубликованных кривых Каплана-Мейера в отобранных исследованиях с помощью Engauge Digitizer v. 12.1 и восстановление индивидуальных данных

пациентов (IPD) по этим данным и данным таблиц под риском (при наличии) с помощью алгоритма Гайота [131].

2) Проверка пропорциональности рисков (hazards) событий между терапиями для каждого исследования:

- непропорциональность рисков приводит к нарушению предпосылки о транзитивности / согласованности при проведении сетевого метаанализа, а также к зависимости традиционно рассчитываемых в анализе выживаемости отношений рисков (hazard ratios) от периода наблюдения в исследовании;

- проверка проводилась с помощью визуальной диагностики графиков для комплементарной log-log функции выживаемости и графиков для остатков Шенфелда, а также с помощью оценки теста Грамбша-Терно (Grambsch & Therneau) [164] для остатков Шенфелда.

3) Одношаговый сетевой метаанализ по пулированным IPD с оцениванием методами байесовской статистики:

- для учета рандомизации внутри каждого исследования базовый риск (baseline hazard) был стратифицирован по исследованиям;

- для учета непропорциональности рисков между рукавами базовый риск моделировался с помощью кубических M-сплайнов с 7 внутренними узловыми точками и зависимостью вспомогательных параметров этой модели (коэффициентов при базисных функциях для сплайнов) от рукава. Узловые точки были общими для пулированных по всем исследованиям IPD. Чтобы избежать излишней подгонки модели под данные, для коэффициентов при базисных функциях в моделях со сплайнами использовалась регуляризация [205];

- эффект терапии оценивался как фиксированный (общий для всех исследований), поскольку в полученных нами сетях доказательств все прямые сравнения между препаратами основаны на результатах только какого-либо одного исследования, в связи с чем данных для адекватной оценки вариации эффекта терапии для модели со случайными эффектами было недостаточно;

- для константы линейного предиктора в функции базового риска и каждого эффекта терапии, в шкале для натурального логарифма функции риска (hazard), использовалось нормальное априорное распределение со средним значением 0 и стандартным отклонением 100; для коэффициентов при сплайнах – полунормальное распределение со средним значением 0 и стандартным отклонением 1.

Анализ данных проведен в среде R v. 4.4.1. Сети доказательств для выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости представлены на рисунках 4.1–4.2.

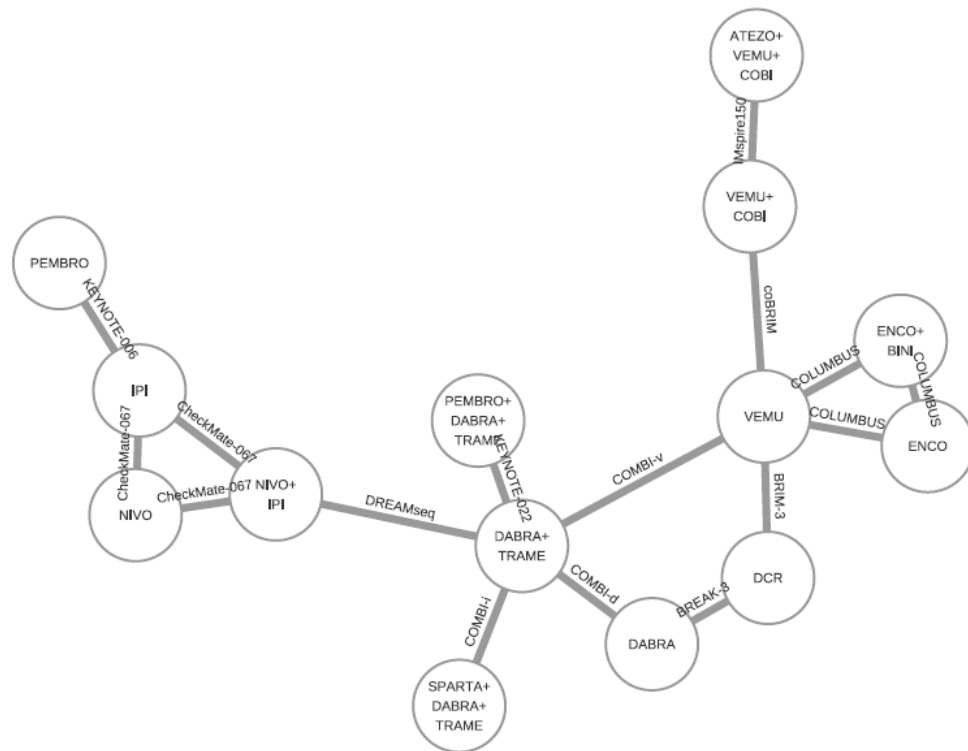


Рисунок 4.1 – Сеть доказательств для выживаемости без прогрессирования

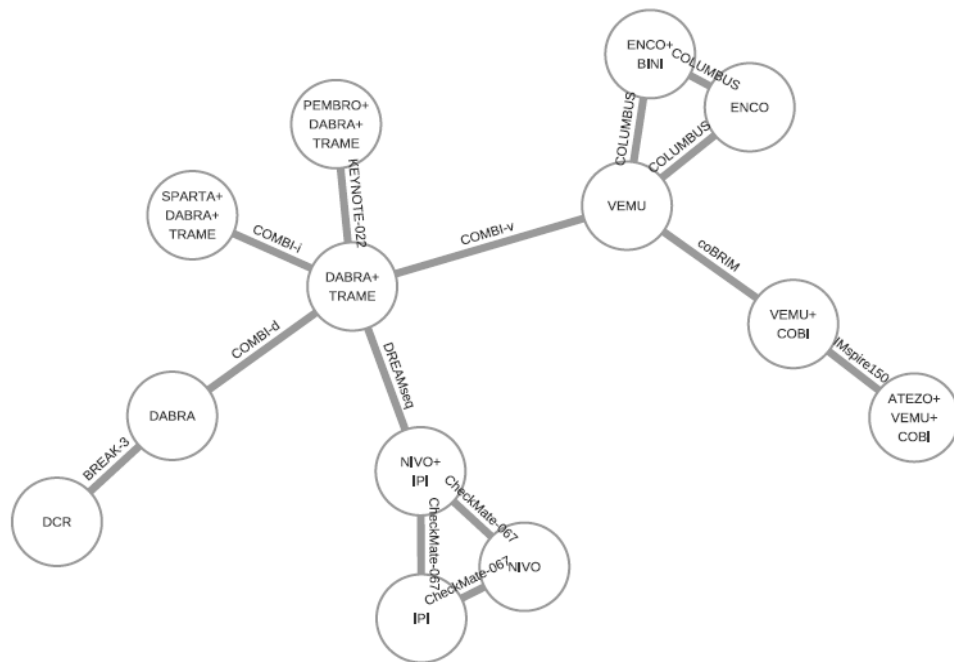


Рисунок 4.2 – Сеть доказательств для общей выживаемости

Сеть доказательств для ОВ включает 12 РКИ и 14 опций терапии с данными по 3004 событиям для 5019 пациентов, сеть для ВБП включает 10 РКИ и 13 опций терапии с данными по 2831 событиям ВБП для 4130 пациентов. Для 10 РКИ были данные по ОВ и ВБП, для BRIM-3 и KEYNOTE-006 – только по ОВ. Из 14 уникальных опций терапии, включенных в обе сети только для одной (PEMBRO), не было данных по ВБП.

Описательные статистики по основным исходным характеристикам пациентов в исследованиях, которые были включены в дальнейший анализ, представлены в таблице 4.1. Большинство исследований являются гомогенными по возрасту, полу, доле пациентов с повышенным ЛДГ, с ECOG 1 или больше и с отсутствием отдаленных метастатических очагов (с неоперабельной меланомой), за исключением KEYNOTE-006, и BRIM-3, в котором было сравнительно больше пациентов с повышенным ЛДГ.

Таблица 4.1 – Описательные статистики по основным исходным характеристикам пациентов в исследованиях, вошедших в сетевой метаанализ

Исследование (статья) clinicaltrials.gov ID	Группа	Медиана FU для BRAF + (Range), мес.,	Число пациентов	BRAF +, %	Медиана возраста, лет	Женщины, %	ЛДГ > ВГН, %	ECOG ≥ 1, %	Нет отдаленных мтс, %
BREAK-3 (Hauschild, 2020) NCT01227889	DABRA	8,9 (1,0-65,2)	187	100,0	53,0	40,1	35,8	33,2	3,2
	DCR	6,8 (0,8-62,8)	63	100,0	50,0	41,3	30,2	25,4	1,6
BRIM-3 (Chapman, 2017) NCT01006980	DCR	3,0 (0,0-55,9)	338	100,0	52,0	44,7	58,0	32,0	3,8
	VEMU	7,8 (1,4-59,2)	337	100,0	56,0	40,7	57,9	32,0	5,9
COLUMBUS (Dummer, 2022) NCT01909453	ENCO	9,3 (0,3-77,7)	194	100,0	54,0	44,3	24,2	27,8	3,1
	ENCO + BINI	11,8 (0,1-79,3)	192	100,0	57,0	40,1	28,6	29,2	4,7
	VEMU	8,7 (0,5-79,5)	191	100,0	56,0	41,9	27,2	26,7	5,8
COMBI-d (Robert, 2019a) NCT01584648	DABRA	8,0 (0,8-76,5)	212	100,0	56,5	46,2	33,5	29,2	4,7
	DABRA + TRAME	10,4 (0,6-76,5)	211	100,0	55,0	47,4	36,5	26,5	2,4
COMBI-i (Dummer, 2022) NCT02967692	DABRA + TRAME	12,2 (0,3-31,6)	265	100,0	55,0	40,0	39,2	26,0	5,7
	SPARTA + DABRA + TRAME	14,3 (0,5-32,7)	267	100,0	56,0	44,6	39,3	27,0	6,0
COMBI-v (Robert, 2019a) NCT01597908	DABRA + TRAME	9,7 (0,4-73,4)	352	100,0	55,0	40,9	33,6	29,1	4,0
	VEMU	7,3 (0,2-71,3)	352	100,0	54,0	48,9	32,4	29,5	7,4

CheckMate-067 (Wolchok, 2021) NCT01844505	IPI	11,0 (0,5-82,9)	315	30,8	62,0	35,9	36,5	28,9	7,0
	NIVO	12,6 (0,7-83,9)	316	31,6	60,0	36,1	35,4	25,0	7,9
	NIVO + IPI	16,4 (1,1-85,2)	314	32,2	61,0	34,4	36,3	26,5	5,1
DREAMseq (Atkins, 2023) NCT02224781	DABRA + TRAME	8,4 (0,2-60,2)	132	100,0	61,0	34,8	40,2	32,6	13,1
	NIVO + IPI	5,8 (0,4-62,0)	133	100,0	61,0	39,1	39,8	32,3	6,9
IMspire150 (Ascierto, 2022) NCT02908672	ATEZO + VEMU + COBI	10,6 (0,3-54,4)	256	100,0	54,0	41,4	32,8	24,2	5,1
	VEMU + COBI	11,1 (0,4-54,4)	258	100,0	53,5	42,2	32,9	22,0	6,2
KEYNOTE-006 (Robert, 2019b) NCT01866319	IPI	8,8 (1,2-61,8)	181	26,0	63,0	43,1	34,3	32,0	38,1
	PEMBRO	17,5 (1,4-62,0)	368	26,6	64,5	41,0	30,2	30,4	36,1
KEYNOTE-022 (Ferrucci, 2020) NCT02130466	DABRA + TRAME	11,7 (3,2-40,9)	60	100,0	58,0	40,0	43,3	26,7	5,0
	PEMBRO + DABRA + TRAME	14,8 (2,8-42,7)	60	100,0	54,0	45,0	45,0	21,7	1,7

4.2 Сетевой метаанализ

После оцифровки кривых выживаемости по координатам этих кривых и данных о количестве пациентов под риском, количестве событий и случаев цензурирования (при наличии) была получена аппроксимация IPD для каждого рукава в каждом отобранном исследовании в виде длительности наблюдения и статуса (событие / цензурирование) на момент его окончания для каждого пациента (Рисунки 4.3–4.4).

Дополнительно гетерогенность по ОВ и ВБП для общих компараторов оценивалась с помощью визуального сопоставления кривых Каплана-Мейера, полученных в разных исследованиях. В большинстве случаев оценки выживаемости довольно близки для разных исследований, кроме оценок ОВ для DCR в BRIM-3 и BREAK-3, что вероятнее обусловлено наличием кроссовера в исследовании BREAK-3 и в том числе, отражением того, что в BRIM-3 была больше доля пациентов с повышенным уровнем ЛДГ.

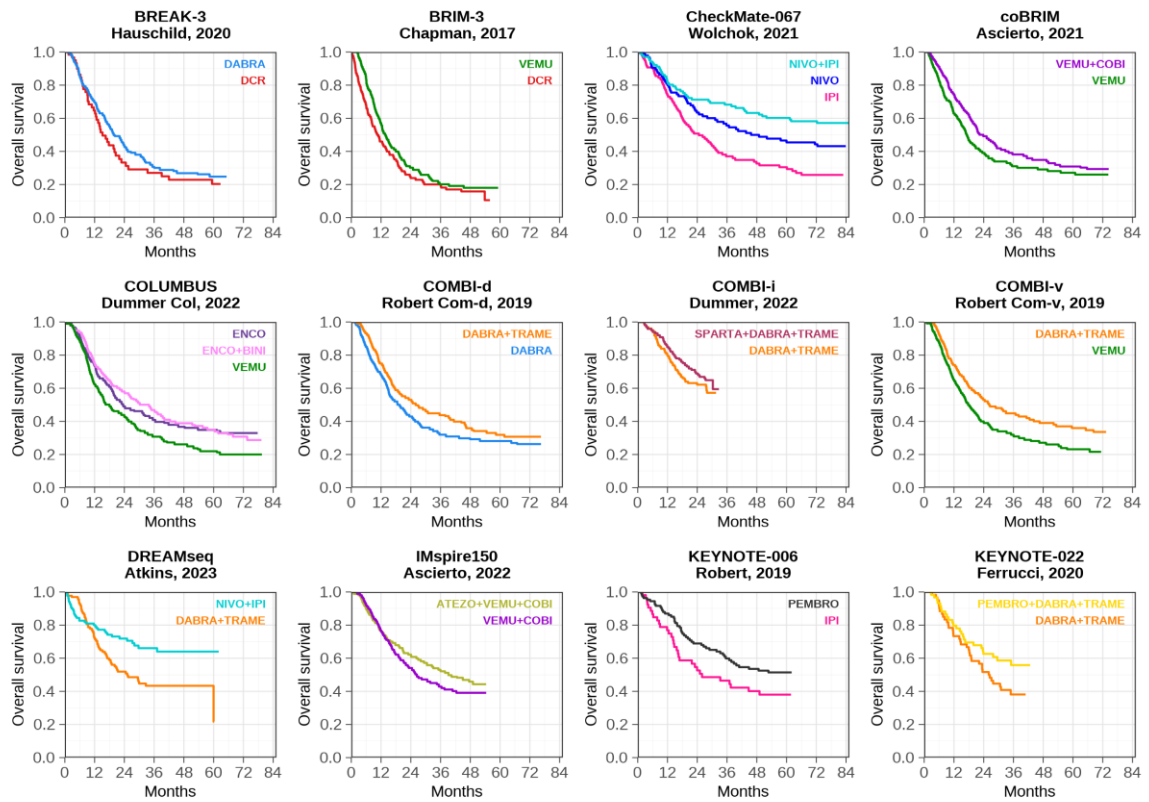


Рисунок 4.3 – Кривые Каплана-Мейера по общей выживаемости пациентов

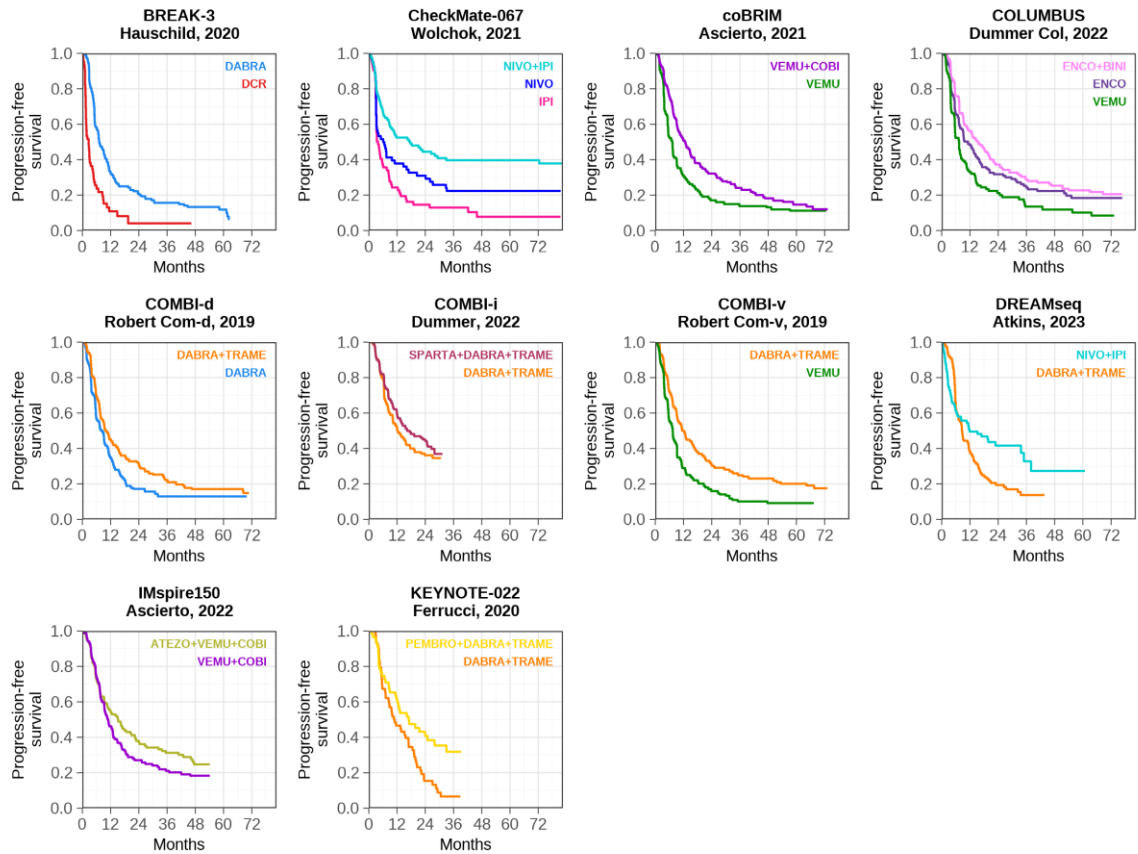


Рисунок 4.4 – Кривые Каплана-Мейера по выживаемости без прогрессирования

По результатам моделирования были получены оценки ОВ и ВБП с 95% байесовским доверительным интервалом (CrI), которые вместе с исходными кривыми Каплана-Мейера представлены на рисунках 4.5–4.6.

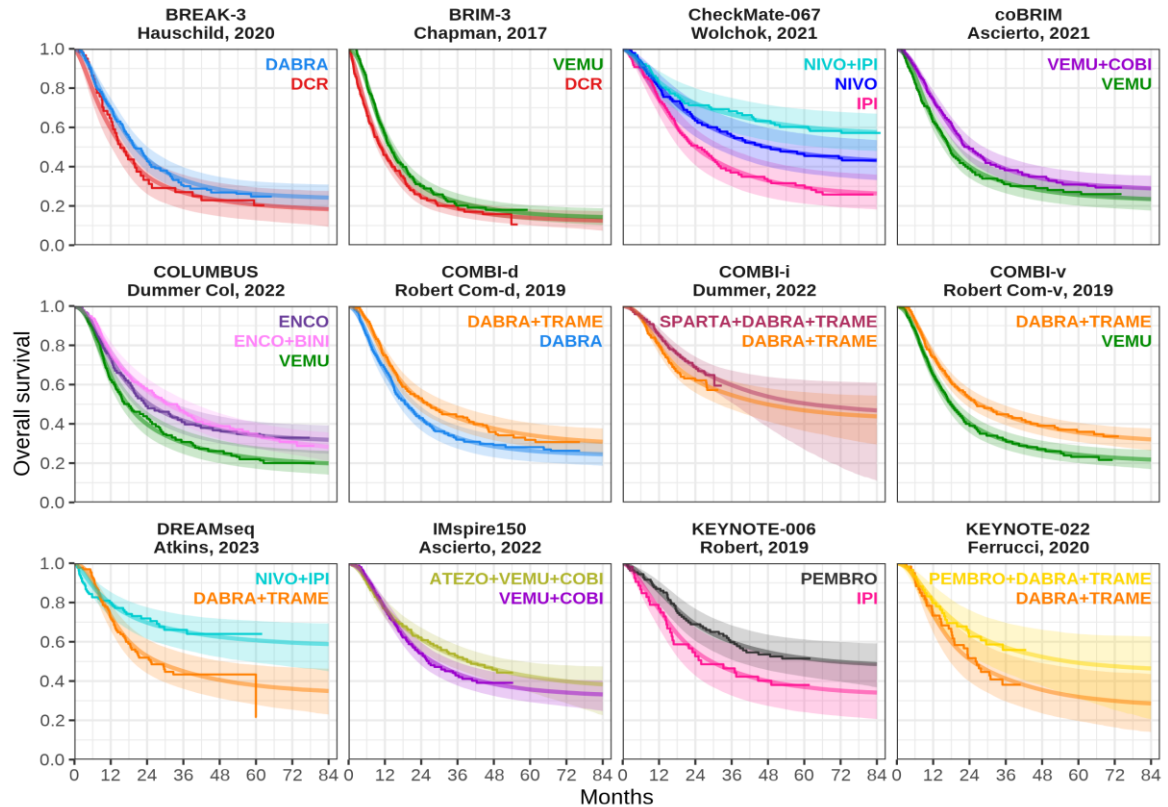


Рисунок 4.5 – Оценка ОВ по результатам моделирования (95% CrI) и кривые Каплана-Мейера

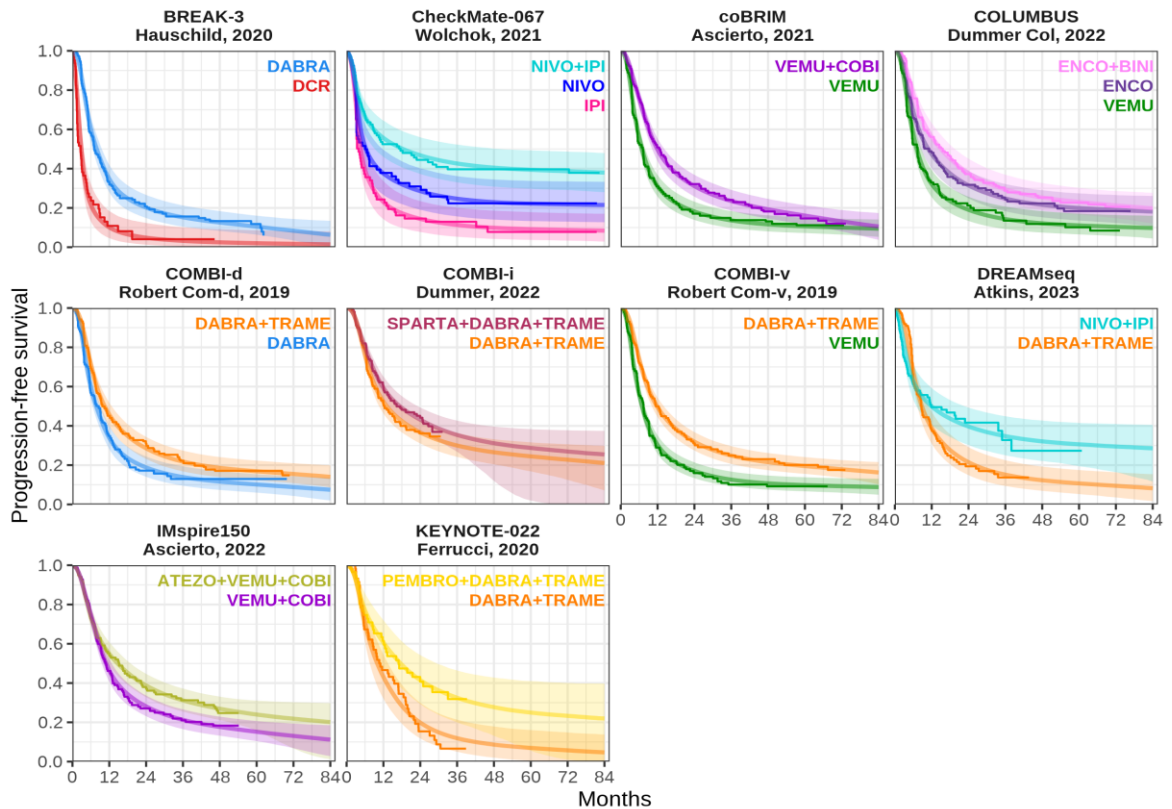


Рисунок 4.6 – Оценка ВБП по результатам моделирования (95% CrI) и кривые Каплана-Мейера

Мы выбрали COLUMBUS в качестве референсного исследования для представления результатов сетевого метаанализа, поскольку в нем было наибольшее число пациентов, относительно свежие данные (опубликованы в 2022 г.) с максимальным периодом наблюдения более 6 лет и исходными характеристиками пациентов, близкими к средним по обеим сетям (Рисунок 4.7).

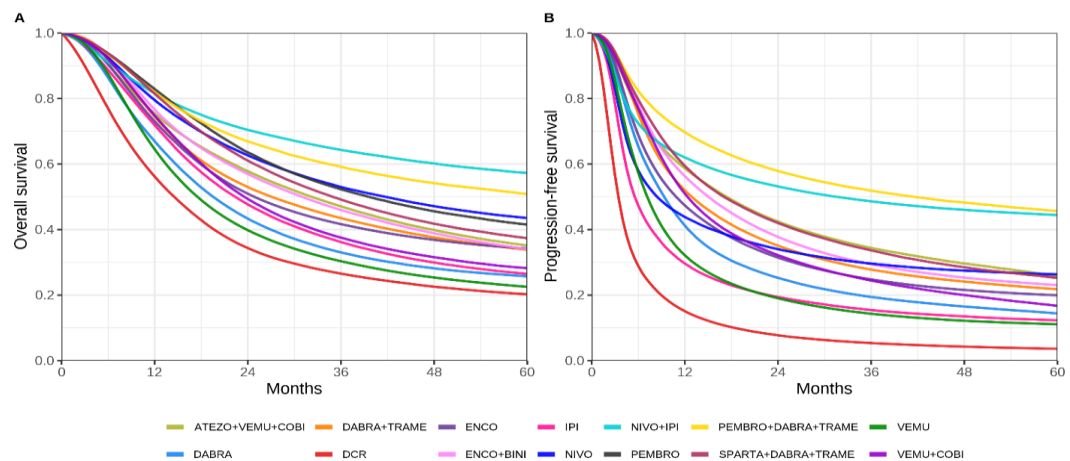
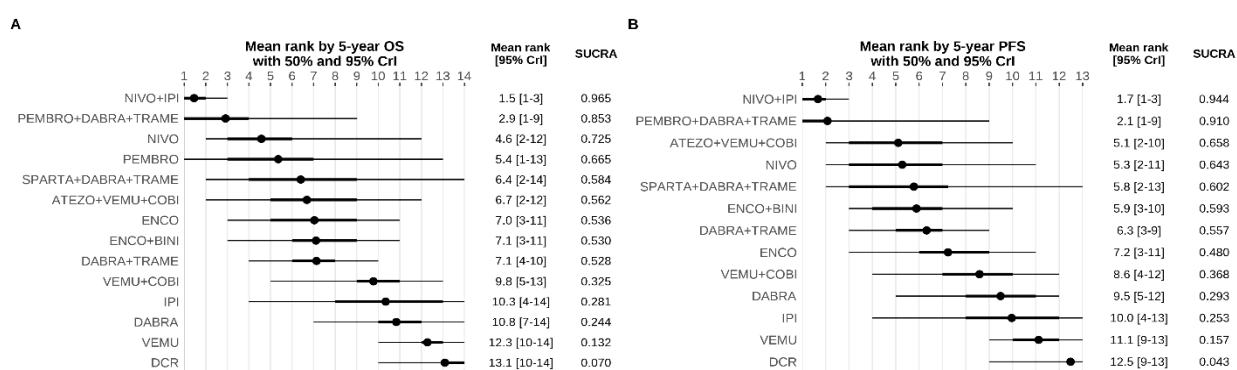


Рисунок 4.7 – Оценка ОВ (А) и ВБП (В) для всех опций терапии для популяции исследования COLUMBUS

С 18 месяцев показатели NIVO + IPI имеют наибольшую ОВ, PEMBRO + DABRA + TRAME идет на втором месте, затем – NIVO и PEMBRO. PEMBRO + DABRA + TRAME имеет наибольшую ВБП после 6 мес., но NIVO + IPI приближается к ней к 5 годам, тогда как остальные опции заметно отстают от них. В 5 лет ОВ варьируется от 20% (95% CrI 13, 29) для DCR до 57% (95% CrI 41, 72) для NIVO + IPI, ВБП – от 4% (95% CrI < 1, 20) для DCR до 46% (95% CrI 15, 75) для PEMBRO + DABRA + TRAME.

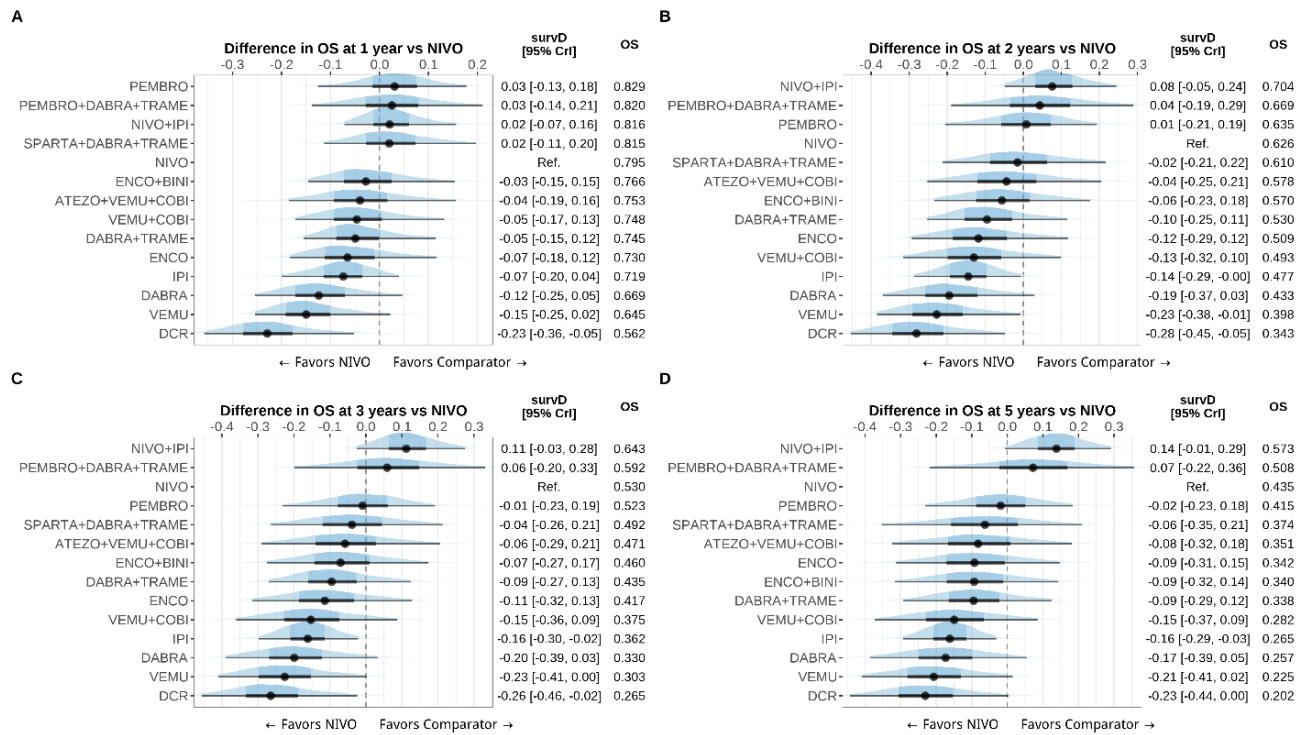
Ранжирование опций терапии, включенных в метаанализ по ОВ и ВБП, основывалось на показателе SUCRA, который отражает вероятность того, что данная опция терапии является наилучшей по сравнению со всеми остальными по ОВ и ВБП в 5 лет. Результат представлен на рисунке 4.8. NIVO + IPI имеет наибольшее значение SUCRA как для 5-летней ОВ (0,97), так и для 5-летней ВБП (0,94), PEMBRO + DABRA + TRAME занимает второе место (0,85 и 0,91 соответственно). Таким образом, с вероятностью в 97% для 5-летней ОВ и 94% для 5-летней ВБП комбинация ниволумаб + ипилимумаб является наилучшей опцией среди всех включенных в анализ опций для пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Для ОВ монотерапия анти-PD1 NIVO (0,73) и PEMBRO (0,67) являются следующими по предпочтительности опциями.



Жирная линия – 50% CrI, тонкая – 95% CrI

Рисунок 4.8 – Ранжирование опций терапии (SUCRA) для 5-летней ОВ (А) и 5-летней ВБП (В)

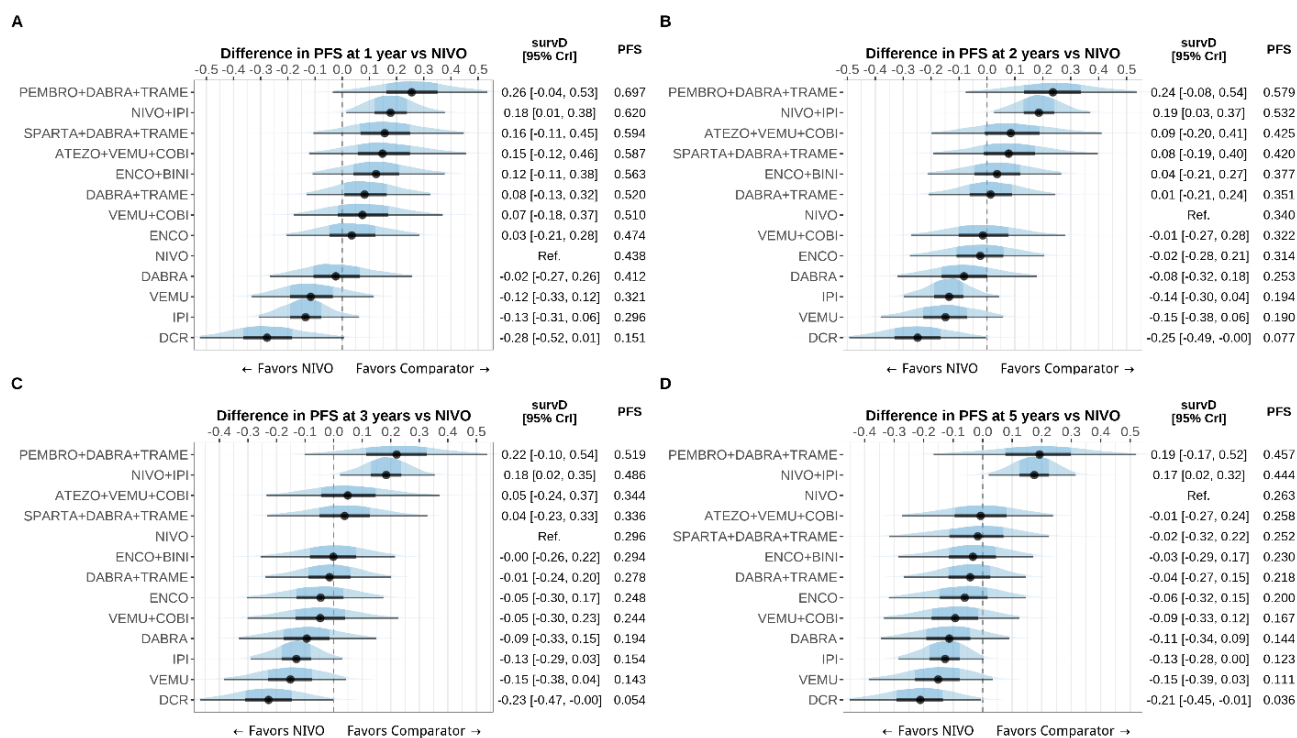
Оценка разницы в общей выживаемости за 1, 2, 3 года и 5 лет для каждой опции терапии по сравнению с ниволумабом (монотерапией анти-PD1) представлена на рисунке 4.9. Опции терапии отсортированы по убыванию оценки ОВ в соответствующей точке.



SurvD (95% CrI) – медиана апостериорного распределения для разницы в ОБ по сравнению с NIVO с 95% байесовским ДИ; OS – медиана апостериорного распределения выживаемости; Ref. – референсный рукав

Рисунок 4.9 – Разница в ОБ для всех опций терапии по сравнению с NIVO в популяции исследования COLUMBUS за 1 (A), 2 (B), 3 (C) года и 5 (D) лет

Мы получили данные, что в отношении однолетней ОБ все опции терапии близки между собой за исключением худших результатов для монотерапии ИПК BRAF, дакарбазина и ипилимумаба. К 5 годам преимущество комбинированной иммунотерапии ниволумаб + ипилимумаб становится более выражено, за которой следует монотерапия анти-PD1, которая превосходит остальные опции терапии (за исключением комбинации PEMBRO + DABRA + TRAME, но оценка самой разницы выживаемости является менее точной (широкий доверительный интервал, а также 2-я фаза исследования)). Также ниже на рисунке 4.10 представлена оценка разницы в ВВП за 1, 2, 3 года и 5 лет для всех опций терапии.



SurvD (95% CrI) – медиана апостериорного распределения для разницы в ОБ по сравнению с NIVO с 95% байесовским ДИ; OS – медиана апостериорного распределения выживаемости; Ref. – референсный рукав

Рисунок 4.10 – Разница в ВВП для всех опций терапии по сравнению с NIVO в популяции исследования COLUMBUS в 1 (A), 2 (B), 3 (C) и 5 (D) лет

Также оценивалась ожидаемая продолжительность жизни (RMST) за 5 лет, результаты были сопоставимы с оценкой выживаемости в 5 лет.

Проведенный нами метаанализ демонстрирует преимущество в общей выживаемости у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* (без метастатического поражения головного мозга, вне зависимости от характеристик (ЛДГ, ECOG и др.) при использовании иммунотерапии (монотерапии анти-PD1 или комбинированной анти-PD1 + анти-CTLA-4) при длительном периоде (2, 3 года и 5 лет). Показанное на форест-плотах преимущество тройной терапии (пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб) объясняется тем, что это единственное исследование II фазы, которое как правило характеризуется более высокими показателями эффективности по сравнению с результатами III фаз РКИ. Стоит отметить, что официально это исследование было признано негативным и в большинстве стран данная комбинация не включена в клинические рекомендации. Еще одно исследование тройной комбинации (вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб) это исследование III фазы и исследование, достигшей своей первичной конечной точки, как и все остальные исследования,

вошедшие в метаанализ. Обращает внимание, что монотерапия анти-PD1 лучше, чем тройная терапия (вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб) в отношении 2-, 3- и 5-летней общей выживаемости.

4.3 Резюме

В результате данного метаанализа нами было продемонстрировано, что иммунотерапия анти-PD1 в монорежиме (ниволумаб) демонстрирует преимущество по сравнению с комбинированной таргетной терапией в отношении ОВ при сроке 2, 3 года и 5 лет; комбинированная иммунотерапия ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг демонстрирует преимущество по сравнению с монотерапией анти-PD1 (ниволумаб) в отношении и ОВ, и ВБП при сроке 2, 3 года и 5 лет; выживаемость без прогрессирования за 5 лет сопоставима между монотерапией анти-PD1 и комбинированной таргетной (энко + бини, дабра + траме) и иммунотаргетной терапией (атезо + вем + коби, спарта + дабра + траме).

Необходимо отметить это первый и единственный в мире метаанализ РКИ, который включает в себя все опции лекарственной терапии у пациентов именно в подгруппе с мутацией в гене *BRAF*. Полученные данные демонстрируют преимущество в назначении иммунотерапии (моно-анти-PD1 или комбинированной анти-CTLA4 + анти-PD1) у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* без метастатического поражения головного мозга, что является важным практическим выводом, который поможет определять тактику лечения пациентов.

ГЛАВА 5. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Целью этой части исследования являлась оценка эффективности и переносимости различных вариантов лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой (преимущественно с мутацией в гене *BRAF*) в рутинной клинической практике в Российской Федерации, а также разработка алгоритма выбора лекарственной терапии у пациентов на основании полученных данных. Так как вопросу выбора первой линии и последовательности лекарственной терапии пациентов с метастатической меланомой посвящено определенное количество рандомизированных исследований II–III фазы, и с учетом этого проведение и анализ наблюдательных исследований не изменит ничего с точки зрения доказательной медицины, то мы решили сконцентрироваться на основных нерешенных к настоящему времени вопросах и провести собственные исследования.

Мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Оценить эффективность и переносимость, а также подходы к назначению таргетной терапии (ИПК *BRAF* и *MEK*) у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в рутинной клинической практике в Российской Федерации. В том числе и повторное назначение (возврат) таргетной терапии при метастатической меланоме с мутацией в гене *BRAF*.
2. Оценить эффективность и переносимость нового российского оригинального анти-PD1 ингибитора (пролголимаб) в рутинной клинической практике в Российской Федерации.
3. Сравнить эффективность таргетной терапии (ИПК *BRAF* и *MEK*) и анти-PD1 иммунотерапии первой линии в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в рутинной клинической практике на основании популяции пациентов из проведенных выше исследований.
4. Оценить прогностические факторы, ассоциированные с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью при использовании различных режимов лекарственной терапии в рутинной клинической практике.
5. Разработать алгоритм выбора лекарственной терапии на основании факторов прогноза и мутации в гене *BRAF*.
6. Оценить применимость в реальной практике тест-системы для качественного и количественного определения циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с метастатической меланомой до и во время проведения лекарственной терапии на основании пилотного исследования.

5.1 Многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и переносимости таргетной терапии в рутинной клинической практике в Российской Федерации (ADMIRE)

Дизайн исследования

Настоящее исследование являлось многоцентровым ретроспективным наблюдательным исследованием и представляло собой сбор данных о диагностике, подходах к лечению и исходах среди пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* V600, получавших не менее одной линии терапии, которая включала ИПК BRAF / + /- MEK, в условиях рутинной клинической практики в Российской Федерации.

Исследование было проведено в исследовательских центрах на территории РФ. В исследование было скринировано 419 пациентов, 382 из которых (91,2%) соответствовали всем критериям включения/невключения и были включены в финальный анализ исследования, популяция FAS (Full Analysis Set). Все 382 пациента (100,0%) получили, по крайней мере, один таргетный препарат в рамках какой-либо линии исследуемой терапии и были включены в популяцию для анализа параметров безопасности (популяция SAF). Таким образом, в рамках данного исследования FAS-популяция и популяция безопасности оказались идентичными и включили 382 пациента (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Дизайн исследования

Исследование не ставило целью изучение какой-либо формальной гипотезы и не предполагало вмешательства в протоколы оказания стандартной медицинской помощи. Все медицинские события, регистрируемые в ходе исследования, к моменту сбора информации уже произошли. Источниками данных, собранных в ходе исследования и представляющих собой первичную документацию, являлись медицинские карты, истории болезни и иная медицинская документация, позволяющая в полном объеме собрать необходимую информацию. Для верификации собранных данных дополнительно проводился независимый мониторинг.

Общая продолжительность исследования составила 1 год после одобрения исследования регуляторными органами. Период набора пациентов в исследование составил 6 месяцев после одобрения исследования регуляторными органами, а сама процедура включения пациентов осуществлялась параллельно с внесением данных в ИРК.

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено Комитетом по этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также Независимым комитетом по этической экспертизе клинических исследований на заседании от 24 августа 2018 г. Исследование зарегистрировано на сайте clinicaltrials.gov (NCT03663647). Информированное согласие было получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании, которые были живы на момент включения в исследование. Критерии включения/исключения представлены в главе 1.

Цель исследования

Основной целью настоящего исследования являлась оценка влияния таргетной терапии на продолжительность жизни пациентов с неоперабельной и/или метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в Российской Федерации в рутинной клинической практике.

Вторичными целями настоящего исследования являлись:

- описание подходов к лечению, включая варианты системной терапии, хирургические методы, лучевую терапию и др.;
- оценка показателей выживаемости (ВБП и ОВ) в зависимости от различных факторов и линии терапии (пол, возраст, наличие метастазов в головного мозг, исходный уровень ЛДГ, число органов с метастазами, вариант мутации в гене *BRAF* и др.);
- оценка непосредственной эффективности терапии (частота объективного эффекта, прогрессирования, стабилизации заболевания в зависимости от линии и типа кТТ);
- оценка переносимости терапии (частота и виды НЯ и их связь с терапией).

5.1.1 Материалы и методы

В ходе исследования собирались следующие данные пациентов: демографические данные (пол, возраст, раса); анамнез, включая стадию и дату постановки диагноза, локализация метастазов и число органов с метастазами; общее состояние по шкале ECOG, уровень ЛДГ, тип мутации в гене *BRAF* (V600E/V600K/V600D/другая), даты начала и окончания всех линий терапии; а также другие виды терапии с датами и объемами (лучевая терапия и хирургия). Нежелательные явления, связанные с терапией, частота их возникновения, их исходы и степень их тяжести в соответствии с классификацией. Исходы: даты прогрессирования заболевания на

каждой линии терапии; даты смерти или последнего контакта (если применимо, в случае летального исхода – причина летального исхода, если известна).

Размер выборки

В данном исследовании не планировалось тестирование каких-либо статистических гипотез, поэтому формальный расчет выборки не проводился. Поскольку исследование являлось ретроспективным, в него включались пациенты с меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600, получавшие таргетную терапию в рутинной клинической практике в Российской Федерации. По предварительным данным, число таких пациентов могло составить около 300 человек. По итогам в исследование было включено 383 пациента.

Характеристика исследуемой группы

В исследовании было скринировано 419 пациентов из 12 клиник в Российской Федерации, из которых 382 пациента (91,2%) соответствовали всем критериям включения/исключения и были включены в анализ. Датой первой регистрации после получения всех разрешений стало 8 октября 2018 года, а датой последней регистрации данных пациента – 27 апреля 2019 года. Средний возраст пациентов составил $49,0 \pm 13,4$ года (диапазон: от 18 до 79 лет).

Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от типа таргетной терапии:

- монотерапия ингибиторами BRAF (ИПК BRAF) (n=171);
- комбинированная таргетная терапия ИПК BRAF и MEK (n=211).

Популяция пациентов включала 171 мужчину (44,8%) и 211 женщин (55,2%). Не было выявлено значимых различий между группами лечения в зависимости от пола ($p=0,612$) или возраста ($p=0,707$).

Статус по шкале ECOG был зарегистрирован у 316 пациентов из 382. Статус пациента по шкале ECOG был следующим: ECOG 0–94 (29,8%), 1–176 (55,7%), 2–32 (10,1%), 3–12 (3,8%), 4–2 (0,6%), всего – 316 (100,0%) пациентов.

В нашем исследовании 14 пациентов имели общее состояние по шкале ECOG 3–4, а 32 пациента – ECOG 2, что соответствует критериям невключения таких пациентов в клинические исследования, тогда как в нашем исследовании (рутинной клинической практике) эти пациенты также получали противоопухолевую терапию.

Характеристики пациентов в каждой подгруппе представлены в таблицах 5.1–5.2. Наиболее распространенной мутацией подтипа *BRAF* V600 была мутация V600E (89,9%); в исследование также были включены другие редкие подтипы мутаций (V600K, V600D, V600R и другие).

Таблица 5.1 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр		Все пациенты, n=382	Тип таргетной терапии	
			ИПК BRAF, n=171	ИПК BRAF + ИПК МЕК, n=211
Средний возраст, лет		49,0±13,4 года (18–79 лет)	49,2±13,3 года (18,6–79,9 года)	48,7±13,5 года (19,8–79,9 лет)
Пол	Мужчины	171/382 (44,8%)	79/171 (46,2%)	92/171 (53,8%)
	Женщины	211/382 (55,2%)	92/211 (43,6%)	119/211
Вариант мутации <i>BRAF</i> V600, n (%)	Е	284 (89,9%)	125 (88,7%)	159 (90,9%)
	К	23 (7,3%)	12 (8,5%)	11 (6,3%)
	D	2 (0,6%)	1 (0,7%)	1 (0,6%)
	R	3 (0,9%)	1 (0,7%)	2 (1,1%)
	Другие	4 (1,3%)	2 (1,4%)	2 (1,1%)
	Все доступные данные о подтипе мутации <i>BRAF</i>	316 (82,7%)	141	175
	Мутация V600 без уточнения	66 (12,3%)		
Общее число органов с метастазами на момент начала таргетной терапии	1	82 (21,5%)	39 (22,8%)	43 (20,4%)
	2	108 (28,3%)	38 (22,2%)	70 (33,2%)
	3	91 (23,8%)	49 (28,7%)	42 (19,9%)
	4	58 (15,2%)	24 (14,0%)	34 (16,1%)
	5 и более	43 (11,3%)	21 (12,3%)	22 (10,4%)
	Суммарно	382 (100,0%)	171 (100,0%)	211 (100,0%)
Наличие метастазов в головном мозге	Присутствуют	200 (52,4%)	82 (48,0%)	118 (55,9%)
	Суммарно	382 (100,0%)	171 (100,0%)	211 (100,0%)
Наличие неврологической	Присутствует	38 (11, 0%)	12 (7,9%)	26 (13,5%)
	Суммарно	345 (100,0%)	152 (100,0%)	193 (100,0%)
Проведение лучевой терапии по поводу неоперабельной метастатической меланомы кожи	Не проводилась	271 (70,9%)	129 (75,4%)	142 (67,3%)
	Весь головной мозг	24 (6,3%)	10 (5,9%)	14 (6,6%)
	Локальная (гамма-нож / кибер-нож)	87 (22,8%)	32 (18,7%)	55 (26,1%)
	Суммарно	382 (100,0%)	171 (100,0%)	211 (100,0%)
Хирургическое лечение метастатической меланомы	Проводилось	107 (28,0%)	49 (45,8%)	58 (54,2%)
	Суммарно	382 (100,0%)	171 (100,0%)	211 (100,0%)
Уровень ЛДГ	Норма	118 (57,8%)	53 (63,9%)	65 (53,7%)
	До 2 ВГН	61 (29,9%)	19 (22,9%)	42 (34,7%)
	2-4 ВГН	15 (7,4%)	6 (7,2%)	9 (7,4%)
	Более 4 ВГН	10 (4,9%)	5 (6,0%)	5 (4,1%)
	Суммарно	204 (100,0%)	83 (100,0%)	121 (100,0%)

Таблица 5.2 – Базовые характеристики для пациентов 1-й линии ТТ

Параметр	Все пациенты	Вид терапии	
		Монотерапия	Комбинация
Средний возраст (mean±sd) Median (min – max)	49,3±13,6 50,1 (19,8 – 79,9)	49,7±13,6 48,8 (21,2 – 79,9)	49,1±13,7 50,4 (19,8 – 77,0)
Доля муж, %	107/225 (47,6%)	46/87 (52,9%)	61/138 (44,2%)
Время начала ТТ от момента постановки диагноза метастатическая меланома, мес.	3,4±5,8 1,8 (0,0 – 49,5)	4,1±7,2 1,9 (0,0 – 49,5)	3,0±4,6 1,7 (0,0 – 30,1)
Количество органов с метастазами	2,6±1,4 2 (1 – 9)	2,5±1,5 2 (1 – 8)	2,6±1,4 2 (1 – 9)
Уровень ЛДГ:			
– Норма	57/111 (51,4%)	18/30 (60,0%)	39/81 (48,2%)
– До 2 ВГН	37/111 (33,3%)	8/30 (26,7%)	29/81 (35,8%)
– 2-4 ВГН	11/111 (9,9%)	3/30 (10,0%)	8/81 (9,9%)
– Более 4 ВГН	6/111 (5,4%)	1/30 (3,3%)	5/81 (6,2%)
Метастазы в головном мозге	111/225 (49,3%)	38/87 (43,7%)	73/138 (52,9%)
Хирургическое лечение метастатической меланомы	60/225 (26,7%)	27/87 (31,0%)	33/138 (23,9%)
Статус ECOG:			
– 0	51/172 (29,7%)	15/64 (23,4%)	36/108 (33,3%)
– 1	90/172 (52,3%)	32/64 (50,0%)	58/108 (53,7%)
– 2	21/172 (12,2%)	12/64 (18,8%)	9/108 (8,3%)
– 3	9/172 (5,2%)	5/64 (7,8%)	4/108 (3,7%)
– 4	1/172 (0,6%)	0/64 (0,0%)	1/108 (0,9%)

Виды терапии всех 382 пациентов, включенных в исследование, были следующими: 44,8% (n=171) пациентов получали монотерапию ИПК BRAF и 55,2% (n=211) получали комбинацию ИПК BRAF и ИПК MEK.

Характеристики всех 382 пациентов, включенных в анализ исследования ADMIRE, представлены в таблицах 5.3–5.4. В зависимости от линии таргетной терапии пациенты распределились следующим образом: 59% (n=225) пациентов получали ТТ в качестве терапии первой линии, 23% (n=88) – второй линии и 18% (n=69) – третьей линии или выше.

Таблица 5.3 – Базовые характеристики для пациентов 2-й линии ТТ

Параметр	Все пациенты	Вид терапии	
		Монотерапия	Комбинация
Средний возраст (mean±sd) Median (min – max)	48,6±13,6 49,3 (18,6 – 79,9)	47,9±13,9 48,0 (18,6 – 77,5)	49,2±13,6 49,8 (22,3 – 79,9)
Доля муж, %	39/88 (44,3%)	15/39 (38,5%)	24/49 (49,0%)
Время начала ТТ от момента постановки диагноза метастатическая меланома, мес.	8,3±7,7 5,9 (0,5 – 37,9)	8,1±8,9 5,3 (1,0 – 37,9)	8,4±6,8 6,2 (0,5 – 32,1)

Продолжение таблицы 5.3

Количество органов с метастазами	2,8±1,5 3 (1 – 7)	2,8±1,6 3 (1 – 7)	2,8±1,4 3 (1 – 7)
Уровень ЛДГ:			
– Норма	32/47 (68,1%)	16/21 (76,2%)	16/26 (61,5%)
– До 2 ВГН	15/47 (31,9%)	5/21 (23,8%)	10/26 (38,5%)
Метастазы в головном мозге	53/88 (60,2%)	19/39 (48,7%)	34/49 (69,4%)
Хирургическое лечение метастатической меланомы	25/88 (28,4%)	8/39 (20,5%)	17/49 (34,7%)
Статус ECOG:			
– 0	27/84 (32,1%)	15/39 (38,5%)	12/45 (26,7%)
– 1	47/84 (56,0%)	19/39 (48,7%)	28/45 (62,2%)
– 2	7/84 (8,3%)	3/39 (7,7%)	4/45 (8,9%)
– 3	2/84 (2,4%)	2/39 (5,1%)	0/45 (0,0%)
– 4	1/84 (1,2%)	0/39 (0,0%)	1/45 (2,2%)

Большинство пациентов (61,3%) получало комбинированную терапию (дабрафениб (Д) + траметиниб (Т) или вемурафениб (В) + кобиметиниб (К)) в качестве терапии первой линии, 55,7% – второй линии и 34,8% – третьей или более линии лечения.

Таблица 5.4 – Базовые характеристики для пациентов 3-й и более линии ТТ

Параметр	Все пациенты	Вид терапии	
		Монотерапия	Комбинация
Средний возраст (mean±sd)	48,3±12,4	49,6±12,5	45,9±12,0
Median (min – max)	51,7 (26,2–69,0)	53,4 (26,2–69,0)	50,4 (27,0–61,5)
Доля муж, %	25/69 (36,2%)	18/45 (40,0%)	7/24 (29,2%)
Время начала ТТ от момента постановки диагноза метастатическая меланوما, мес.	19,1±15,2 15,2 (0,0 – 69,0)	20,1±15,8 17,4 (0,0 – 69,0)	17,0±14,0 12,0 (3,5 – 53,2)
Количество органов с метастазами	3,2±1,6 3 (1 – 9)	3,4±1,5 3 (1 – 9)	3,0±1,9 2 (1 – 8)
Уровень ЛДГ:			
– Норма	29/46 (63,0%)	19/32 (59,4%)	10/14 (71,4%)
– До 2 ВГН	9/46 (19,6%)	6/32 (18,7%)	3/14 (21,4%)
– 2-4 ВГН	4/46 (8,7%)	3/32 (9,4%)	1/14 (7,2%)
– Более 4 ВГН	4/46 (8,7%)	4/32 (12,5%)	0/14 (0,0%)
Метастазы в головном мозге	36/69 (52,2%)	25/45 (55,6%)	11/24 (45,8%)
Хирургическое лечение метастатической меланомы	22/69 (31,9%)	14/45 (31,1%)	8/24 (33,3%)
Статус ECOG:			
– 0	16/60 (26,7%)	12/42 (28,6%)	4/18 (22,2%)
– 1	39/60 (65,0%)	25/42 (59,5%)	14/18 (77,8%)
– 2	4/60 (6,7%)	4/42 (9,5%)	0/18 (0,0%)
– 3	1/60 (1,6%)	1/42 (2,4%)	0/18 (0,0%)

Статистические методы

Для анализа данных использовались стандартные методы, доступные в программе Stata 14. При проведении статистического анализа изучено две популяции пациентов.

- Все пациенты, включенные в исследование (FAS). Эта популяция также использована для описания базовых характеристик, включая демографические и антропометрические показатели, данные по сопутствующим заболеваниям, а также всех конечных точек эффективности.

- В анализ параметров безопасности (частота возникновения НЯ) были включены все пациенты, у которых есть документальное подтверждение получения, по крайней мере, одной дозы таргетной терапии.

Для каждого количественного показателя (возраст, данные лабораторных анализов, число метастаз, толщина первичной опухоли) вычислены: Число непропущенных значений (N); Минимальное значение (Min); Максимальное значение (Max); Арифметическое среднее (Mean); Стандартное отклонение (SD); 95% доверительный интервал (ДИ) для среднего; Медиана (Me); Межквартильный размах (IQR). Для качественных и категориальных показателей (пол, тип мутации, наилучший ответ, частота развития нежелательных явлений и др.) представлены абсолютные значения в формате n/N, а также доля пациентов в каждой категории (%).

При анализе данных было проведено предварительное тестирование количественных переменных на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, а также теста на асимметрию и эксцесс с указанием значения p при тестировании нулевой гипотезы о нормальном распределении переменной. В случае нормального распределения для статистического анализа применялись параметрические тесты: t -тест, парный t -тест. При значительном отклонении от нормальности ($p < 0,05$) использовались непараметрические тесты: тест Манна-Уитни, тест Уилкоксона. Для сравнения частотных показателей между различными подгруппами пациентов был использован χ^2 -критерий и, в случае необходимости, точный тест Фишера (если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5). При анализе переменных, представляющих собой время до наступления события (общая выживаемость, выживаемость без прогрессии, время до начала ответа, длительность ответа) применялся метод Каплана-Мейера, а также регрессия Кокса.

Время до наступления события было определено как число дней, прошедших с момента начала лечения пациента в исследование до смерти пациента по любой причине. Пациенты, у которых не было событий за время исследования, цензурировались справа моментом завершения или досрочного завершения исследования вне зависимости от причины. На основании кривых Каплана-Мейера оценивалась медиана выживаемости, а также одно- и двухлетняя общая выживаемость. При построении регрессионной модели Кокса учитывались

такие ковариаты как возраст, пол, базовая терапия, наличие метастазов в головной мозг, исходный уровень ЛДГ, число органов с метастазами, время начала таргетной терапии, тип *BRAF*-мутации. Для каждого ковариата приведена оценка отношения рисков (Hazard ratio, HR), а также 95% доверительный интервал для HR. Для анализа категориальных параметров эффективности (доля пациентов, получивших различные виды терапии, частота объективного ответа на терапию, наилучший ответ на терапию, доля пациентов с наличием молекулярно-генетических изменений, доля пациентов с различным типом прогрессирования (только в головном мозге, в экстракраниальных очагах, в головном мозге и экстракраниальных очагах)) был использован χ^2 -критерий и, в случае необходимости, точный тест Фишера (если ожидаемая частота в какой-либо из ячеек была менее 5).

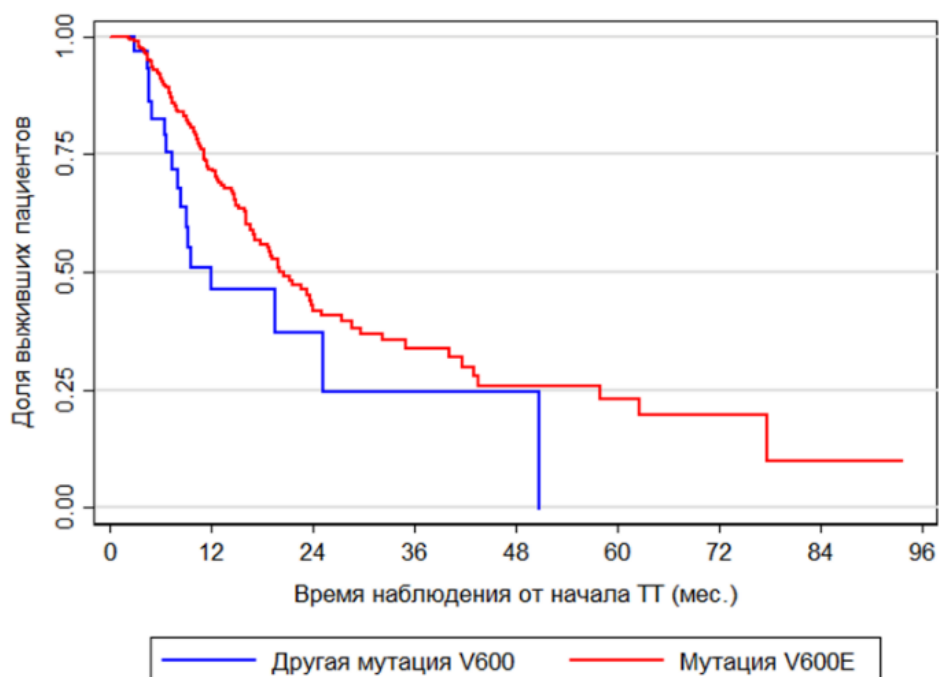
Анализ данных по выживаемости без прогрессирования был проведен аналогично, как указано для данных по общей выживаемости. Время до наступления события определялось как число дней, прошедших с момента начала лечения до одного из двух событий, которое происходило раньше: 1) смерть пациента по любой причине, 2) подтвержденная прогрессия заболевания. Пациенты, у которых не было указанных событий за время исследования, цензурировались справа моментом завершения или досрочного завершения исследования вне зависимости от причины. На основании кривых Каплана-Мейера оценивалась медиана выживаемости без прогрессирования, а также 6-, 12-, 18- и 24-месячная выживаемость без прогрессии суммарно для всех пациентов и в зависимости от вида терапии (таргетная терапия, иммунотерапия, химиотерапия) и типа мутации *BRAF*. Для представления данных по продолжительности терапии использованы методы описательной статистики. Данные представлены для каждой линии лечения.

Кодировка нежелательных явлений (НЯ) была произведена в соответствии со словарем медицинских терминов для регуляторных целей MedDRA. Для каждого НЯ/СНЯ приведено абсолютное количество, а также доля пациентов с развитием того или иного НЯ. Данные по НЯ 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.

5.1.2 Эффективность и переносимость таргетной терапии в рутинной клинической практике

Анализ выживаемости (ОВ и ВБП) среди пациентов, которые получали ТТ, в зависимости от подтипа мутации *BRAF* V600. Анализ данных по подтипу *BRAF* V600 показал, что у 284 пациентов выявлялась мутация V600E, тогда как для 32 пациентов мутации

были другого подтипа (D, K, R и др.). Сравнение кривых общей выживаемости с помощью лог-ранг теста выявило наличие статистически значимых отличий между двумя этими подгруппами пациентов (Рисунок 5.2; Таблица 5.5) ($p=0,0268$).



n (<i>BRAF</i> V600E)	284	129	39	20	13	8	3	1	1
n (V600 другая)	32	10	3	2	1	0			

Рисунок 5.2 – Общая выживаемость пациентов с различными мутациями *BRAF* V600 ($p=0,0268$) (V600E против другие редкие V600 мутации)

Таблица 5.5 – Показатели общей выживаемости в зависимости от подтипа мутации в гене *BRAF* V600 (V600E против другие редкие V600 мутации)

Подгруппа	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ		ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	Двухлетняя выживаемость, %	
V600E	284	20,5 (17,1; 24,0)	43,0 (34,7; 51,0)	0,57 (0,34; 0,94)
Другая мутация	32	11,9 (8,0; -)	36,8 (15,7; 58,3)	Реф.
Все пациенты с наличием данных	316	19,8 (17,0; 23,8)	42,2 (34,5; 49,8)	—

Медиана ОВ выше у пациентов с подтипом мутации *BRAF* V600E (20,5 мес. (95% ДИ: 17,1; 24,0)) по сравнению с другими мутациями *BRAF* V600 (11,9 мес. (95% ДИ: 8,0)) (ОР = 0,57 (95% ДИ: 0,34; 0,94)).

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении ВБП (Рисунок 5.3, Таблица 5.6).

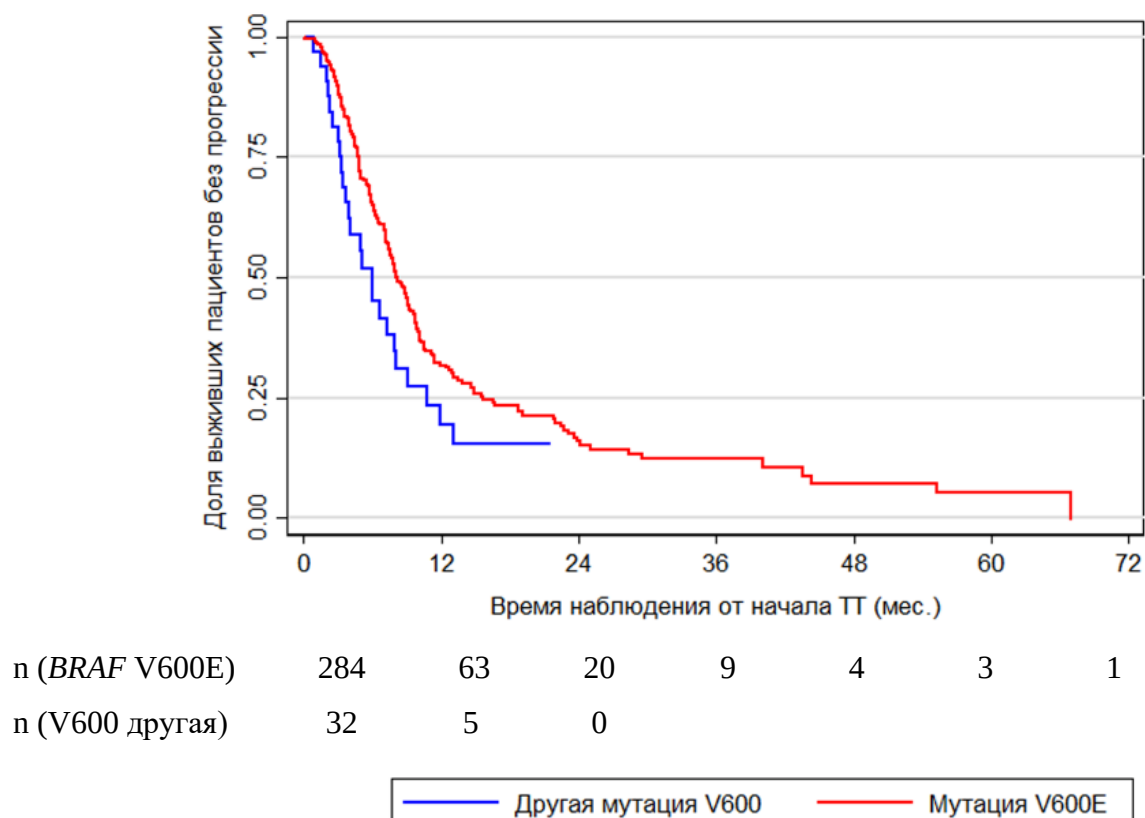


Рисунок 5.3 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от подтипа мутации в гене *BRAF* V600 ($p=0,0481$)

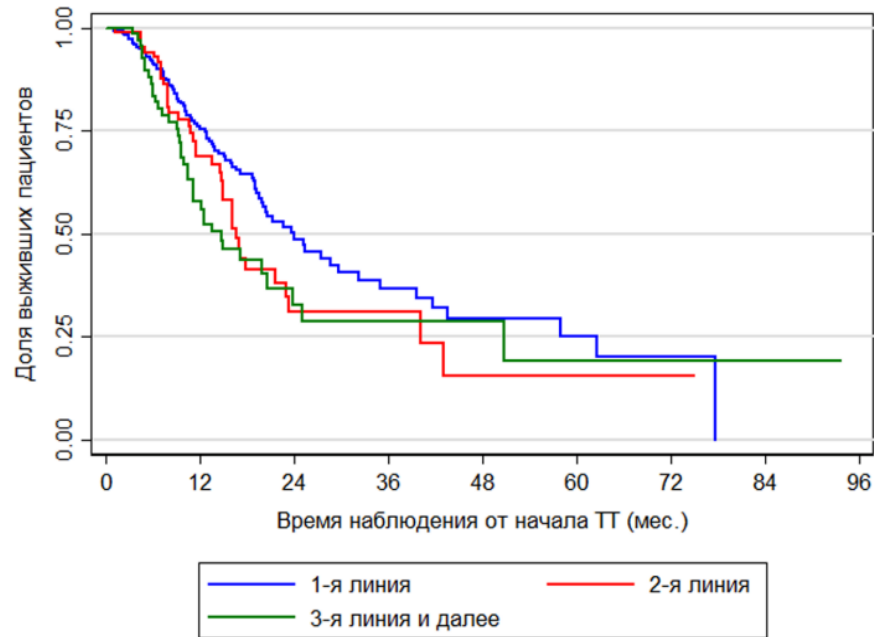
Таблица 5.6 – Показатели выживаемости без прогрессирования с различным подтипом мутации в гене *BRAF* V600

Подгруппа	Число пациент ов	Показатели выживаемости, 95% ДИ					ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	6 мес., %	12 мес., %	18 мес., %	24 мес., %	
V600E	284	8,1 (7,4; 9,2)	64,9 (58,9; 70,3)	31,7 (25,8; 37,6)	23,4 (18,0; 29,3)	16,0 (11,0; 21,8)	0,66 (0,43; 1,00)
Другая мутация	32	6,0 (3,4; 8,1)	48,5 (30,1; 64,6)	19,4 (7,4; 35,6)	15,5 (5,1; 31,2)	15,5 (5,1; 31,2)	Реф.
Все пациенты с наличием данных	316	8,0 (7,2; 9,0)	62,2 (56,4; 67,4)	29,6 (24,2; 35,2)	22,7 (17,6; 28,2)	14,9 (10,2; 20,4)	-

Медиана ВВП была выше у пациентов с подтипом мутации в гене *BRAF* V600E (8,1 мес. (95% ДИ: 7,4; 9,2)) по сравнению с другими мутациями *BRAF* V600 (6,0 мес. (95% ДИ: 3,4; 8,1)).

Анализ данных ОВ среди пациентов, получавших таргетную терапию в разные линии выявил статистически значимые различия между подгруппами (Рисунок 5.4) ($p=0,0446$).

Анализ выживаемости (ОВ и ВБП) в зависимости от линии применения ТТ



п (1 линия)	225	111	34	17	11	6	1	0
п (2 линия)	88	36	9	7	2	2	1	
п (3 и последующие)	69	32	8	3	3	1	1	1

Рисунок 5.4 – Общая выживаемость в зависимости от очередности линии ТТ ($p=0,0446$)

С медианой ОВ для первой линии терапии – 24,0 мес. (95% ДИ: 19,8; 32,1), для второй линии терапии – 16,6 мес. (95% ДИ: 14,6; 23,0) и для третьей и более – 14,7 мес. (95% ДИ: 10,5; 23,8) соответственно (Таблица 5.7).

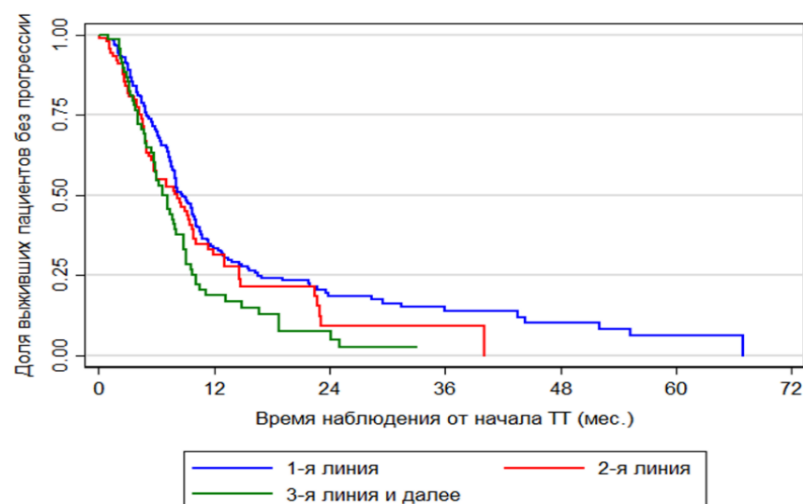
Таблица 5.7 – Показатели общей выживаемости в зависимости от очередности линии ТТ

Очередность	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ		ОР (95% ДИ)	
		Медиана, мес.	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	
1-я линия	225	24,0 (19,8; 32,1)	75,2 (68,2; 80,9)	50,2 (40,8; 58,9)	Реф.
2-я линия	88	16,6 (14,6; 23,0)	68,9 (56,3; 78,5)	31,2 (17,7; 45,7)	1,33 (0,91; 1,94)
3-я линия	69	14,7 (10,5; 23,8)	57,8 (44,4; 69,1)	32,7 (18,8; 47,2)	1,58 (1,08; 2,32)
Все пациенты	382	20,0 (17,1; 23,8)	70,3 (64,9; 75,1)	42,5 (35,5; 49,3)	-

Обращают на себя внимание 24-месячные показатели общей выживаемости значительно более низкие, чем в регистрационных исследованиях. Это, вероятно, связано с характеристикой

пациентов, включенных в исследование реальной клинической практики (метастатическое поражение головного мозга, статус по шкале ECOG более 2 и др.).

Анализ данных выживаемости без прогрессирования (ВБП) показал, что наибольшая ВБП также наблюдалась среди пациентов 1-й линии ТТ (Рисунок 5.5) ($p=0,0073$).



n (1 линия)	225	54	19	11	6	3
n (2 линия)	88	18	3	2		
n (3 и последующие)	69	11	3			

Рисунок 5.5 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от очередности линии ТТ ($p=0,0073$)

Медиана ВБП среди пациентов 1-й линии составила 8,7 месяца, тогда как среди пациентов 2-й и 3-й линий она была 8,2 и 7,1 месяца соответственно (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Показатели ВБП в зависимости от очередности линии ТТ

Очередность	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ					ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	6 мес., %	12 мес., %	18 мес., %	24 мес., %	
1-я линия	225	8,7 (7,9; 10,0)	70,4 (63,8; 76,1)	33,4 (26,8; 40,2)	24,2 (18,1; 30,8)	18,6 (12,8; 25,3)	Реф.
2-я линия	88	8,2 (5,5; 9,8)	56,3 (45,2; 66,0)	31,7 (21,6; 42,3)	21,7 (12,5; 32,6)	9,3 (2,8; 20,7)	1,22 (0,92; 1,63)
3-я линия	69	7,1 (5,8; 8,1)	54,4 (41,9; 65,3)	18,6 (10,2; 29,0)	12,7 (5,7; 22,6)	7,6 (2,3; 17,3)	1,59 (1,18; 2,15)
Все пациенты	382	8,1 (7,6; 9,1)	64,1 (58,9; 68,8)	30,2 (25,3; 35,2)	21,4 (16,9; 26,3)	14,8 (10,6; 19,6)	-

Как показатели ВБП, так и ОВ значительно выше среди пациентов 1-й линии ТТ по сравнению с другими линиями терапии, что сохраняется и через 24 мес. наблюдения.

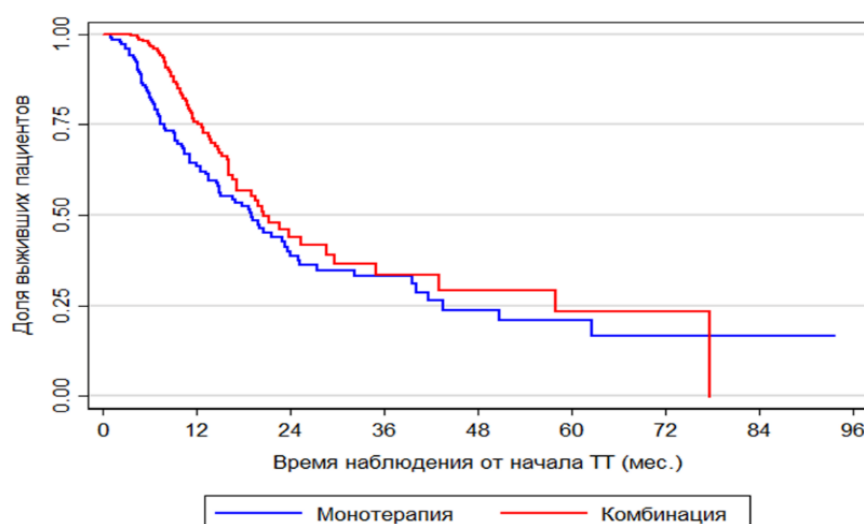
Анализ данных выживаемости (ОВ и ВБП) среди пациентов, которые получали комбинированную таргетную терапию либо монотерапию ИПК BRAF

Как уже было выше отмечено, среди 382 пациентов 171 получал монотерапию ИПК BRAF и 211 пациентов комбинированную ТТ ИПК BRAF и MEK.

Сравнение данных по ОВ среди пациентов, которые получали комбинированную ТТ по сравнению с монотерапией ИПК BRAF, показало, что выживаемость была несколько выше (Таблица 5.9) ($p=0,0402$) у пациентов на комбинации на всем протяжении наблюдения, хотя кривые пересеклись в конце наблюдения (Рисунок 5.6).

Таблица 5.9 – Показатели общей выживаемости среди пациентов, которые получали комбинированную ТТ либо монотерапию ИПК BRAF

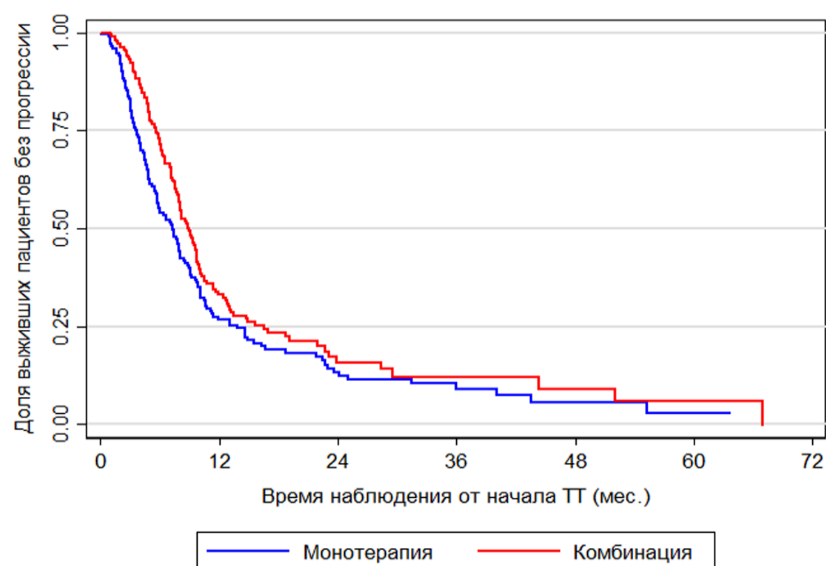
Терапия	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ			ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	
Монотерапия	171	18,9 (14,6; 23,7)	63,6 (55,2; 70,8)	40,1 (30,9; 49,1)	Реф.
Комбинация	211	20,5 (17,1; 29,6)	75,7 (68,2; 81,7)	43,8 (33,1; 53,9)	0,72 (0,53; 0,99)
Все пациенты	382	20,0 (17,1; 23,8)	70,3 (64,9; 75,1)	42,5 (35,5; 49,3)	-



n (монотерапия)	171	80	31	17	9	5	2	1
n (комбинация)	211	99	20	10	7	4	1	

Рисунок 5.6 – Общая выживаемость среди пациентов, которые получали комбинированную таргетную терапию либо монотерапию ИПК BRAF ($p=0,0402$)

Аналогичная картина наблюдалась и в отношении ВБП (Рисунок 5.7, Таблица 5.10), уровень статистической значимости также был достигнут ($p=0,0313$).



п (монотерапия)	171	37	14	8	3	1
п (комбинация)	211	46	11	5	3	2

Рисунок 5.7 – Выживаемость без прогрессирования среди пациентов, которые получали комбинированную ТТ либо монотерапию ИПК BRAF ($p=0,0313$)

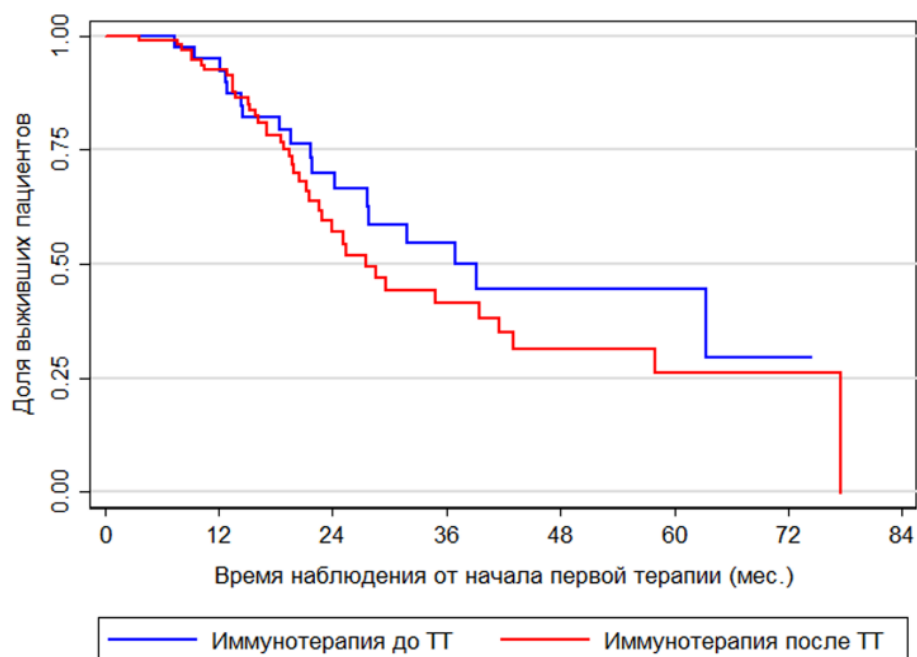
Таблица 5.10 – Показатели ВБП среди пациентов, которые получали комбинированную ТТ либо монотерапию ИПК BRAF

Терапия	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ					ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	6 мес., %	12 мес., %	18 мес., %	24 мес., %	
Монотерапия	171	7,3 (5,7; 8,1)	54,0 (46,2; 61,2)	26,7 (20,1; 33,8)	19,1 (13,2; 25,8)	13,4 (8,2; 19,9)	Реф.
Комбинация	211	9,0 (8,0; 9,8)	72,5 (65,7; 78,1)	33,0 (26,1; 40,1)	23,4 (16,9; 30,5)	15,9 (9,8; 23,3)	0,78 (0,62; 0,98)
Все пациенты	382	8,1 (7,6; 9,1)	64,1 (58,9; 68,8)	30,2 (25,3; 35,2)	21,4 (16,9; 26,3)	14,8 (10,6; 19,6)	–

Сравнение выживаемости (ОВ и ВБП) пациентов, получавших иммунотерапию (ИКТИ) до и после начала ТТ

Отдельный практический вопрос, который также был analyzed в рамках этого исследования – это сравнительный анализ общей выживаемости пациентов, получавших иммунотерапию (анти-PD1 или анти-CTLA4) до и после начала ТТ.

В исследовании ADMIRE было включено 145 пациентов среди 382, которые получали ИКТИ (анти-PD1 и/или анти-CTLA4) в лечении метастатической меланомы (n=43 до таргетной терапии и n=102 после таргетной терапии). Данный анализ не выявил статистически значимых отличий (p=0,371). Кривые начали расходиться после 12 месяцев (Рисунок 5.8).



n (ИТ до ТТ)	43	20	6	3	3	1	1	1
n (ИТ после ТТ)	102	79	24	14	9	5	2	

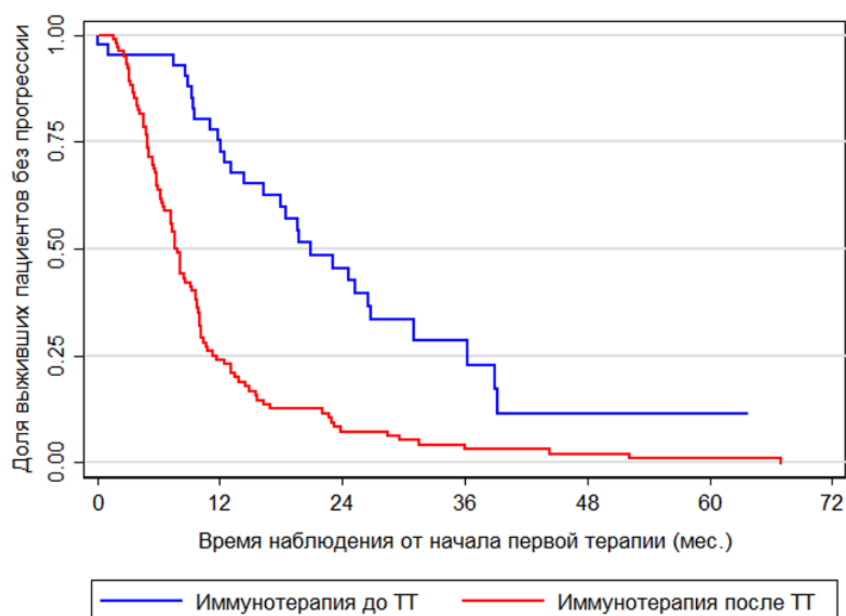
Рисунок 5.8 – Общая выживаемость пациентов, получавших иммунотерапию ИКТИ до и после начала ТТ (p=0,371)

Медианы выживаемости также оказались близкими: 21,8 и 19,5 месяца соответственно (Таблица 5.11).

Таблица 5.11 – Показатели ОВ пациентов, получавших иммунотерапию ИКТИ до и после начала ТТ

Подгруппа	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ			ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	
Иммуно до ТТ	43	37,0 (24,2; -)	95,0 (81,3; 98,7)	69,8 (51,8; 82,1)	Реф.
Иммуно после ТТ	102	27,5 (22,6; 41,6)	92,4 (84,7; 96,3)	59,8 (46,5; 70,8)	1,29 (0,74; 2,27)
Суммарно	145	29,6 (24,2; 41,6)	93,2 (87,3; 96,4)	63,5 (53,2; 72,2)	—

В то же время сравнительный анализ данных в отношении ВБП выявил наличие существенных отличий (Рисунок 5.9) ($p < 0,0001$).



n (ИТ до ТТ)	43	9	1			
n (ИТ после ТТ)	102	24	7	4	2	1

Рисунок 5.9 – Выживаемость без прогрессирования пациентов, получавших иммунотерапию ИКТИ до и после начала ТТ ($p < 0,0001$)

Так, ВБП среди пациентов, у которых иммунотерапия была начата до ТТ, была существенно выше по сравнению с пациентами, у которых иммунотерапия была начата после ТТ. Медианы составили 20,9 месяцев и 7,6 месяцев соответственно.

Анализ данных по ВБП и ОВ пациентов, которые получали монотерапию анти-PD1 антителами до либо после ТТ

В данный анализ были включены пациенты, получавшие анти-PD1 без учета анти-CTLA4, с учетом их разного лечебного потенциала (n=123, из которых 31 пациент получал до таргетной терапии и 92 пациента получали после таргетной терапии).

Сравнение кривых общей выживаемости пациентов, которые получали ИТ анти-PD1 до либо после ТТ, без учета анти-CTLA4 показал, что выживаемость в подгруппе пациентов с проведением ИТ анти-PD1 до ТТ была значительно выше, чем среди пациентов, которым такая ИТ была начата после ТТ (Рисунок 5.10, Таблица 5.12) ($p=0,0061$).

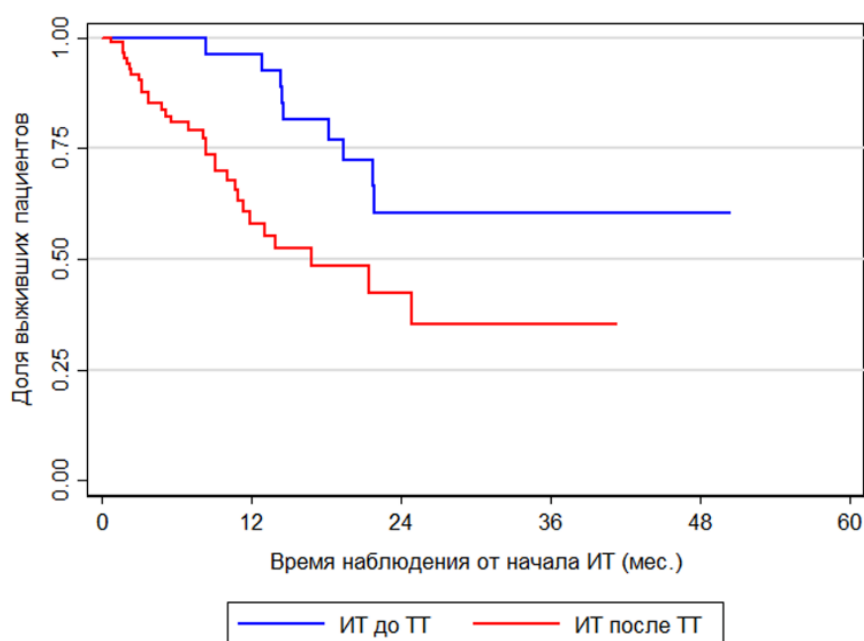


Рисунок 5.10 – Общая выживаемость пациентов, которые получали ИТ анти-PD1 до либо после ТТ ($p=0,0061$)

Таблица 5.12 – Общая выживаемость пациентов, которые получали ИТ анти-PD1 до либо после ТТ

Подгруппа	Число пациент ов	Показатели выживаемости, 95% ДИ			ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	12 мес.,%	24 мес.,%	
Иммуно до ТТ	31	- (21,8; -)	96,4 (76,9; 99,5)	60,2 (36,3; 77,6)	Реф.
Иммуно после ТТ	92	16,8 (10,9; -)	58,2 (44,0; 70,0)	42,3 (25,2; 58,5)	2,79 (1,30; 5,96)
Суммарно	123	21,8 (14,5; -)	70,8 (60,0; 79,2)	47,0 (33,4; 59,5)	—

Двухлетняя ОВ в подгруппе пациентов с проведением ИТ анти-PD1 до ТТ составила 60,2 мес. (95% ДИ: 36,3–77,6) и 42,3 мес. (95% ДИ: 25,2–58,5) в подгруппе пациентов, получавших после таргетной терапии (ОР = 2,79; 95% ДИ: 1,30–5,96).

В то же время статистически значимых отличий по выживаемости без прогрессирования выявлено не было (Рисунок 5.11, Таблица 5.13) ($p=0,786$).

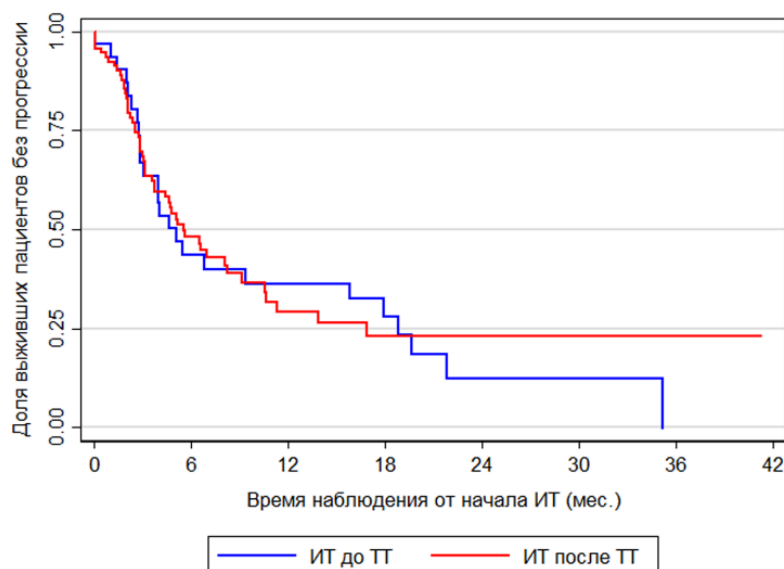


Рисунок 5.11 – Выживаемость без прогрессирования пациентов, которые получали ИТ анти-PD1 до либо после ТТ ($p=0,786$)

Таблица 5.13 – Выживаемость без прогрессирования пациентов, которые получали ИТ анти-PD1 до либо после ТТ

ИТ	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ					ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	6 мес., %	12 мес., %	18 мес., %	24 мес., %	
До ТТ	31	5,1 (2,8; 15,8)	43,4 (25,6; 60,0)	36,3 (19,7; 53,2)	28,0 (13,0; 45,3)	12,5 (2,7; 30,1)	Реф.
После ТТ	92	5,6 (3,7; 9,1)	47,8 (36,3; 58,4)	29,0 (17,8; 41,2)	23,0 (12,2; 35,8)	23,0 (12,2; 35,8)	0,94 (0,58; 1,51)
Все пациенты	123	5,2 (4,0; 8,2)	46,5 (36,9; 55,6)	32,1 (22,7; 41,9)	25,1 (16,1; 35,2)	17,8 (9,2; 28,7)	-

Анализ категориальных вторичных конечных точек эффективности

Анализ данных по ответу на таргетную терапию в зависимости от типа ТТ показал, что наилучшие показатели наблюдались среди пациентов, находящихся на комбинированном лечении (Таблица 5.14) ($p=0,004$). Различий по частоте ответа между терапией: дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб получено не было ($p>,05$).

Таблица 5.14 – Эффективность таргетной терапии в зависимости от варианта (комбинация против монотерапия)

Параметр эффективности	Результат	Все пациенты	Монотерапия	Комбинация
Наилучший ответ на терапию	Прогрессирование	52 (13,6%)	31 (18,1%)	21 (10,0%)
	Стабилизация	101 (26,4%)	54 (31,6%)	47 (22,3%)
	Частичный ответ	196 (51,3%)	76 (44,4%)	120 (56,9%)
	Полный ответ	33 (8,7%)	10 (5,9%)	23 (10,8%)
	Суммарно	382 (100,0%)	171 (100,0%)	211 (100,0%)
	P	0,004		
Частота объективного ответа на терапию	Частичный + полный ответ	229/382 (60,0%)	86/171 (50,3%)	143/211 (67,8%)
	P	0,001		

В зависимости от очередности линии ТТ статистически значимых различий не выявлено (Таблица 5.15) ($p > 0,05$). Что еще раз подтверждает понимание о том, что таргетная терапия с точки зрения возможности достижения объективного эффекта применима и в первую линию терапии, а также в последующие.

Таблица 5.15 – Эффективность таргетной терапии в зависимости от линии лечения

Параметр эффективности	Результат	Все пациенты	1-я линия	2-я линия	3-я линия и далее
Наилучший ответ на терапию	Прогрессирование	52 (13,6%)	32 (14,2%)	14 (15,9%)	6 (8,7%)
	Стабилизация	101 (26,4%)	51 (22,7%)	24 (27,3%)	26 (37,7%)
	Частичный ответ	196 (51,3%)	120 (53,3%)	41 (46,6%)	35 (50,7%)
	Полный ответ	33 (8,7%)	22 (9,8%)	9 (10,2%)	2 (2,9%)
	Суммарно	382 (100,0%)	225 (100,0%)	88 (100,0%)	69 (100,0%)
	p	0,122			
Частота объективного ответа на терапию	Частичный + полный ответ	229/382 (60,0%)	142/225 (63,1%)	50/88 (56,8%)	37/69 (53,6%)
	p	0,294			

Стоит отметить, что наибольшие и статистически значимые отличия в ответе между монотерапией и комбинацией наблюдались среди пациентов первой линии терапии (Таблица 5.16) ($p = 0,010$), среди пациентов второй линии (Таблица 5.17) и среди пациентов третьей линии (Таблица 5.18) значимых различий выявлено не было.

Таблица 5.16 – Результаты по ответу на таргетную терапию в зависимости от типа ТТ среди пациентов 1-й линии

Параметр эффективности	Результат	Все пациенты	Монотерапия	Комбинация
Наилучший ответ на терапию	Прогрессирование	32 (14,2%)	20 (23,0%)	12 (8,7%)
	Стабилизация	51 (22,7%)	22 (25,3%)	29 (21,0%)
	Частичный ответ	120 (53,3%)	37 (42,5%)	83 (60,1%)
	Полный ответ	22 (9,8%)	8 (9,2%)	14 (10,2%)
	Суммарно	225 (100,0%)	87 (100,0%)	138 (100,0%)
	p	0,010		
Частота объективного ответа на терапию	Частичный + полный ответ	142/225 (63,1%)	45/87 (51,7%)	97/138 (70,3%)
	p	0,005		

Таблица 5.17 – Результаты по ответу на таргетную терапию в зависимости от типа ТТ среди пациентов 2-й линии

Параметр эффективности	Результат	Все пациенты	Монотерапия	Комбинация
Наилучший ответ на терапию	Прогрессирование	14 (15,9%)	7 (18,0%)	7 (14,3%)
	Стабилизация	24 (27,3%)	14 (35,9%)	10 (20,4%)
	Частичный ответ	41 (46,6%)	17 (43,6%)	24 (49,0%)
	Полный ответ	9 (10,2%)	1 (2,5%)	8 (16,3%)
	Суммарно	88 (100,0%)	39 (100,0%)	49 (100,0%)
	p	0,100		
Частота объективного ответа на терапию	Частичный + полный ответ	50/88 (56,8%)	18/39 (46,2%)	32/49 (65,3%)
	p	0,072		

Таблица 5.18 – Результаты по ответу на таргетную терапию в зависимости от типа ТТ среди пациентов 3-й линии и далее

Параметр эффективности	Результат	Все пациенты	Монотерапия	Комбинация
Наилучший ответ на терапию	Прогрессирование	6 (8,7%)	4 (8,9%)	2 (8,3%)
	Стабилизация	26 (37,7%)	18 (40,0%)	8 (33,3%)
	Частичный ответ	35 (50,7%)	22 (48,9%)	13 (54,2%)
	Полный ответ	2 (2,9%)	1 (2,2%)	1 (4,2%)
	Суммарно	69 (100,0%)	45 (100,0%)	24 (100,0%)
	P	0,966		
Частота объективного ответа на терапию	Частичный + полный ответ	37/69 (53,6%)	23/45 (51,1%)	14/24 (58,3%)
	P	0,567		

Различий по частоте ответа среди пациентов 1, 2 и 3-й линий между терапией дабрафениб + траметиниб и вемурафениб + кобиметиниб получено не было ($p > 0,05$).

5.1.3 Оценка эффективности повторного назначения таргетной терапии при метастатической меланоме с мутацией в гене *BRAF*

В окончательный анализ исследования ADMIRE было включено 382 пациента с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, среди которых достоверно известно, что у 50 пациентов таргетная терапия использовалась дважды по показанию метастатическая и/или неоперабельная меланома. Первоначально в задачи исследования не входил анализ пациентов, которым терапия была назначена повторно. Однако удалось проанализировать показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, принимая во внимание все ограничения ретроспективного исследования, включая неполные данные в медицинских картах, не всегда достаточный период наблюдения. Основными оцененными показателями стали: выживаемость без прогрессирования (рассчитана как время от начала повторного назначения таргетной терапии до прогрессирования заболевания или летального исхода), а также общая выживаемость (рассчитана как время от начала повторного назначения таргетной терапии до летального исхода). Ситуации, когда у пациента не зарегистрированы прогрессирование или летальный исход на момент даты последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные события. Характеристика группы пациентов, у которых был возврат к таргетной терапии, представлена ниже в таблице 5.19.

Таблица 5.19 – Характеристика подгруппы пациентов, у которых был возврат к таргетной терапии

Показатель	Значение	Все пациенты (n=382)	Возврат ТТ	
			Был (n=50)	Не было (n=332)
Возраст	M±SD	49,0±13,4	42,8±13,8	49,9±13,1
Пол	Мужской	171 (44,8%)	16 (32,0%)	155 (46,7%)
	Женский	211 (55,2%)	34 (68,0%)	177 (53,3%)
Общее число органов с метастазами на момент начала таргетной терапии	1	82 (21,5%)	14 (28,0%)	68 (20,5%)
	2	108 (28,3%)	10 (20,0%)	98 (29,5%)
	3	91 (23,8%)	12 (24,0%)	79 (23,8%)
	4	58 (15,2%)	7 (14,0%)	51 (15,4%)
	5 и более	43 (11,2%)	7 (14,0%)	36 (10,8%)
	Суммарно	382 (100,0%)	50 (100,0%)	332 (100,0%)
Проведение лучевой терапии по поводу неоперабельной метастатической меланомы кожи	Не проводилась	271 (70,9%)	31 (62,0%)	240 (72,3%)
	Весь головной мозг	24 (6,3%)	2 (4,0%)	22 (6,6%)
	Локальная (гамма-нож / кибер-нож)	87 (22,8%)	17 (34,0%)	70 (21,1%)
	Суммарно	382 (100,0%)	50 (100,0%)	332 (100,0%)

Продолжение таблицы 5.19

Наличие метастазов в головной мозг	Присутствуют	200 (11,0%)	31 (62,0%)	169 (50,9%)
	Суммарно	382 (100,0%)	50 (100,0%)	332 (100,0%)
Хирургическое лечение метастатической меланомы	Проводилось	107 (28,0%)	14 (28,0%)	93 (28,0%)
	Суммарно	382 (100,0%)	50 (100,0%)	332 (100,0%)
Уровень ЛДГ	Норма	118 (57,8%)	16 (55,2%)	102 (58,3%)
	До 2 ВГН	61 (29,9%)	7 (24,2%)	54 (30,8%)
	2-4 ВГН	15 (7,4%)	3 (10,3%)	12 (6,9%)
	Более 4 ВГН	10 (4,9%)	3 (10,3%)	7 (4,0%)
	Суммарно	204 (100,0%)	29 (100,0%)	175 (100,0%)
Статус ECOG	0	94 (29,8%)	18 (40,0%)	76 (28,0%)
	1	176 (55,7%)	24 (53,3%)	152 (56,1%)
	2	32 (10,1%)	2 (4,5%)	30 (11,1%)
	3	12 (3,8%)	1 (2,2%)	11 (4,1%)
	4	2 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)
	Суммарно	316 (100,0%)	45 (100,0%)	271 (100,0%)

Медиана общей выживаемости составила 13,2 мес. (95% ДИ: 10,5 – НД), однолетняя выживаемость – 53,0% (95% ДИ: 32,4; 70,0), двухлетняя – 34,7% (95% ДИ: 14,6; 55,9) (Рисунок 5.12).

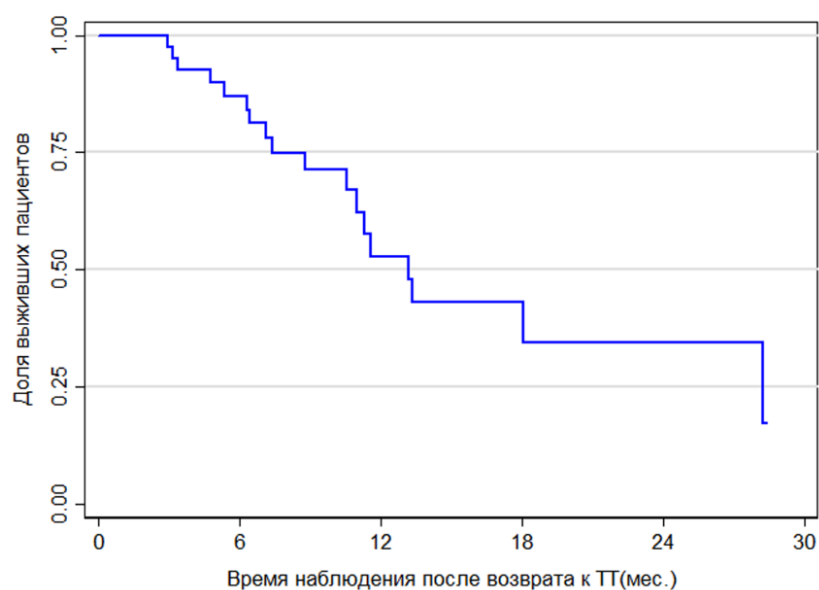


Рисунок 5.12 – Общая выживаемость среди пациентов, у которых был возврат к таргетной терапии

Медиана ВБП составила 5,0 мес. (95% ДИ: 2,5; 7,0), 12-мес. ВБП – 14,3% (95% ДИ: 5,6; 26,8) и 24-мес. ВБП – 11,4% (95% ДИ: 3,9; 23,5) (Рисунок 5.13).

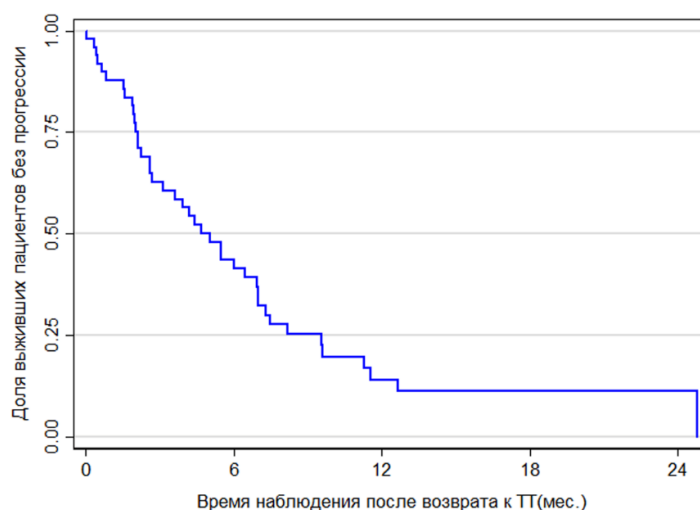
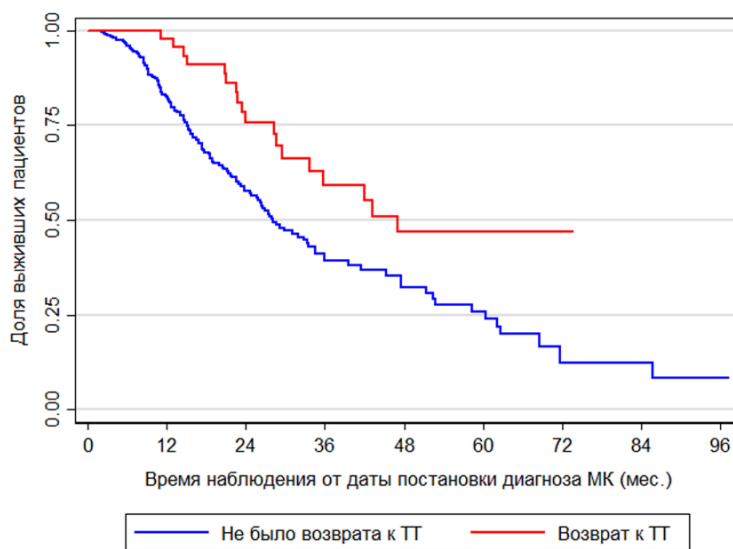


Рисунок 5.13 – Выживаемость без прогрессирования среди пациентов, у которых был возврат к таргетной терапии

Необходимо отметить, что среди 50 пациентов с возвратом к ТТ, подавляющее большинство возвращалось к комбинированному лечению дабрафениб + траметиниб: 43 пациента (86,0%) и 7 пациентов к монотерапии дабрафенибом.

ОВ рассчитывалась от первого назначения ТТ. Сравнительный анализ кривых общей выживаемости пациентов, у которых был возврат к ТТ и у которых возврата не было, выявил статистически значимые отличия (Рисунок 5.14) ($p=0,0029$).



п (не было возврата к ТТ)	332	14	34	19	12	7	3	1
п (возврат к ТТ)	50	39	17	8	4	2		

Рисунок 5.14 – Общая выживаемость пациентов, у которых был возврат к ТТ и у которых возврата не было ($p=0,0029$)

Выживаемость среди пациентов с возвратом к ТТ была существенно выше. Медиана ОВ составила 47,1 месяцев для пациентов с возвратом к ТТ и 28,0 месяца – для пациентов, у которых возврата к ТТ не было (Таблица 5.20).

Таблица 5.20 – Показатели общей выживаемости пациентов, у которых был возврат к ТТ и у которых возврата не было

Подгруппа	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95% ДИ			ОР (95% ДИ)
		Медиана, мес.	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	
Не было возврата к ТТ	332	28,0 (24,8; 34,6)	82,7 (77,8; 86,5)	57,7 (51,0; 63,8)	Реф.
Возврат к ТТ	50	47,1 (29,4; -)	98,8 (85,3; 99,7)	75,8 (59,5; 86,2)	0,48 (0,29; 0,79)
Все пациенты	382	31,0 (26,9; 35,9)	84,8 (80,5; 88,2)	60,2 (54,2; 65,8)	-

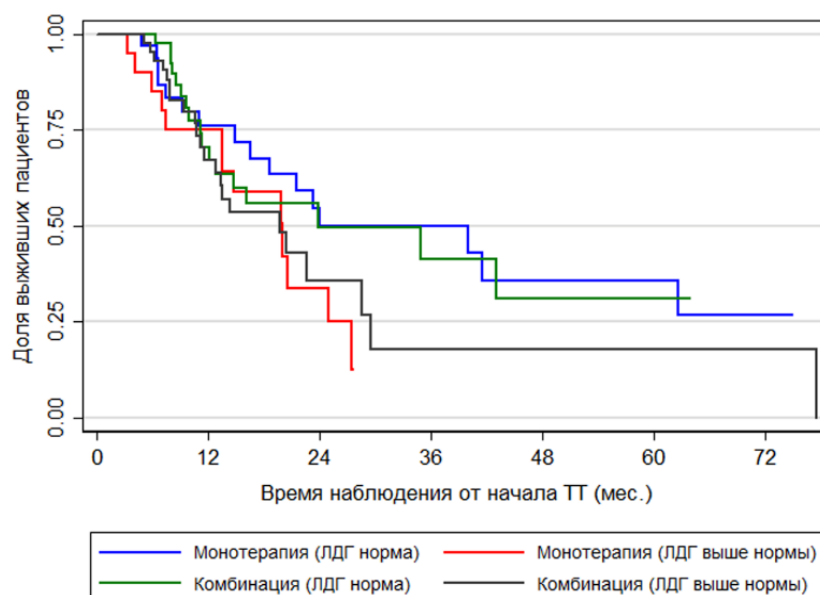
5.1.4 Оценка прогностических факторов, ассоциированных с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования при использовании таргетной терапии

Уровень ЛДГ. Анализ данных по ВБП и ОВ пациентов, которые получали комбинированную ТТ или монотерапию ИПК BRAF в зависимости от исходного уровня ЛДГ (анализ, взятый за 3 месяца до/после начала ТТ). Данные по исходному уровню ЛДГ представлены в таблице 5.21 и были доступны не у всех пациентов, что лишний раз характеризует популяцию пациентов реальной клинической практики.

Таблица 5.21 – Данные по исходному уровню ЛДГ среди пациентов, которые получали комбинированную ТТ или монотерапию ИПК BRAF

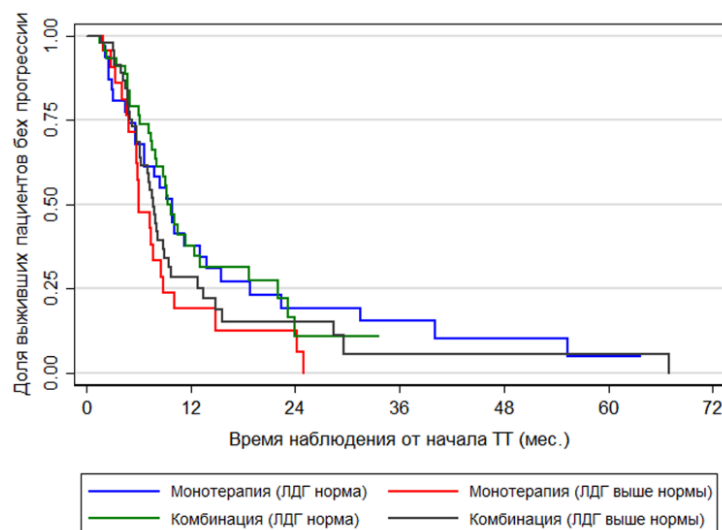
Уровень ЛДГ	Число пациентов (доля)		
	Монотерапия	Комбинация	Суммарно
Норма	31/53 (58,5%)	44/89 (49,4%)	75/142 (52,8%)
До 2 ВГН	14/53 (26,4%)	34/89 (38,2%)	48/142 (33,8%)
Более 2 ВГН	8/53 (15,1%)	11/89 (12,4%)	19/142 (13,4%)

Анализ влияния режима таргетной терапии в сочетании с исходным уровнем ЛДГ не выявил статистически значимого различия кривых общей выживаемости (рисунок 5.15) и кривых выживаемости без прогрессирования (Рисунок 5.16), что, по всей видимости, было связано с малой численностью изучаемых подгрупп пациентов.



п (Моно, ЛДГ N)	31	20	12	8	5	4	1
п (Комби, ЛДГ N)	44	20	8	5	3	1	
п (Моно, ЛДГ выше N)	22	14	4				
п (Комби, ЛДГ выше N)	45	21	5	1	1	1	1

Рисунок 5.15 – Общая выживаемость среди пациентов, которые получали комбинированную ТТ или монотерапию ИПК BRAF в зависимости от исходного уровня ЛДГ ($p=0,273$)



п (Моно, ЛДГ N)	31	11	5	4	2	1
п (Комби, ЛДГ N)	44	12	2			
п (Моно, ЛДГ выше N)	22	3	2			
п (Комби, ЛДГ выше N)	45	9	4	1	1	1

Рисунок 5.16 – Выживаемость без прогрессирования среди пациентов, которые получали комбинированную ТТ или монотерапию ИПК BRAF в зависимости от исходного уровня ЛДГ ($p=0,129$)

Для анализа группа пациентов с уровнем ЛДГ до 2-х верхних границ нормы (ВГН) и более двух были объединены в одну (выше нормы) ввиду малочисленности.

Однако сразу обращают на себя внимание более высокие показатели ОБ у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ по сравнению с пациентами с повышенным уровнем ЛДГ: 24-месячная ОБ при проведении монотерапии ИПК BRAF составила 54,5% (95% ДИ: 33,5; 71,4), при проведении комбинированной ТТ – 49,6% (95% ДИ: 29,3; 67,0) по сравнению с пациентами с повышенным уровнем ЛДГ – 34,1% (95% ДИ: 11,9; 58,0) при проведении монотерапии ИПК BRAF и при проведении кТТ – 37,0% (95% ДИ: 18,3; 56,0) соответственно.

Выживаемость без прогрессирования в течение 24 мес. у пациентов с нормальным уровнем ЛДГ составила 19,4% (95% ДИ: 7,4; 35,6) в группе монотерапии ИПК BRAF и 31,4% (95% ДИ: 17,1; 46,8) в подгруппе пациентов, получавших комбинированную таргетную терапию (ОР = 0,97; 95% ДИ: 0,57–1,65); с повышенным уровнем ЛДГ – 12,7% (95% ДИ: 2,6; 31,5) и 15,6% (95% ДИ: 5,9; 29,6) соответственно.

Метастатическое поражение головного мозга. Анализ данных по выживаемости пациентов с наличием метастазов в головной мозг

Метастатическое поражение головного мозга часто возникает у пациентов с меланомой в течение их болезни, негативно влияет на прогноз жизни и является критерием исключения из всех основных регистрационных рандомизированных клинических исследований III фазы.

Среди всех включенных в исследование пациентов у 200 (52,4%) отмечалось наличие метастазов в головном мозге. Анализ данных по общей выживаемости таких пациентов (Рисунок 5.17) показал, что медиана составила 16,8 мес. (95% ДИ: 14,4; 21,5) с момента возникновения первого метастаза с 24-месячной общей выживаемостью 37,6% (95% ДИ: 28,4; 46,7).

Медиана ВБП у пациентов с наличием метастазов в головном мозге составила 11,2 мес. (95% ДИ: 10,0; 12,5) с момента возникновения первого метастаза (Рисунок 5.18), 24-месячная ВБП составила 16,0% (95% ДИ: 10,2; 22,9).

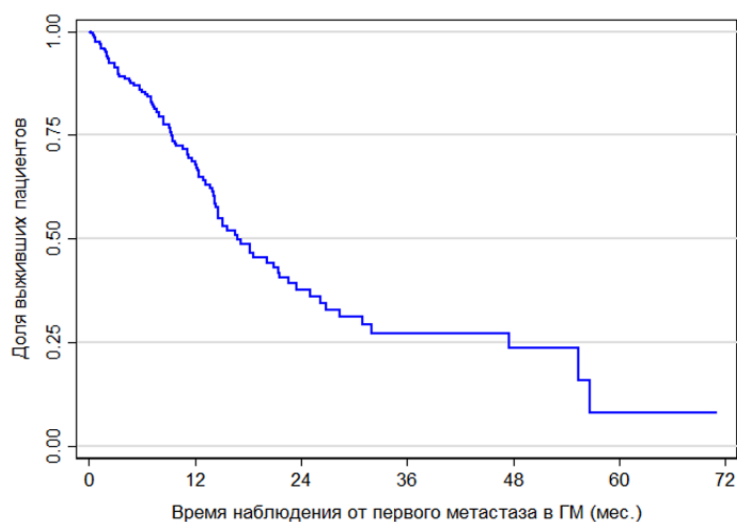


Рисунок 5.17 – Общая выживаемость среди пациентов с наличием метастазов в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

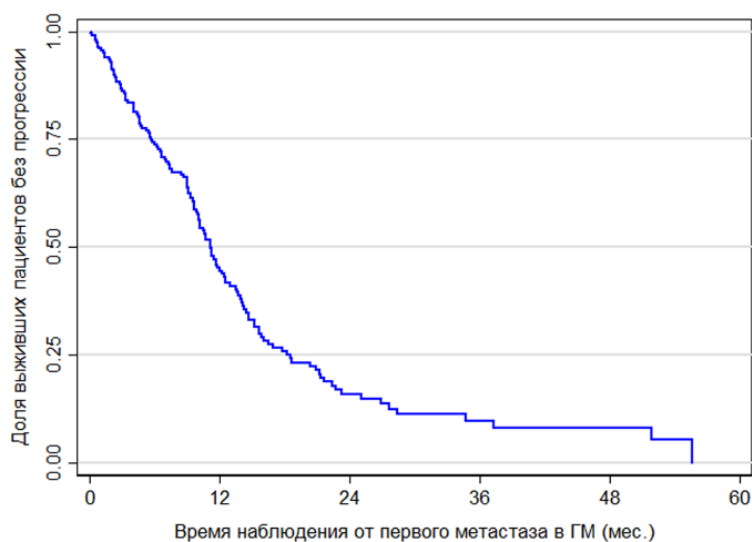


Рисунок 5.18 – Выживаемость без прогрессирования среди пациентов с наличием метастазов в ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Анализ всех факторов, собранных в ходе исследования (пол, возраст, тип терапии и другие)

В дальнейшем был проведен анализ влияния различных факторов на ОВ и ВБП пациентов различной линии таргетной терапии. Было проведено построение регрессионной модели Кокса. В качестве факторов модели были рассмотрены: тип таргетной терапии (монотерапия = 0 или комбинация = 1), пол ($M = 1$), возраст пациента, время до начала терапии от момента постановки диагноза меланомы кожи, наличие метастазов в головном мозге, хирургическое лечение, число органов с метастазами, исходный уровень ЛДГ, а также проведение иммунотерапии (референс – отсутствие иммунотерапии ИКТИ в любой линии). Для

каждого фактора была проведена оценка отношения рисков (Hazard Ratio, HR), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для HR. На первом этапе анализа было проведено построение однофакторных моделей (Рисунок 5.19).

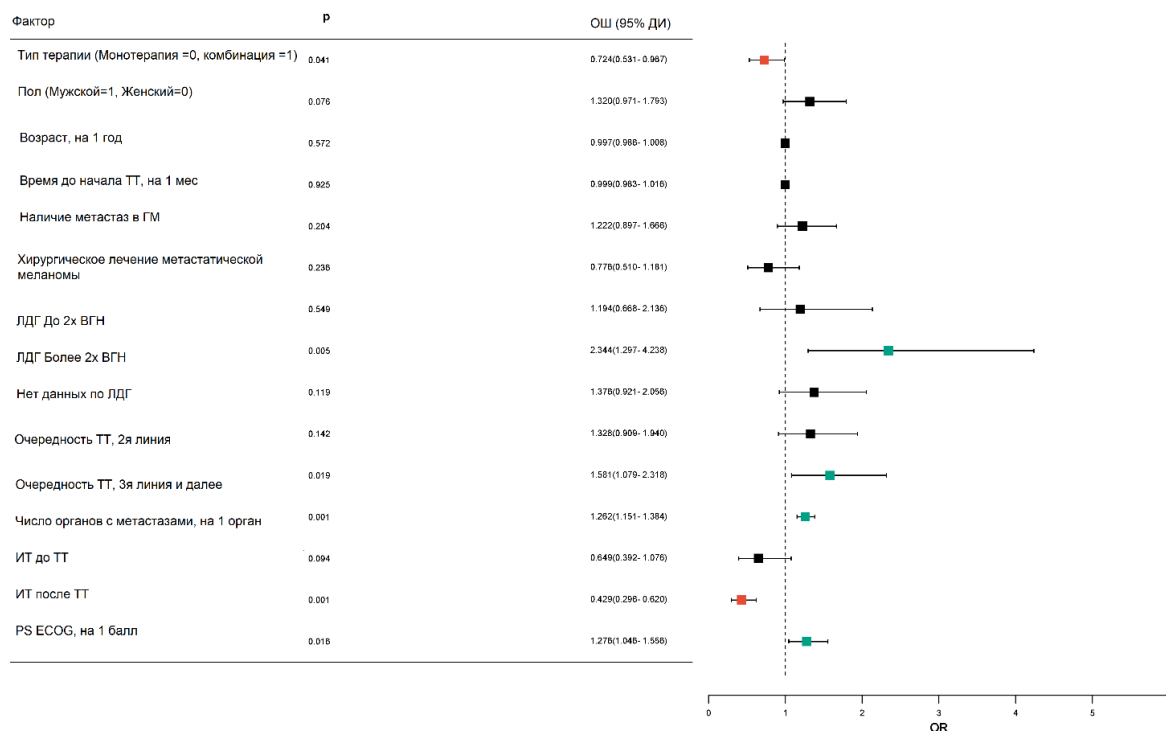


Рисунок 5.19 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди всех пациентов (164 события)

Общая выживаемость. Статистически значимую ассоциацию ($p < 0,05$) с общей выживаемостью показали следующие факторы: тип терапии, уровень ЛДГ, очередность линии ТТ, проведение иммунотерапии (ИТ), статус ECOG.

На втором этапе было проведено построение многофакторной регрессионной модели Кокса. Анализ по всем пациентам показал, что статистически значимыми факторами, которые имели ассоциацию с общей выживаемостью, оказались: пол (у лиц мужского пола риск смерти выше в 1,54 раза) ($p = 0,008$), уровень ЛДГ (при увеличении ЛДГ более 2 ВГН риск увеличивался в 2,73 раза), число органов с метастазами (при увеличении на 1 орган риск увеличивался в 1,23 раза) ($p < 0,001$), а также проведение ИТ до либо после ТТ (при проведении ИТ как до, так и после ТТ риск смерти снижался) (Рисунок 5.20). Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с общей выживаемостью пациентов ($p > 0,05$).

Аналогично был проведен анализ общей выживаемости отдельно для пациентов в каждой из линий ТТ. Результаты однофакторного моделирования (Рисунок 5.21) выявили

следующие статистически значимые факторы: возраст, наличие метастазов в головном мозге (ГМ), проведение иммунотерапии, функциональный статус ECOG.

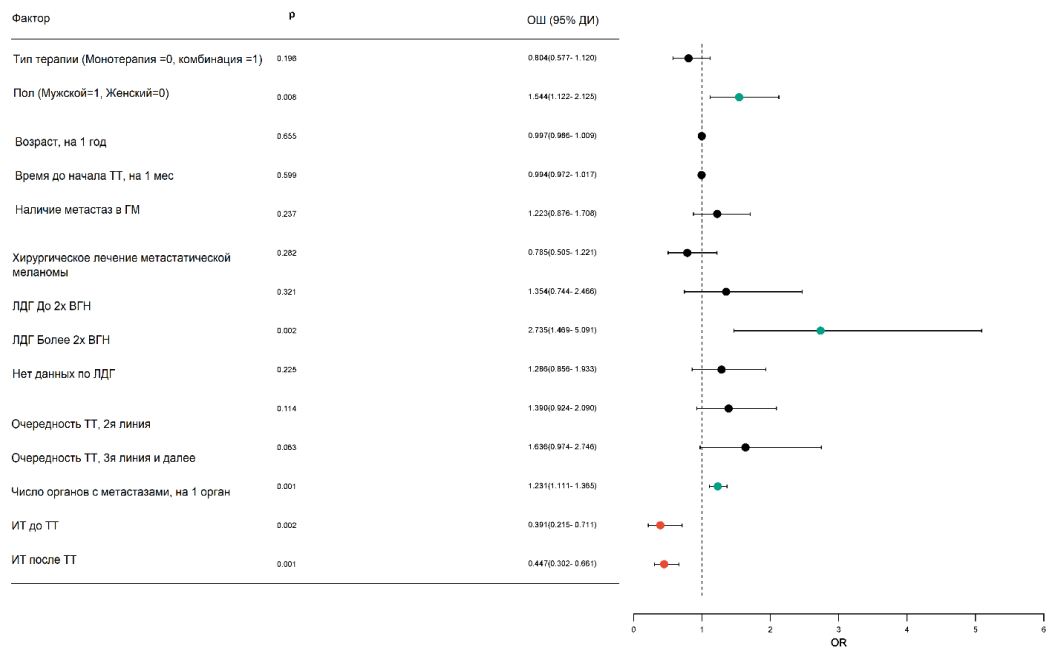


Рисунок 5.20 – Результаты построения многофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди всех пациентов (164 события)

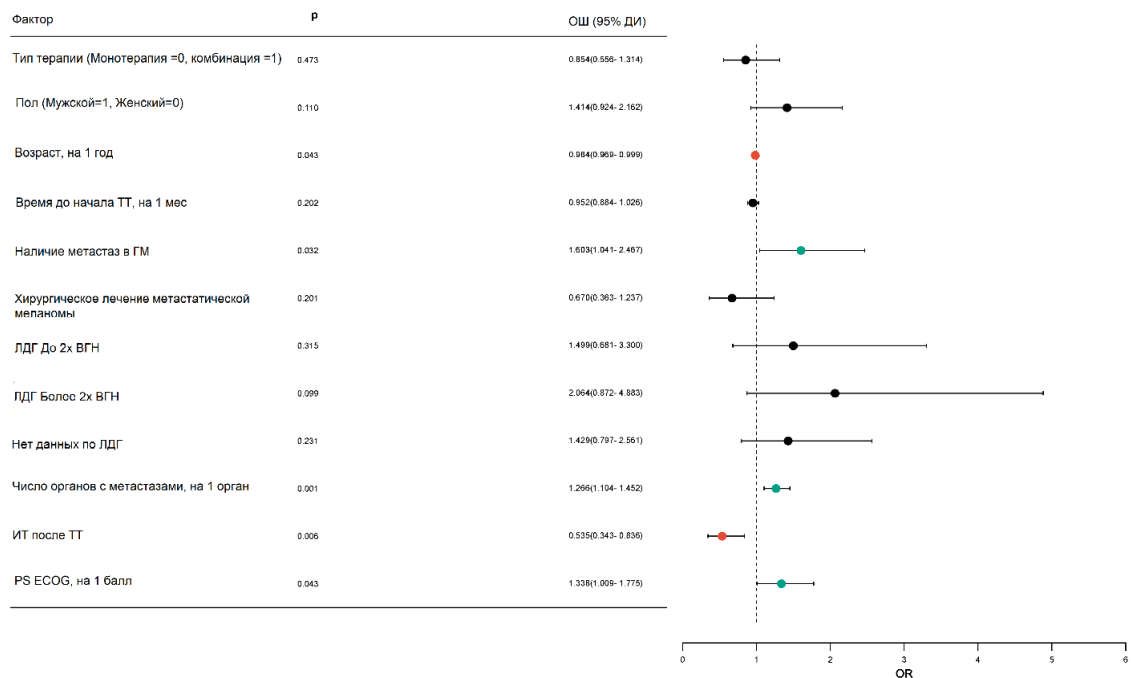


Рисунок 5.21 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди пациентов первой линии таргетной терапии (87 событий)

При многофакторном анализе среди пациентов первой линии (Рисунок 5.22) статистически значимыми факторами оказались: пол (у лиц мужского пола риск смерти выше в 1,41 раза) ($p=0,010$), наличие метастазов в ГМ увеличивало риск в 1,80 раз ($p=0,018$), и проведение ИТ после ТТ снижало риски смерти ($p=0,001$), Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с общей выживаемостью пациентов первой линии терапии ($p>0,05$).

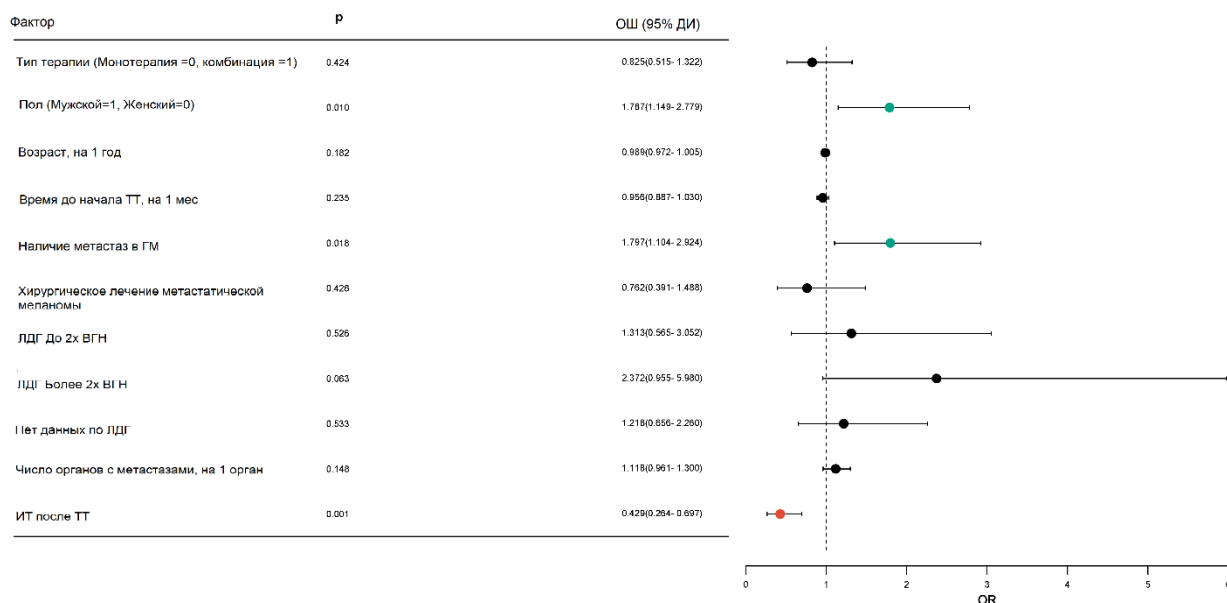


Рисунок 5.22 – Результаты построения многофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди пациентов первой линии таргетной терапии (87 событий)

Для пациентов второй линии ТТ однофакторный анализ (Рисунок 5.23) выявил следующие статистически значимые факторы: уровень ЛДГ, число органов с метастазами, проведение иммунотерапии. Среди статистически значимых факторов многофакторной модели (Рисунок 5.24) оказались наличие хирургического лечения метастатической меланомы, которое снижало риски в 2,46 раз ($p=0,044$), уровень ЛДГ более 2 ВГН увеличивал риск смерти в 7,70 раз ($p=0,012$), число органов с метастазами, при увеличении на 1 орган риск смерти увеличивался в 1,4 раза ($p=0,003$) и проведение ИТ после ТТ снижало риск в 5 раз ($p=0,009$). Однако ввиду малого размера выборки была получена высокая неопределенность в оценке величины эффекта для различных факторов модели. Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с общей выживаемостью пациентов ($p>0,05$).

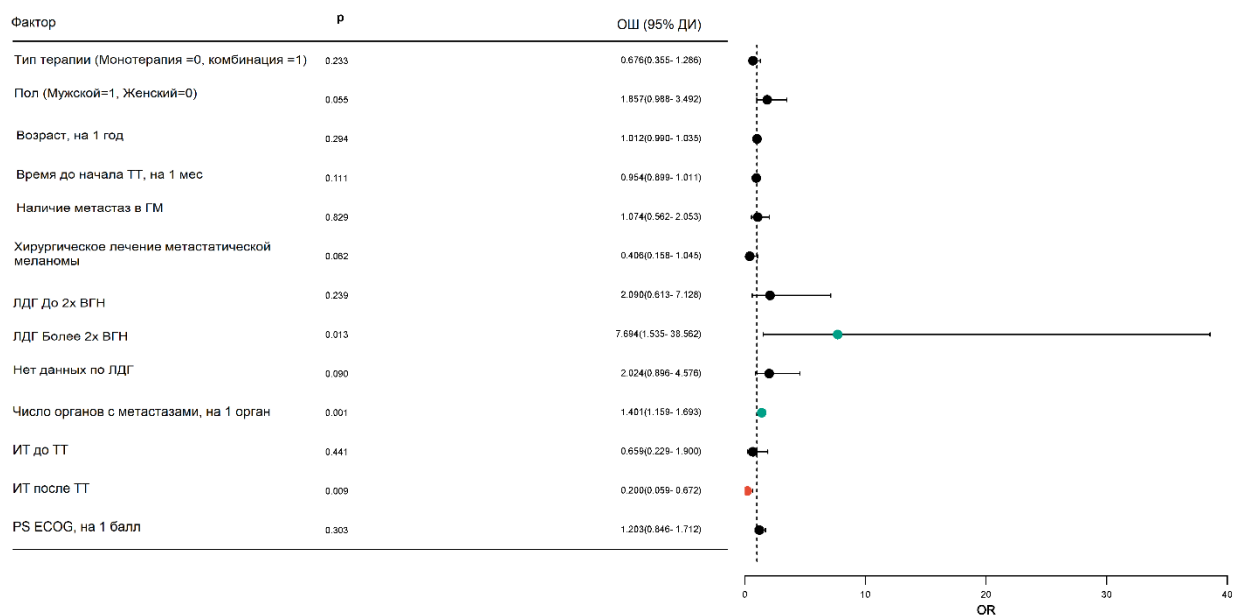


Рисунок 5.23 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди пациентов второй линии таргетной терапии (39 событий)

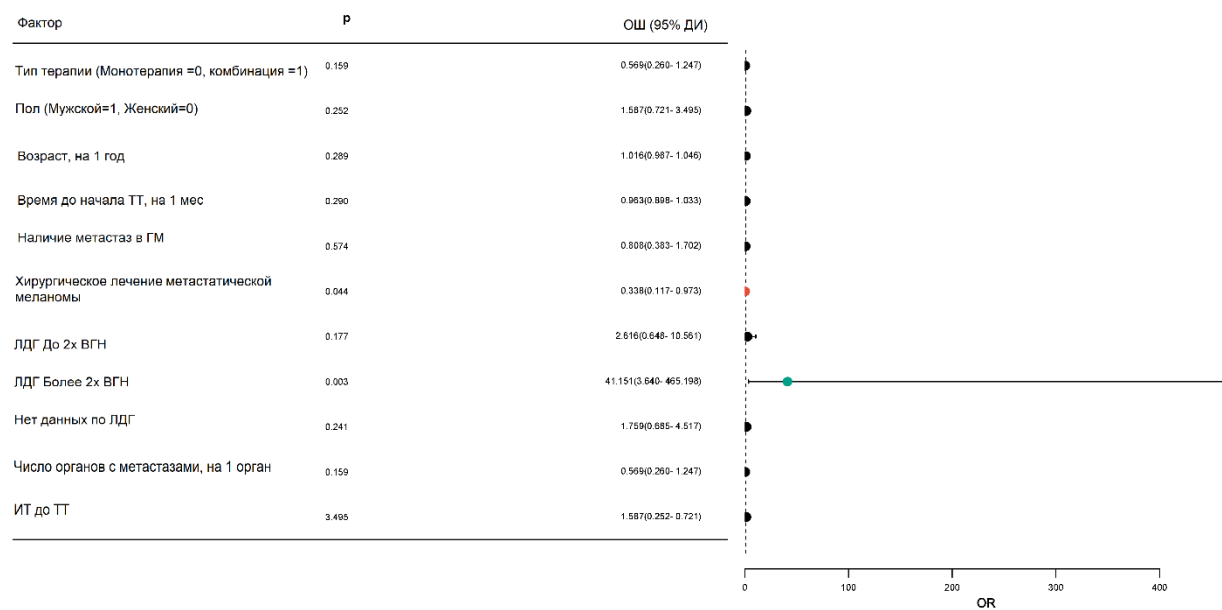


Рисунок 5.24 – Результаты построения многофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди пациентов второй линии таргетной терапии (39 событий)

При однофакторном анализе для пациентов третьей линии (Рисунок 5.25) статистически значимым фактором модели оказалось только проведение иммунотерапии. По всей видимости, это является следствием малой выборки в данной подгруппе пациентов.

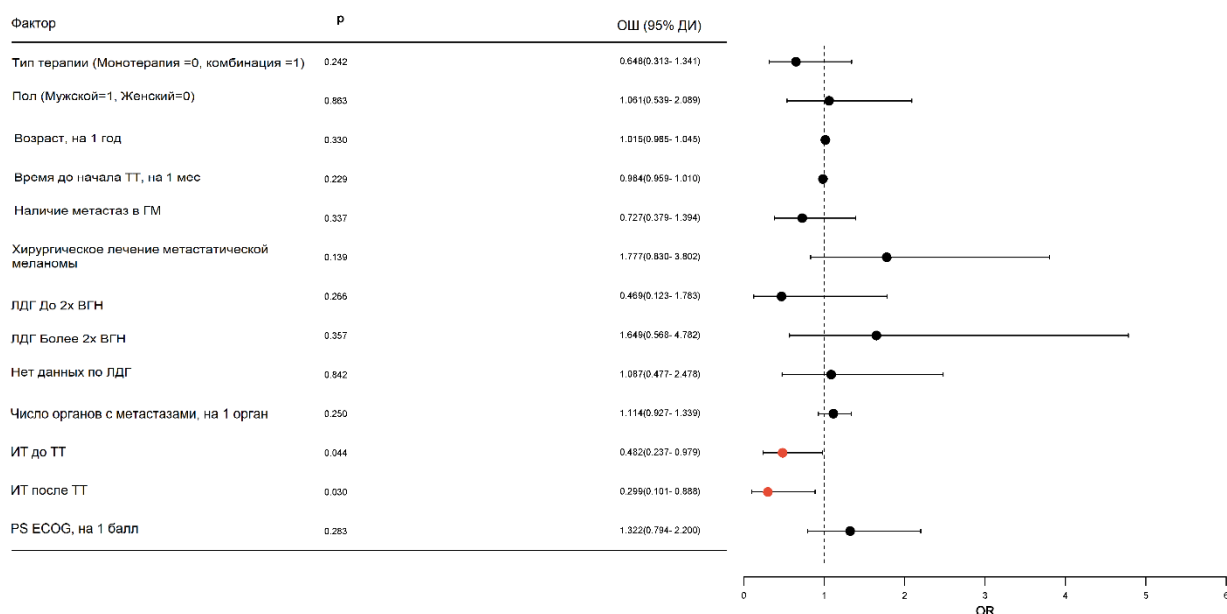


Рисунок 5.25 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди пациентов третьей линии таргетной терапии (38 событий)

При проведении многофакторного анализа для пациентов третьей линии, которым была назначена комбинированная терапия, среди изученных факторов не было выявлено тех, которые имели бы статистически значимую ассоциацию с общей выживаемостью.

Выживаемость без прогрессирования

Сходным образом был выполнен анализ данных ВБП: на первом этапе проводилось построение однофакторных регрессионных моделей, а на втором – многофакторных.

При однофакторном анализе среди всех включенных пациентов (Рисунок 5.26) статистически значимыми факторами оказались: тип терапии, пол, наличие метастазов в ГМ, очередность линии ТТ, число органов с метастазами и функциональный статус по шкале ECOG. Многофакторный анализ данных по ВБП среди всех пациентов показал (Рисунок 5.27), что статистически значимыми факторами оказались: пол (мужской пол повышал риск прогрессирования в 1,33 раза, $p=0,022$), число органов с метастазами (при увеличении на 1 орган риск прогрессирования повышался в 1,19 раз, $p < 0,001$).

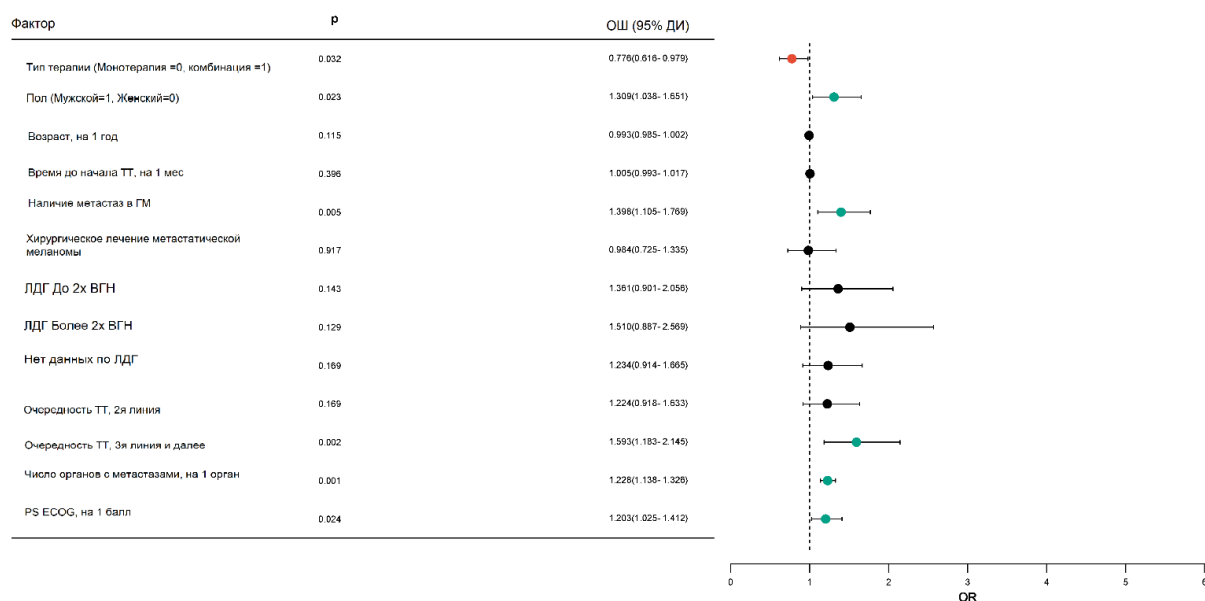


Рисунок 5.26 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по выживаемости без прогрессирования от даты начала ТТ среди всех пациентов (289 событий)

Были также выявлены статистически значимые отличия в зависимости от очередности линии ТТ ($p=0,006$). Так, риски для пациентов второй линии были примерно в 1,5 раза выше, чем у пациентов первой линии ТТ, а для пациентов 3-й линии и далее – в 1,7 раз выше, чем для пациентов первой линии ТТ.

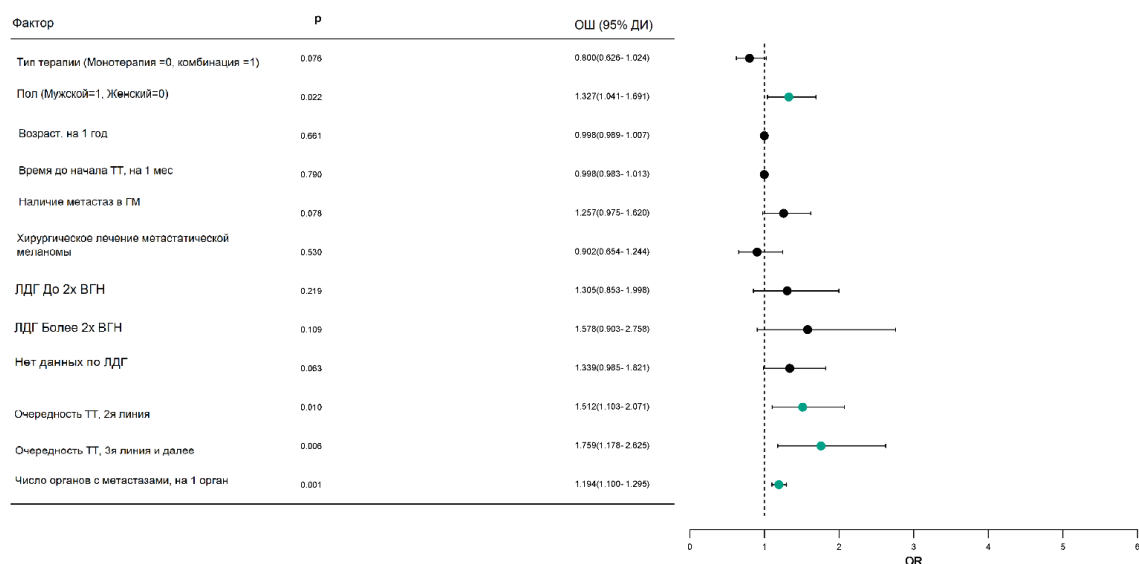


Рисунок 5.27 – Результаты построения многофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по выживаемости без прогрессирования от даты начала ТТ среди всех пациентов (289 событий)

Однофакторный анализ среди пациентов первой линии ТТ (Рисунок 5.28) выявил статистически значимую ассоциацию с ВВП для следующих факторов: пол, возраст, наличие метастазов в ГМ, число органов с метастазами.

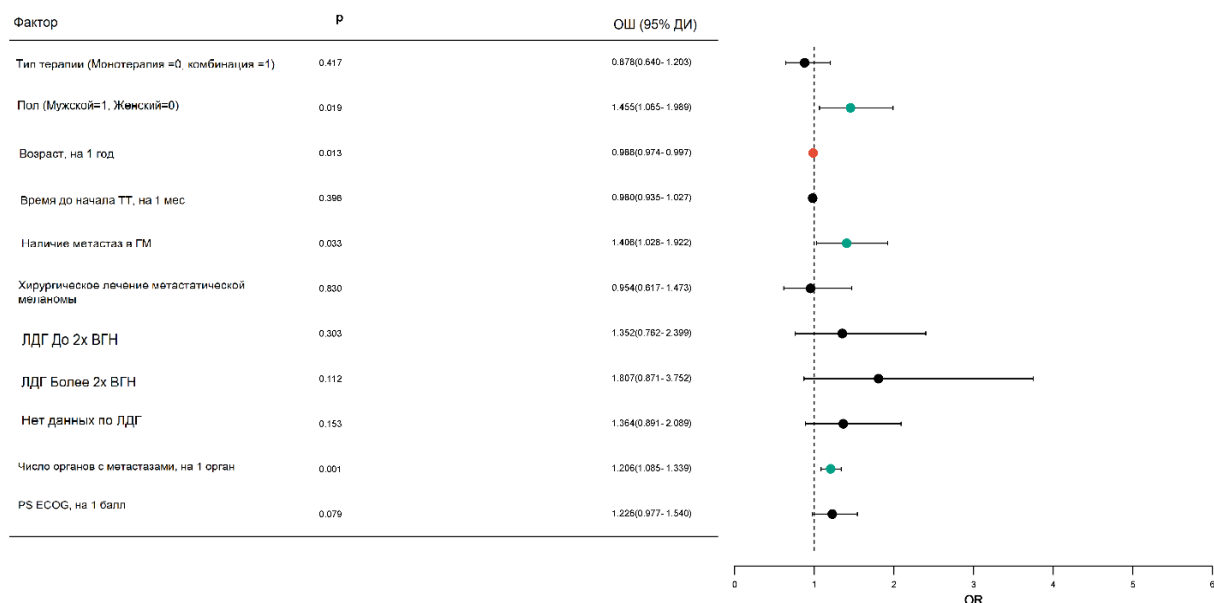


Рисунок 5.28 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по выживаемости без прогрессии от даты начала ТТ среди пациентов первой линии таргетной терапии (162 события)

При проведении многофакторного анализа среди пациентов первой линии (Рисунок 5.29) статистически значимыми факторами оказались: пол (мужской пол увеличивал риск прогрессирования в 1,45 раз, $p=0,023$), число органов с метастазами (при увеличении на 1 орган риск прогрессирования повышался в 1,18 раз, $p=0,004$). Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с выживаемостью пациентов без прогрессирования ($p>0,05$).

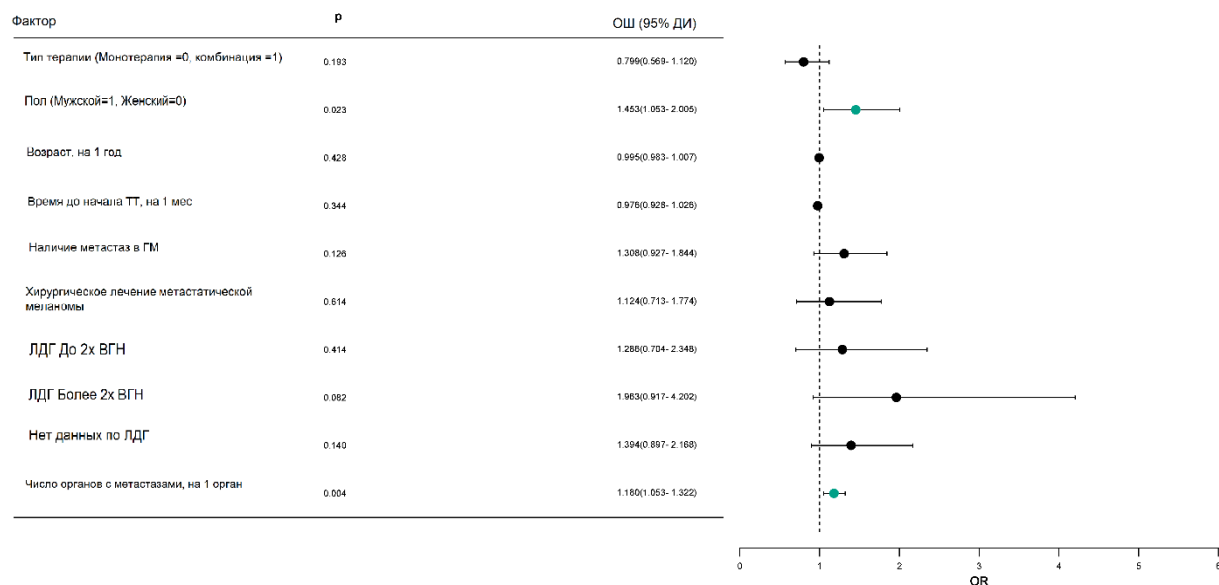


Рисунок 5.29 – Результаты построения многофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по выживаемости без прогрессии от даты начала ТТ среди пациентов первой линии таргетной терапии (162 события)

Для пациентов второй линии ТТ однофакторный анализ выявил в качестве статистически значимых факторы наличия метастазы в ГМ и число органов с метастазами (Рисунок 5.30).

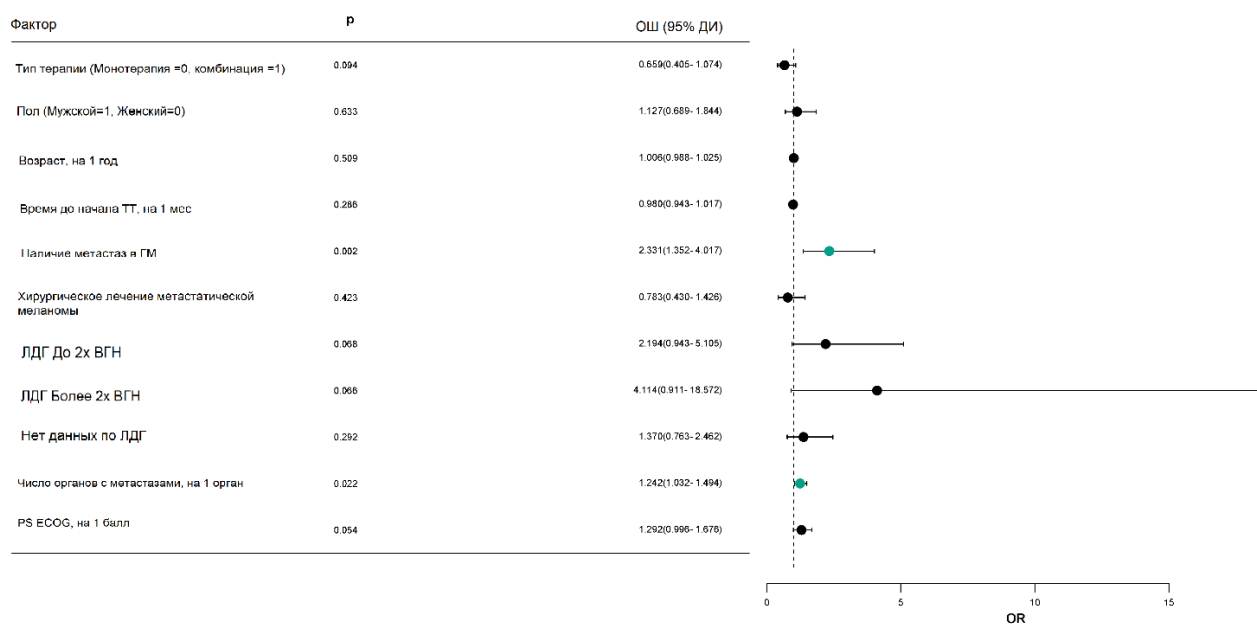


Рисунок 5.30 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по выживаемости без прогрессирования от даты начала ТТ среди пациентов второй линии таргетной терапии (66 событий)

Среди статистически значимых факторов в многофакторной модели были наличие метастазов в ГМ (увеличивали риск прогрессирования в 1,46 раз, $p=0,004$) и уровень ЛДГ более 2 ВГН (увеличивал риск прогрессирования в 7,75 раз, $p=0,033$). Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с выживаемостью пациентов без прогрессирования (Рисунок 5.31) ($p>0,05$).

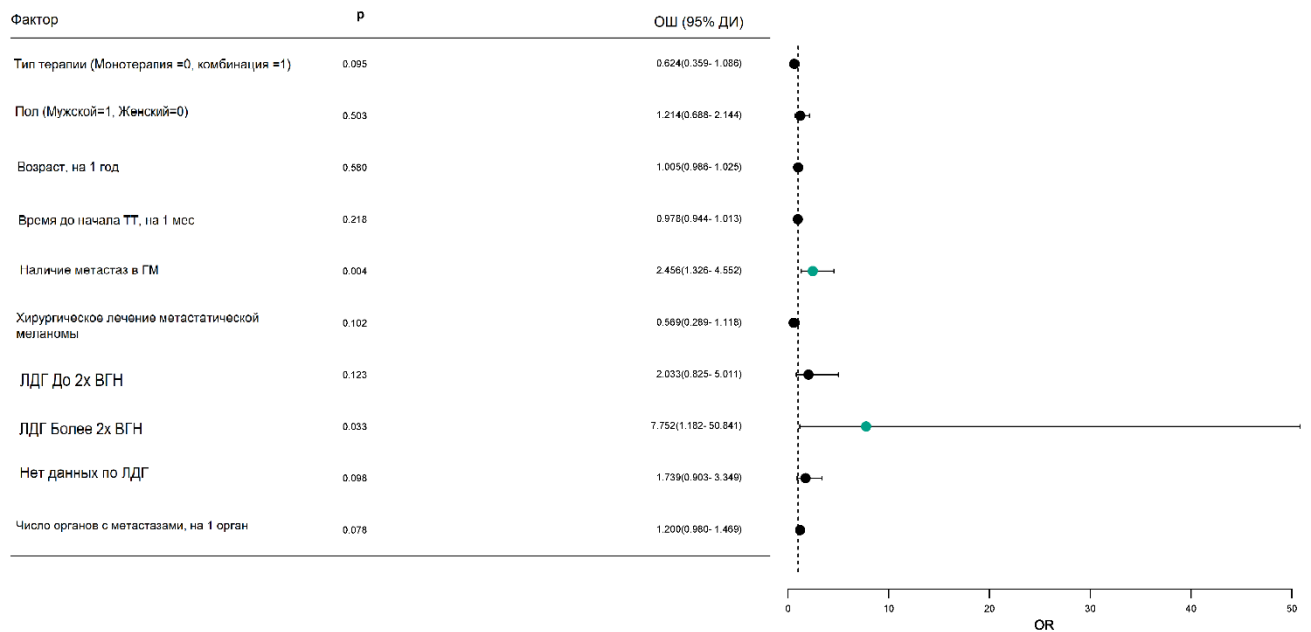


Рисунок 5.31 – Результаты построения многофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по выживаемости без прогрессирования от даты начала ТТ среди пациентов второй линии таргетной терапии (66 событий)

При однофакторном анализе для пациентов третьей линии ТТ отмечалась статистически значимая ассоциация ВБП с числом органов с метастазами (Рисунок 5.32) ($p=0,029$).

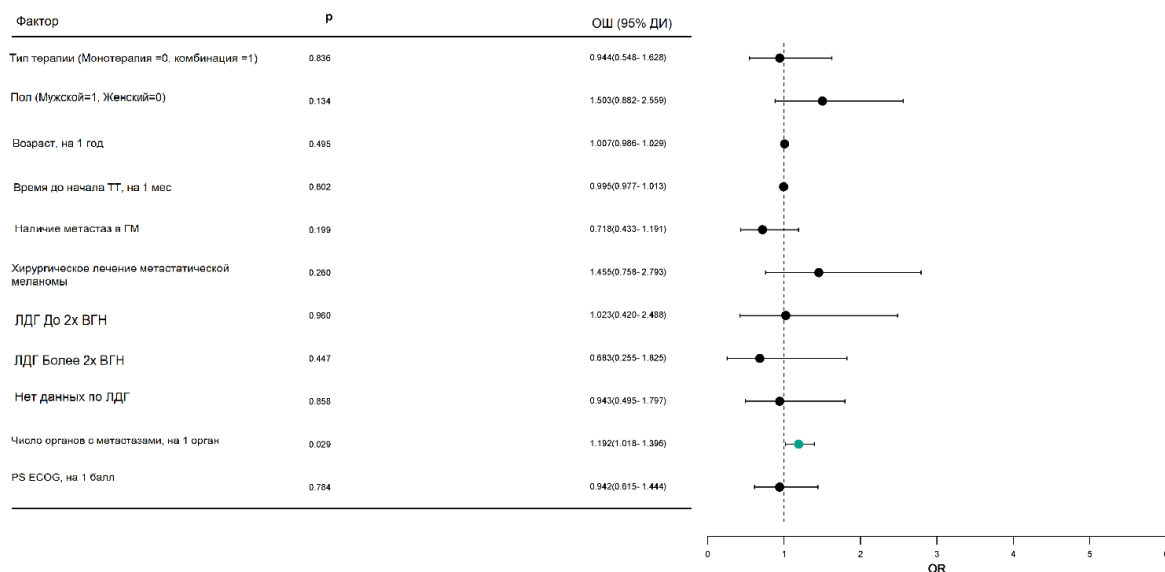


Рисунок 5.32 – Результаты построения однофакторных регрессионных моделей Кокса для данных по выживаемости без прогрессирования от даты начала ТТ среди пациентов третьей линии таргетной терапии (61 событие)

Многофакторный анализ показал, что для пациентов третьей линии статистически значимого влияния типа терапии не было выявлено ($p=1,000$). Среди статистически значимых факторов модели оказались число органов с метастазами: при увеличении на 1 орган увеличивали риск на 21,4% ($p=0,022$). Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с ВБП ($p > 0,05$).

5.1.5 Анализ параметров безопасности (переносимость терапии в рутинной практике)

В исследовании ADMIRE было зарегистрировано 418 эпизодов НЯ у 147 пациентов (38,4%). Число (доля) пациентов с наличием НЯ/СНЯ представлены ниже в виде таблиц по классу системы органов (SOC) и предпочтительному термину (PT) в соответствии со словарем MedDRA, а также по степени тяжести (Таблица 5.22). С учетом того, что классифицировать ниже по предпочтительному термину в соответствии со словарем MedDRA (как это правильно собирать для анализа в рамках исследований) займет достаточно большой объем места в данной работе и при этом не привнесет ничего нового, было принято решение – сократить таблицы до классификации по классу системы органов и проценту в зависимости от степени тяжести.

Новой информации по уже известным из регистрационных исследований нежелательным явлениям получено не было, поэтому этот раздел решено сократить до представления основной информации.

Таблица 5.22 – Нежелательные явления, зарегистрированные в анализируемый период, по степеням тяжести, классам систем органов и предпочтительным терминам (популяция безопасности)

Система	Пациентов, n (%)	
Общие расстройства / прочее	79/382 (20,6%)	
	Степень 1-2	61/382 (15,9%)
	Степень 3-4	17/382 (4,5%)
	Степень 5	1/382 (0,3%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	82/382 (21,4%)	
	Степень 1-2	59/382 (15,4%)
	Степень 3-4	23/382 (6,0%)
Отклонения, выявленные при лабораторных и инструментальных обследованиях	18/382 (4,7%)	
	Степень 1-2	6/382 (1,6%)
	Степень 3-4	12/382 (3,1%)
Нарушения работы органов ЖКТ	22/382 (5,7%)	
	Степень 1-2	Степень 1-2
	Степень 3	Степень 3
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	16/382 (4,2%)	
	Степень 1-2	12/382 (3,1%)
	Степень 3-4	4/382 (1,1%)
Расстройства нервной системы	12/382 (3,1%)	
	Степень 1-2	12/382 (3,1%)
Расстройства органов зрения	13/382 (3,4%)	
	Степень 1-2	13/382 (3,4%)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вкл. кисты и полипы)	6/382 (1,6%)	
	Степень 1	5/382 (1,3%)
	Степень 3	1/382 (0,3%)
Расстройства системы кроветворения или лимфатической системы	6/382 (1,6%)	
	Степень 1–2	5/382 (1,3%)
	Степень 3	1/382 (0,3%)
Расстройства гепатобилиарной системы	5/382 (1,3%)	
	Степень 1–2	3/382 (0,8%)
	Степень 3–4	2/382 (0,6%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	3/382 (0,8%)	
	Степень 2	2/382 (0,5%)
	Степень 3	1/382 (0,3%)
Расстройства сердечно-сосудистой системы	3/382 (0,8%)	
	Степень 1–2	2/382 (0,6%)
	Степень 3	1/382 (0,3%)
Сосудистые расстройства	4/382 (1,0%)	
	Степень 1	4/382 (1,0%)

Продолжение таблицы 5.22

Эндокринные нарушения	3/382 (0,8%)	
	Степень 1-2	3/382 (0,8%)
Нарушения органов слуха и равновесия	3/382 (0,8%)	
	Степень 1	1/382 (0,3%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	2/382 (0,6%)	
	Степень 1-2	2/382 (0,6%)

Примечания

1. Результаты представлены в форме: число субъектов, у которых зарегистрировано НЯ, процент от популяции безопасности.

2. Субъект включался в анализ с максимальной из наблюдавшихся у него степенью тяжести НЯ.

Самыми частыми НЯ были лихорадка (11,7%), слабость (7,6%), макуло-папулезная сыпь (10,4%). Среди всех зарегистрированных НЯ максимальная тяжесть степени 5 была выявлена у одного пациента (инсульт у пациента 10013КСС, приведший к смерти). У 9 пациентов (2,4%) максимальная тяжесть НЯ была степени 4, у 40 пациентов (10,4%) отмечалась максимальная тяжесть степени 3, у 47 пациентов (12,3%) – степени 2 и у 45 пациентов (11,8%) – степени 1.

Большая часть зарегистрированных НЯ завершилась выздоровлением пациентов (281 эпизод или 67,2%). Один эпизод НЯ завершился смертью пациента (инсульт у пациента 10013КСС, приведший к смерти), 8 эпизодов (1,9%) привели к необходимости госпитализации пациентов, и 9 эпизодов (2,2%) привели к стойкой или выраженной нетрудоспособности / инвалидизации.

5.1.6 Резюме

В результате этой работы продемонстрирована важность определения подтипа мутации в гене *BRAF* и подтверждены различия в выживаемости в зависимости от подтипа мутации в гене *BRAF*: медиана ОБ (11,1 мес.) и медиана ВБП (8,1 мес.) у пациентов с мутацией *BRAF* V600E, которые получали таргетную терапию, выше по сравнению с пациентами с другими подтипами мутаций *BRAF* V600 (7,4 мес. и 6,0 мес. соответственно). Пациенты, которые получали ТТ в первой линии, имели большую ОБ (12,7 мес.) и ВБП (8,7 мес.), чем те, кто получал ТТ в качестве второй и последующих линий терапии (2-я линия – 10,8 мес. и 8,2 мес. соответственно; 3-я линия – 9,2 мес. и 7,1 мес. соответственно). Медиана ОБ (12,7 мес.) и медиана ВБП (9,0 мес.) была выше у пациентов, получавших комбинированную терапию ИПК *BRAF* + МЕК по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ИПК *BRAF* (7,9 мес. и 7,3 мес. соответственно).

Еще одним важным аспектом этого исследования является демонстрация того, что общая выживаемость у пациентов, которым проводилась иммунотерапия анти-PD1 до таргетной терапии, была значительно выше, чем среди пациентов, которым иммунотерапия проводилась после ТТ (19,4 мес. против 8,4 мес., $p=0,0061$) или вообще не проводилась. Таргетная терапия демонстрирует высокую непосредственную эффективность вне зависимости от линии терапии. Что в комплексе с данными сетевого метаанализа демонстрирует нам, что в качестве терапии первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF* целесообразно отдавать предпочтение иммунотерапии.

Показана возможность повторного использования таргетной терапии после ранее зарегистрированного прогрессирования. Медиана ОВ среди пациентов, у которых был возврат к таргетной терапии, составила 13,2 мес., медиана ВБП составила 5,0 мес. Выживаемость среди пациентов с возвратом к ТТ была существенно выше. Медиана ОВ составила 47,1 месяцев для пациентов с возвратом к ТТ и 28,0 месяцев – для пациентов, у которых возврата к ТТ не было.

В рутинной клинической практике среди всех пациентов с мутацией в гене *BRAF*, получавших таргетную терапию, пол, уровень ЛДГ, число органов с метастазами были связаны с уменьшением ОВ, а проведение ИТ – с увеличением ОВ. В то время как пол (мужской) и число органов с метастазами (риск увеличивался с увеличением на 1 орган) были ассоциированы с уменьшением ВБП. Наиболее высокие показатели ОВ наблюдались среди пациентов с нормальным уровнем ЛДГ (24 мес.), тогда как наихудшая ОВ отмечалась у пациентов с уровнем ЛДГ более двух ВГН (7,2 мес.).

5.2 Многоцентровое проспективное исследование оценки эффективности и переносимости оригинального анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаба в рутинной практике в Российской Федерации (FORteca Real Practice Assessment, FORA)

5.2.1 Материалы и методы

В 2020 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский оригинальный ингибитор контрольной точки PD1 – пролголимаб, вошедший в клинические рекомендации по лечению пациентов с меланомой в 2020 году и в списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) в 2021 году. Регистрация пролголимаба была основана на результатах многоцентрового клинического исследования II фазы MIRACULUM, в рамках которого пациенты получали терапию пролголимабом в дозе 1 мг/кг каждые 2 недели (группа 1, $n=63$) или 3 мг/кг каждые 2 недели (группа 2, $n=63$). Отличие в строении молекулы пролголимаба от существующих ниволумаба и пембролизумаба,

малочисленность группы в регистрационном исследовании и отсутствие данных об эффективности и переносимости в рутинной клинической практике привели к необходимости проведения исследования по оценке эффективности и переносимости в рутинной практике в Российской Федерации.

Цели исследования

Оценить эффективность, переносимость и подходы к назначению нового препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике в Российской Федерации.

Основными задачами были:

- Описать 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; частота возникновения нежелательных явлений 3–5 степени тяжести; доля пациентов, у которых терапия пролголимабом была прекращена по причине развития нежелательных явлений.

- 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 или даты последнего наблюдения);

- общая выживаемость (время от даты начала терапии пролголимабом до смерти по любой причине);

- выживаемость без прогрессирования в первой линии назначения пролголимаба;

- общую выживаемость в первой линии назначения пролголимаба;

- частоту объективных ответов (доля пациентов с полным или частичным ответом на терапию пролголимабом) в соответствии с критериями RECIST/iRECIST.

- 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;

– анализ показателей выживаемости в зависимости от локализации, линии применения мутационного статуса опухоли и других характеристик.

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 были включены пациенты с неоперабельной или метастатической меланомой, которым в рутинной клинической практике была назначена терапия лекарственным препаратом пролголимаб. Лекарственный препарат пролголимаб зарегистрирован на территории Российской Федерации и использовался в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Решение врача о назначении пациенту пролголимаба принималось врачом в соответствии с локальными стандартами оказания медицинской помощи пациентам с неоперабельной или метастатической меланомой кожи независимо от намерения включить пациента в исследование.

В исследование включено 700 взрослых пациентов обоего пола с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой, которые получают терапию пролголимабом в Российской Федерации в период с октября 2020 по октябрь 2022 года. Длительность исследования для одного пациента составляет 3 года после подписания формы информированного согласия с даты первого введения препарата пролголимаб. 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 36 месяцев с начала терапии пролголимабом, прогрессирование заболевания или смерть пациента по любой причине, зарегистрированная в течение 36 месяцев после начала терапии пролголимабом.

Исследование одобрено на заседании Независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 09.10.2020, выписка № 16. Одобрение и процедуру проведения протокола получали в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Информированное согласие было получено от всех пациентов, участвовавших в исследовании. Критерии включения/исключения описаны в главе 1.

Источники данных

Источниками данных в настоящем исследовании являются медицинские карты, истории болезни, данные инструментальных и лабораторных обследований, а также иная медицинская документация, позволяющая в полном объеме проследить за течением болезни и собрать все

необходимые данные, указанные выше. После подписания информированного согласия информация собирается врачом.

Характеристика собранных данных

В ходе исследования собраны данные пациентов аналогично исследованию ADMIRE. Было принято решение не дублировать и не приводить их повторно. Из отличий: дополнительно собирались данные по другим биологическим характеристикам (кроме мутации в гене *BRAF*, дополнительно – *C-KIT*, *NRAS*; наличие экспрессии PDL1). Данный пункт несколько раз уточнялся у исследователей в течение всего периода исследования.

Размер выборки

Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза – частота развития осложнений 3–4 степени при применении пролголимаба в общей популяции пациентов составит 14%. Альтернативная гипотеза – частота развития осложнений 3–4 степени при применении пролголимаба в общей популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике составит 8%. Чтобы отвергнуть нулевую гипотезу при мощности исследования 90%, показателе альфа 0,05 и потерях данных 10% пациентов, необходимо включить в исследование 350 пациентов. Для оценки встречаемости редких нежелательных явлений когорты пациентов будет расширена до 700 пациентов. Этого же количества пациентов достаточно, чтобы подтвердить частоту объективных ответов при применении пролголимаба в реальной клинической практике на уровне 45% (при нулевой гипотезе в 36%).

Таким образом, в исследование включено 700 пациентов с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой, получающих терапию пролголимабом.

Характеристика объекта исследования

В период с октября 2020 по октябрь 2022 года в исследование было включено 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики на территории Российской Федерации, из которых при проведении мониторингового контроля в последующем были исключены из анализа 7 пациентов (пустые, дубли, что соответствовало номерам в исследовании – 8, 41, 94, 241, 271, 610, 658). Таким образом, в финальный анализ включены 693 пациента. Срез базы данных проводился 28.10.2023.

Средний возраст составил $62,9 \pm 12,7$ лет (медиана 62,00 [52,00; 69,00] года, от 18 до 94 лет), при этом более 50% – в возрасте старше 60 лет. По половому признаку пациенты распределились следующим образом: 54,4% (n=377) – женщины и 45,6% (n=316) – мужчины. (Таблица 5.23).

Таблица 5.23 – Характеристика пациентов, включенных в наблюдательное исследование

Параметр		Число случаев (n=693), абс. (%)
Пол	Женский	377 (54,4)
	Мужской	316 (46,6)
Локализация первичной опухоли	Меланома кожи	529 (76,3)
	Меланома без ВПО	99 (14,3)
	Увеальная меланома	32 (4,6)
Локализация первичной опухоли	Меланома слизистых	33 (4,8)
	Увеальная меланома	32 (4,6)
Общее состояние по шкале ECOG	0	277/691 (40,1)
	1	374/691 (54,1)
	2	40/691 (5,8)
	3	0
	4	0
	нет данных	2/693 (0,3)
Уровень ЛДГ	Норма	306/469 (65,2)
	До 2 ВГН	130/469 (27,7)
	Более 2 ВГН	33/469 (7,1)
	Нет данных	224/693 (32,3)
Регионарные метастазы	Нет	225 (32,5)
	Есть	394 (56,9)
	Нет данных	74 (10,7)
Метастатическое поражение печени	Нет	423 (61,0)
	Есть	129 (18,6)
	Нет данных	141 (20,3)
Метастазы в ЦНС	Нет	475 (68,5)
	Есть	77 (11,1)
	нет данных	141 (20,3)
Количество метастазов в ЦНС	1	32 (5,8)
	2-5	25 (4,5)
	6-10	4 (0,7)
	более 10	14 (2,5)
	Не отмечено количество	2
Наличие сопутствующих заболеваний	Есть	241 (34,8)
	Аутоиммунные заболевания	35/693 (5,1)
	Заболевания мочеполовых путей	12/693 (1,7)
	Сердечно-сосудистые заболевания	172/693 (24,8)
	Заболевания органов дыхания	26/693 (3,8)
	Заболевания ЖКТ	10/693 (1,4)
	Сахарный диабет	40/693 (5,8)
	Вирус иммунодефицита человека	4/693 (0,6)
	Нет	452 (65,2)
Иммунотерапия до терапии пролголимабом	Есть	124/226 (54,9)
	Нет	102/226 (45,1)

Таргетная терапия до терапии пролголимабом	Есть	61/226 (27)
	Нет	165/226 (73)
Мутация в гене <i>BRAF</i>	Нет	389 (56,1)
	Есть	210 (30,3)
	Нет данных	94 (13,6)
Мутация в гене <i>KIT</i>	Нет	118 (17)
	Есть	3 (0,4)
	Нет данных	572 (82,5)
Мутация в гене <i>NRAS</i>	Нет	53 (7,6)
	Есть	12 (1,7)
	Нет данных	628 (90,6)

Пациенты с меланомой кожи (n=529) и меланомой без выявленного первичного очага (n=99) составили 90,6% (n=628), на долю пациентов с меланомой слизистой локализации пришлось 4,8% (n=33) и увеальной меланомой – 4,6% (n=32). Важный прогностический фактор – уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови был определен более чем у половины пациентов 67,8% (n=469) и не был определен у 32,2% пациентов, что характеризует популяцию пациентов реальной практики. Пациенты получали пролголимаб как в рамках первой линии терапии – 65,9% (n=457), так и во вторую и последующие – 34,1% (n=236). До терапии пролголимабом 124 пациента ранее получали иммунотерапию ИКТИ и 61 пациент ранее получал таргетную терапию. Терапия пролголимабом у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой проводилась в различные линии терапии, более подробно представлено в таблице 5.24. Сопутствующие заболевания (вносились только значимых по мнению врача заболевания) были зарегистрированы более чем у трети пациентов (34,8%) и у части пациентов было несколько сопутствующих заболеваний.

Таблица 5.24 – Распределение пациентов в зависимости от линии назначения пролголимаба

Линия терапии пролголимабом	Количество пациентов, n	Количество пациентов, %
Первая	457	65,9%
Вторая	169	24,4%
Третья и последующие	67	9,8%

Как видно из представленной таблицы, пролголимаб пациенты с метастатической и/или неоперабельной меланомой получали в большинстве случаев в качестве первой (n=457, 65,9%)

линии терапии, что соответствует действующим клиническим рекомендациям. В качестве терапии второй и последующих линий 236 пациентов получали пролголимаб. Интересно отметить, что до терапии пролголимабом терапию ИКТИ получили 124 пациента и таргетную терапию – 61 пациент. Таким образом, 185 (78,4%) пациентов из 236 до начала терапии пролголимабом получали современную лекарственную терапию (ИКТИ и таргетную терапию), в то время как 51 (21,6%) пациент получил другие варианты лекарственной терапии – химиотерапию или терапию интерфероном.

После терапии пролголимабом 219 пациентов (31,6%) получали другую терапию, подробное распределение представлено в таблице 5.25.

Таблица 5.25 – Терапия, которая проводилась после терапии пролголимабом

Вид терапии	Количество пациентов (n=219), n	Количество пациентов, %
Химиотерапия	90	41,1%
Анти-PD1	35	16,0%
Ипилимумаб + ниволумаб	27	12,3%
Пембролизумаб + леватиниб	5	2,3%
Ипилимумаб	5	2,3%
ИПК BRAF + MEK	52	23,7%
Другое	5	2,3%

Терапия пролголимабом у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой различных локализаций также проводилась в различные линии терапии и более подробно представлена в таблице 5.26.

Таблица 5.26 – Распределение пациентов в зависимости от линии назначения пролголимаба и локализации опухоли

Локализация	Линия терапии	Число, N
Меланома без ВПО	1-я	65 (65,7%)
	2-я и последующие	34 (34,3%)
	Нет данных	0
Меланома кожи	1-я	348 (65,8%)
	2-я и последующие	181 (34,2%)
	Нет данных	0
Меланома слизистых	1-я	15 (71,4%)
	2-я и последующие	6 (28,6%)
	Нет данных	0
Увеальная меланома	1-я	25 (80,6%)
	2-я и последующие	6 (19,4%)
	Нет данных	0
Меланома конъюнктивы	1-я	9 (69,2%)
	2-я и последующие	4 (30,8%)
	Нет данных	0

Более подробно все схемы лекарственной терапии, используемые при метастатической меланоме, с дозами представлены в сводной таблице в конце этого раздела (Таблица 5.27).

Таблица 5.27 – Таблица основных схем лекарственной терапии при метастатической меланоме с указанием доз препаратов и режима применения

Название схемы	Схема	Режим применения
В + К	Вемурафениб 960 мг х 2 раза в сутки внутрь с 1 по 28 день + Кобиметиниб 60 мг 1 раз в сутки внутрь с 1 по 21 день цикла, 7 дней перерыв	Каждые 28 дней
Д + Т	Дабрафениб 150 мг х 2 раза в сутки внутрь + Траметиниб 2 мг 1 раз в сутки внутрь	Длительно непрерывно
Вемурафениб	960 мг х 2 раза в сутки внутрь	Длительно непрерывно
Название схемы	Схема	Режим применения
Дабрафениб	150 мг х 2 раза в сутки внутрь	Длительно непрерывно
Ниволумаб	3 мг/кг в/в капельно в день 1	Каждые 14 дней
	240 мг в/в капельно в день 1	Каждые 14 дней
	480 мг в/в капельно в день 1	Каждые 28 дней
Пембролизумаб	200 мг в/в капельно в день 1	Каждые 21 день
	400 мг в/в капельно в день 1	Каждые 28 дней
Ипилимумаб	3 мг/кг в/в капельно в день 1	Каждые 21 день
Ипи + Ниво	Ипилимумаб 3мг/кг в/в капельно в день 1 и Ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно в день 1	Каждые 21 день, всего 4 введения
Пембро + Ленва	Пембролизумаб 200 мг в/в капельно в день 1 и ленватиниб 20 мг внутрь длительно непрерывно	Каждые 21 день
Пролголимаб	1 мг/кг в/в капельно в день 1	Каждые 14 дней
DTIC	Дакарбазин 1000 мг/м ² в/в капельно в день 1	Каждые 21 день
CarboTax	Паклитаксел 175 мг/м ² в/в капельно в день 1 Карбоплатин AUC 5 в/в капельно в день 1	Каждые 21 день
Атезо + Вем + Коби	Вводный период с 1 по 21 день: Вемурафениб 960 мг 2 раза в сутки внутрь с 1 по 21 день Кобиметиниб 60 мг 1 раз в сутки внутрь с 1 по 21 день Далее с 22 по 28 день: Вемурафениб 720 мг 2 раза в сутки внутрь С 29-го дня: Атезолизумаб 840 мг в/в капельно в день 1 <i>или</i> Атезолизумаб 1200 мг в/в капельно в день 1 <i>или</i> Атезолизумаб 1680 мг в/в капельно в день 1 Вемурафениб 720 мг 2 раза в сутки внутрь Кобиметиниб 60 мг в сутки внутрь с 1 по 21 дни, 7 дней перерыв	Каждые 14 дней Каждые 21 день Каждые 28 дней Цикл каждые 28 дней

Методы статистического анализа

При проведении статистического анализа было изучено три популяции пациентов:

- Все пациенты, включенные в исследование (FAS, full analysis set) – полная анализируемая совокупность, включенных в исследование пациентов. Эта популяция была 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) – все пациенты, получившие лечение пролголимабом и имеющие данные по оценке эффективности хотя бы в двух точках – дополнительная популяция пациентов для оценки эффективности терапии. Эта популяция была использована для описания конечных точек эффективности;
- В анализ параметров безопасности (частота возникновения НЯ) включены все пациенты, получившие как минимум одну дозу любого лекарственного препарата – ИТТ (Intention-to-treat population) – «популяция в соответствии с назначенным лечением».

Описательная статистика была 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.

Основным критерием оценки эффективности терапии считается частота объективных ответов (ЧОО), которая рассчитывается как доля пациентов с полным или частичным эффектом от общего числа пациентов (оценку проводят в соответствии с локальной практикой, принятой в учреждении, преимущественно RECIST 1.1).

Вторичные критерии оценки эффективности: выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость будут анализироваться с использованием метода Каплана-Мейера с указанием медианы выживаемости. Выживаемость без прогрессирования считается от даты начала терапии, при этом наступление события фиксируется в двух случаях: при прогрессировании заболевания или при наступлении летального исхода. Ситуации, когда у пациента не будет зарегистрировано прогрессирование или летальный исход на момент даты последнего наблюдения, будут рассмотрены как цензурированные события.

Общая выживаемость считается от даты начала первой линии терапии. План статистического анализа предполагает оценку влияния факторов (пол, возраст, уровень ЛДГ, общее состояние по шкале ECOG, локализация первичной опухоли, статус гена *BRAF* и т. д.) на выживаемость без прогрессирования и на общую выживаемость с использованием

регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (ОР с 95% ДИ); на факт достижения объективного ответа – логистической регрессионной модели.

Достоверность различия выживаемости в группах пациентов будет оценена с использованием критериев хи-квадрат Пирсона, лог-рангового теста и критерия Кокса. Выше была представлена таблица основных режимов лекарственной терапии, которые используются при лечении пациентов с меланомой и были применены в рамках исследований в данной работе.

5.2.2 Эффективность и переносимость иммунотерапии анти-PD1 в рутинной практике

Анализ эффективности терапии пролголимабом в популяциях ITT и PP

В анализ эффективности популяции ITT вошли 693 пациента; в анализ эффективности популяции *Per Protocol* вошли 559 пациентов. Медиана времени до наступления ответа – 14 недель. Частота объективного ответа для популяции PP составила 42% (n=235). Прогрессирование болезни было зарегистрировано у 26,7% (n=149) пациентов; стабилизация – у 31,3% (n=175) пациентов. Таким образом, при проведении терапии пролголимабом в реальной клинической практике удавалось достичь контроля над заболеванием у 73,3% пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой вне зависимости от линии терапии и подтипа меланомы. Более подробно результаты представлены в таблице 5.28.

Таблица 5.28 – Анализ эффективности терапии пролголимабом в популяциях ITT и PP

Результат оценки	Количество пациентов, n	%
<i>Популяция ITT</i>		
Полный ответ	66	9,5
Частичный ответ	169	24,4
Стабилизация	175	25,3
Прогрессирование	149	21,5
Нет данных	134	21,5
<i>Популяция PP</i>		
Полный ответ	66	11,8
Частичный ответ	169	30,2
Стабилизация	175	31,3
Прогрессирование	149	26,7

Показана высокая эффективность терапии пролголимабом в качестве терапии первой линии с частотой объективного ответа 43,2%. Объективный ответ в зависимости от линии терапии и предшествующей терапии (таргетной или иммунотерапии) представлен в таблице 5.29.

Таблица 5.29 – Анализ эффективности терапии пролголимабом в зависимости от линии терапии и предшествующей терапии

		Объективный ответ		Стабилизация		Прогрессирование	
		N	%	N	%	N	%
Линия терапии пролголимабом	1-я	159	43,2%	105	28,5%	104	28,3%
	2-я	59	42,4%	53	38,1%	27	19,4%
	3-я	11	50,0%	8	36,4%	3	13,6%
	4-я и последующие	6	20%	9	30%	15	50%
Иммунотерапия до терапии пролголимабом	Нет	30	36,6%	28	34,1%	24	29,3%
	Да	42	41,6%	39	38,6%	20	19,8%
	Пролголимаб в 1-й линии	159	43,2%	105	28,5%	104	28,3%
ТТ до терапии пролголимабом	Нет	56	41,5%	49	36,3%	30	22,2%
	Да	16	33,3%	18	37,5%	14	29,2%
	Пролголимаб в 1-й линии	159	43,2%	105	28,5%	104	28,3%

При проведении терапии пролголимабом в качестве терапии четвертой линии чаще регистрировалось прогрессирование процесса (50%), чем среди пациентов 1-й линии терапии (28,3%, $p < 0,05$). При проведении таргетной терапии (ТТ) до терапии пролголимабом частота объективного ответа численно ниже – 33,3%, чем при проведении первой линии терапии пролголимабом (43,2%, $p = 0,192$). Анализ эффективности терапии и наличия сопутствующей патологии представлен в таблице 5.30.

Таблица 5.30 – Анализ эффективности терапии пролголимабом в зависимости от локализации опухоли и наличия сопутствующей патологии

Локализация		Объективный ответ		Стабилизация		Прогрессирование	
		N	%	N	%	n	%
Локализация первичной опухоли	Меланома кожи	187	43,2%	139	32,1%	107	24,7%
	Меланома без ВПО	35	44,9%	23	29,5%	20	25,6%
	Меланома слизистых	9	40,9%	4	18,2%	9	40,9%
	Увеальная меланома	4	15,4%	9	34,6%	13	50,0%
Уточненная локализация	Нет данных	13	46,4%	7	25,0%	8	28,6%
	Верхние конечности	33	56,9%	17	29,3%	8	13,8%
Уточненная локализация	Голова и шея	23	40,4%	22	38,6%	12	21,1%
	Вульва/вагина/шейка матки	2	40,0%	0	0,0%	3	60,0%
	Нижние конечности	32	34,0%	30	31,9%	32	34,0%
	Туловище	85	43,4%	64	32,7%	47	24,0%
	Без ВПО	35	44,9%	23	29,5%	20	25,6%
	Нос и пазухи носа	2	33,3%	2	33,3%	2	33,3%
	Кишка	1	20,0%	1	20,0%	3	60,0%

Сопутствующая патология	Хориоидея	4	15,4%	9	34,6%	13	50,0%
	Конъюнктура	5	83,3%	0	0,0%	1	16,7%
	Есть	79	39,1%	68	33,7%	55	27,2%
	Нет	156	43,7%	107	30,0%	94	26,3%
	Есть	79	39,1%	68	33,7%	55	27,2%

Прогрессирование регистрировалось чаще у пациентов с увеальной меланомой ($n=13$, 50%), чем у пациентов с меланомой без ВПО (25,6%, $p=0,004$), и чем у пациентов с меланомой кожи (24,7%, $p=0,001$).

Данные по выживаемости без прогрессирования при применении пролголимаба

При медиане наблюдения 12 мес. (0–36) медиана ВБП для всех пациентов (ITT популяция) вне зависимости от линии терапии составила 8 мес. (95% ДИ: 6,537–9,463) (Рисунок 5.33), 6-месячная ВБП – 55%, 12-месячная ВБП – 41%.

Медианы ВБП в зависимости от линии терапии пролголимабом составили: 8 мес. (95% ДИ: 6,002–9,998) для первой линии терапии, 10 мес. (95% ДИ: 6,604–13,396) для второй линии и 7 мес. (95% ДИ: 4,782–9,218) для третьей и последующих линий терапии. Значимых различий получено не было, Log-rank $p=0,486$.

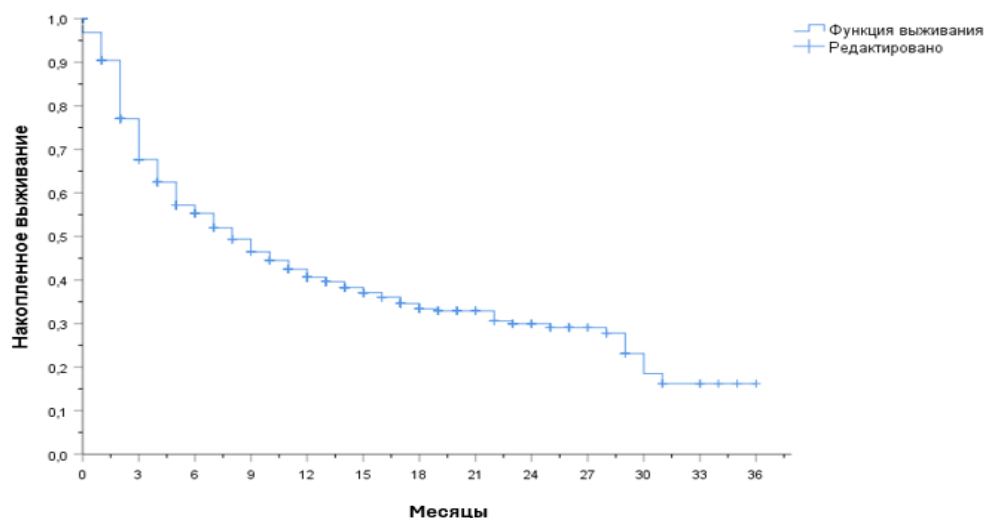


Рисунок 5.33 – Выживаемость без прогрессирования для всех включенных пациентов вне зависимости от линии терапии

Стоит обратить внимание, что чуть большая медиана ВБП во второй линии терапии может быть обусловлена включением пациентов, ранее получавших иммунотерапию (ипилимумаб + ниволумаб или ниволумаб/пембролизумаб) и переведенных на терапию пролголимабом во второй линии с псевдопрогрессированием (Рисунок 5.34).

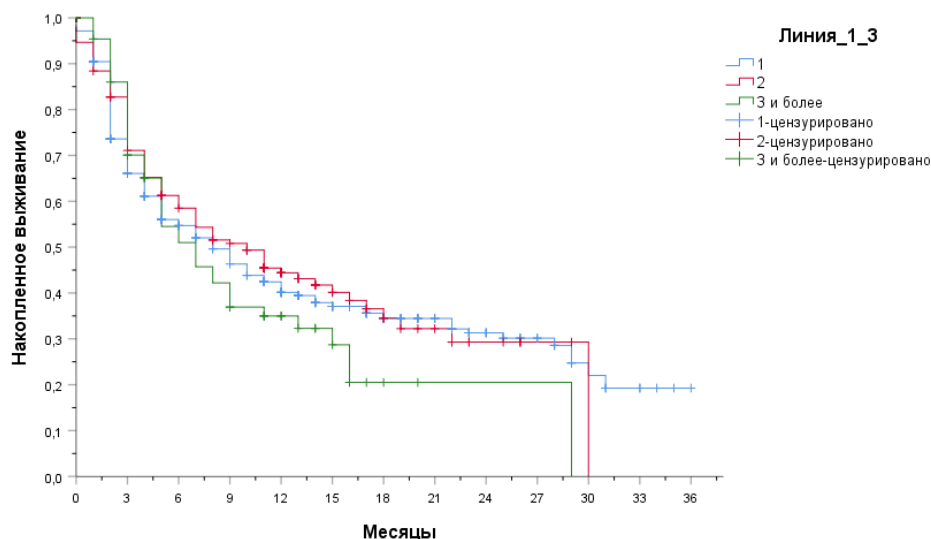


Рисунок 5.34 – Выживаемость без прогрессирования для всех включенных пациентов в зависимости от линии терапии ($p=0,486$)

При оценке ВБП у пациентов в зависимости от предшествующей иммунотерапии медиана получавших иммунотерапию до пролголимаба составила 11 мес. (95% ДИ: 5,277–16,723) и была достоверно выше, чем у пациентов, получавших другую терапию – 6 мес. (95% ДИ: 3,267–8,733) и у пациентов, не имеющих предшествующей терапии – 8 мес. (95% ДИ: 6,002–9,998), Log-rank $p=0,058$, Breslow $p=0,036$ (Рисунок 5.35).

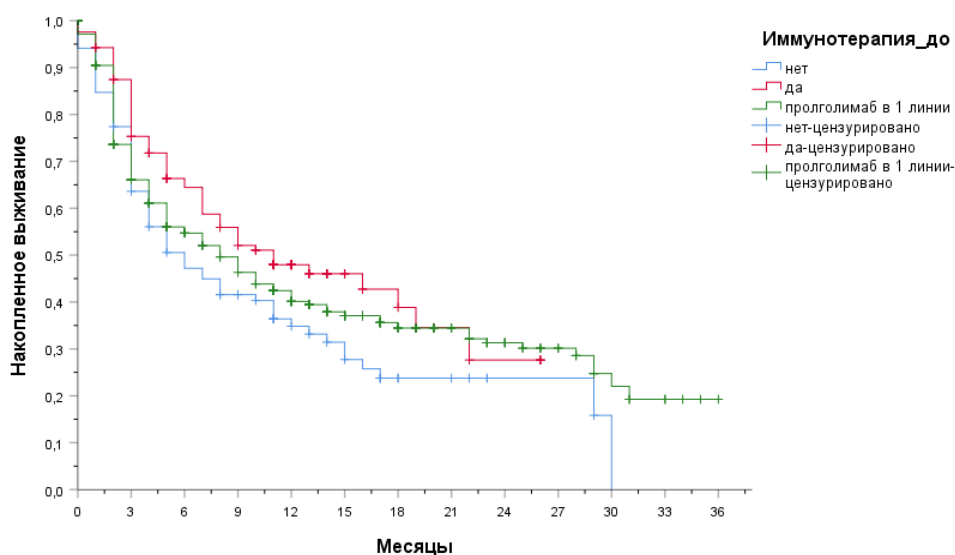


Рисунок 5.35 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от предшествующей иммунотерапии ($p=0,058$)

Медианы ВБП у пациентов в зависимости от предшествующей таргетной терапии составили для получавших таргетную терапию до пролголимаба 6 мес. (95% ДИ: 0,962–11,038), для пациентов, получавших другую терапию – 9 мес. (95% ДИ: 6,448–11,552) и у пациентов, не имеющих предшествующей терапии – 8 мес. (95% ДИ: 6,002–9,998), различий получено не было, Log-rank $p=0,486$ (Рисунок 5.36). Хотя и обращает на себя внимание нумерически более короткая медиана ВБП у пациентов, получавших таргетную терапию до иммунотерапии пролголимабом.

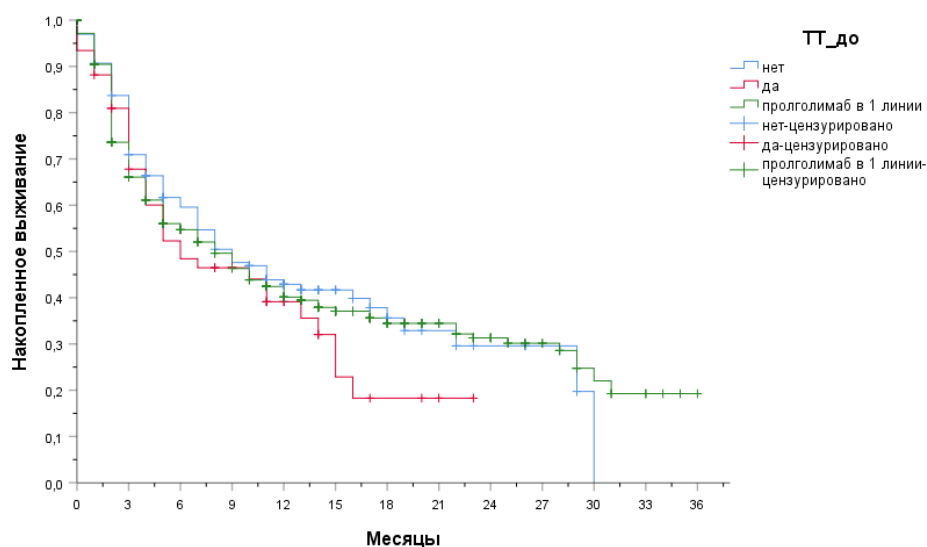


Рисунок 5.36 – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от предшествующей таргетной терапии ($p=0,486$)

Данные по общей выживаемости при применении анти-PD1 ингибитора пролголимаба

При медиане наблюдения 12 мес. (0–36) медиана ОВ не была достигнута, 6-мес. ОВ – 82%, 12-мес. ОВ – 69% (Рисунок 5.37).

Медиана ОВ для 1-й линии терапии не была достигнута, медиана ОВ для 2-й линии составила 30 мес. (95% ДИ: 16,07–43,993) и 22 мес. (95% ДИ: 14,264–29,736) для 3-й и последующих линий терапии значимых различий получено не было, Log-rank $p=0,736$ (Рисунок 5.38).

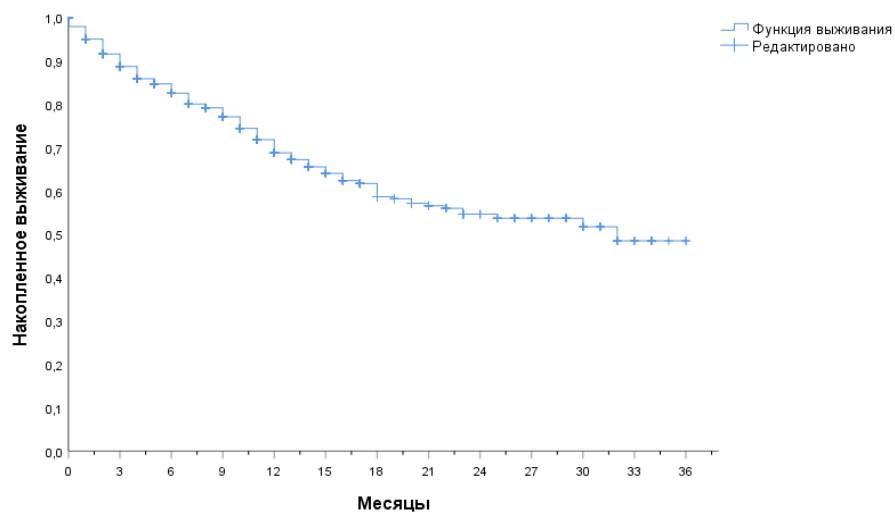


Рисунок 5.37 – Общая выживаемость для всех включенных пациентов вне зависимости от линии терапии

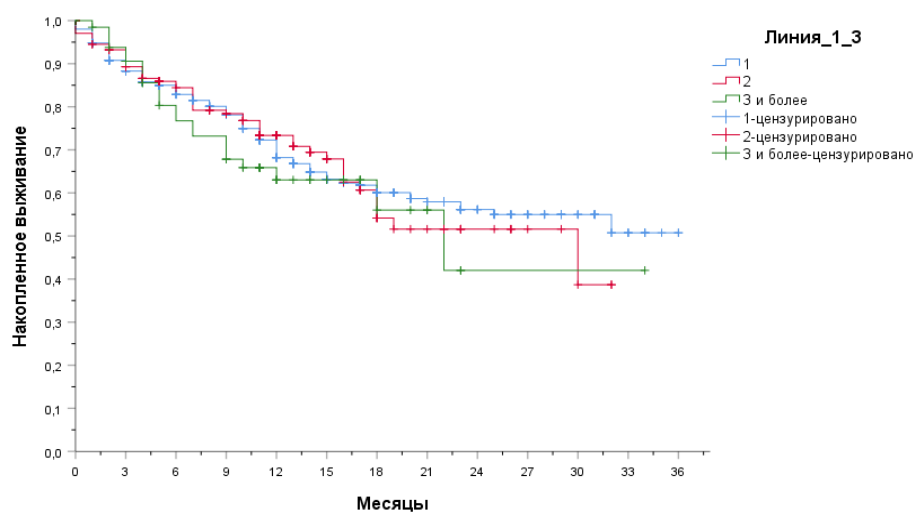


Рисунок 5.38 – Общая выживаемость для всех включенных пациентов в зависимости от линии терапии ($p=0,736$)

Медиана ОВ у пациентов в зависимости от предшествующей терапии (иммунотерапии или другой) была достигнута только у пациентов, получавших другую терапию, и составила 18 мес. (95% ДИ: 11,263–24,737), Log-rank $p=0,044$ (Рисунок 5.39).

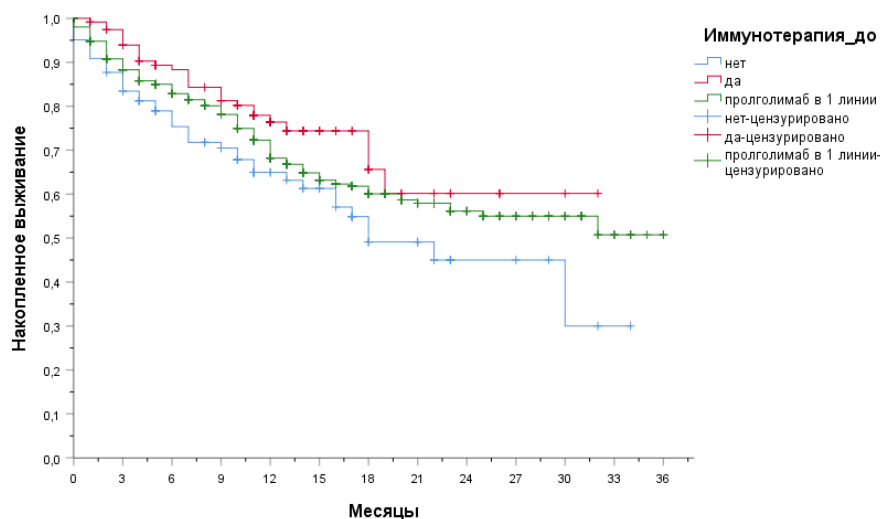


Рисунок 5.39 – Общая выживаемость в зависимости от предшествующей иммунотерапии ($p=0,044$)

Медианы ОБ у пациентов в зависимости от предшествующей таргетной терапии составили: для получавших таргетную терапию до пролголимаба – 22 мес. (95% ДИ: 13,228–30,772), для пациентов, получавших другую терапию – 30 мес. (95% ДИ: 8,399–11,552). У пациентов, не имеющих предшествующей терапии, медиана не была достигнута, Log-rank $p=0,576$ (Рисунок 5.40).

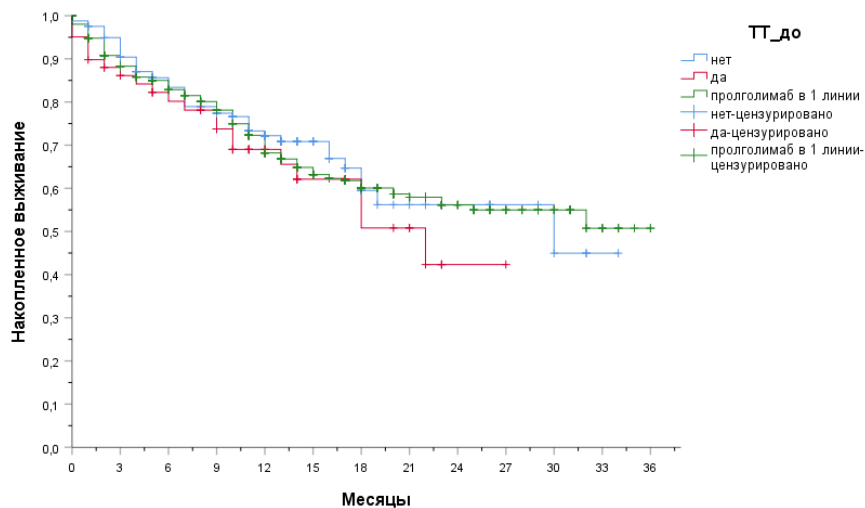


Рисунок 5.40 – Общая выживаемость в зависимости от предшествующей таргетной терапии ($p=0,576$)

Анализ эффективности терапии пролголимабом у пациентов с меланомой кожи и без выявленного первичного очага

Выборку для данного анализа составили 511 пациентов (81,4% от всех пациентов с меланомой кожи и без ВПО), у которых был оценен ответ на терапию (Таблица 5.31). ИТТ популяция составила 628 пациентов. Объективный ответ был выше у пациентов с общим состоянием по шкале ECOG 0 и 1, без метастатического поражения печени.

Таблица 5.31 – Анализ эффективности терапии пролголимабом у пациентов с меланомой кожи без ВПО с различными прогностическими факторами в зависимости от линии терапии

Характеристика / факторы		Объективный ответ		Стабилизация		Прогрессирование		P
		N	%	N	%	N	%	
Все пациенты вне зависимости от линии терапии (n=511)								
Уровень ЛДГ	Норма	114	47,5%	74	30,8%	52	21,7%	0,025
	Нет данных	53	33,5%	51	32,3%	54	34,2%	
	До 2 верхних границ нормы	48	50,5%	30	31,6%	17	17,9%	
	Выше 2 верхних границ нормы	7	38,9%	7	38,9%	4	22,2%	
Метастазы в ЦНС	Нет	157	45,0%	106	30,4%	86	24,6%	0,703
	Есть	20	39,2%	20	39,2%	11	21,6%	
	Нет данных	45	40,5%	36	32,4%	30	27,0%	
BRAF	Нет	126	56,8%	97	59,9%	68	53,5%	0,822
	Есть	76	34,2%	49	30,2%	45	35,4%	
	нет данных	20	9,0%	16	9,9%	14	11,0%	
Отдаленные лимфоузлы	Нет	115	42,0%	91	33,2%	68	24,8%	0,640
	Есть	62	49,2%	35	27,8%	29	23,0%	
	Нет данных	45	40,5%	36	32,4%	30	27,0%	
Метастазы в печени	Нет	150	67,6%	111	68,5%	83	65,4%	0,866
	Есть	27	12,2%	15	9,3%	14	11,0%	
	нет данных	45	20,3%	36	22,2%	30	23,6%	
Статус по шкале ECOG	0	104	46,8%	50	30,9%	60	47,2%	0,004
	1	109	49,1%	95	58,6%	64	50,4%	
	2	8	3,6%	16	9,9%	3	2,4%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	нет данных	1	0,5%	1	0,6%	0	0,0%	
Пациенты 1-й линии терапии (n=330)								
Уровень ЛДГ	Норма	82	47,4%	51	29,5%	40	23,1%	0,773
	Нет данных	34	39,1%	25	28,7%	28	32,2%	
	До 2 верхних границ нормы	30	49,2%	16	26,2%	15	24,6%	
	Выше 2 верхних границ нормы	4	44,4%	3	33,3%	2	22,2%	

Продолжение таблицы 5.31

Метастазы в ЦНС	Нет	105	46,9%	61	27,2%	58	25,9%	0,858
	Есть	12	42,9%	10	35,7%	6	21,4%	
	Нет данных	33	42,3%	24	30,8%	21	26,9%	
BRAF	Нет	87	58,0%	62	65,3%	46	54,1%	0,608
	Есть	47	31,3%	23	24,2%	28	32,9%	
	нет данных	16	10,7%	10	10,5%	11	12,9%	
Отдаленные лимфоузлы	Нет	78	45,3%	50	29,1%	44	25,6%	0,950
	Есть	39	48,8%	21	26,3%	20	25,0%	
	Нет данных	33	42,3%	24	30,8%	21	26,9%	
Метастазы в печень	Нет	101	67,3%	65	68,4%	56	65,9%	0,82
	Есть	16	10,7%	6	6,3%	8	9,4%	
	нет данных	33	22,0%	24	25,3%	21	24,7%	
Статус по шкале ECOG	0	75	50,0%	37	38,9%	40	47,1%	0,621
	1	68	45,3%	53	55,8%	42	49,4%	
	2	6	4,0%	5	5,3%	3	3,5%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Нет данных	1	0,7%	0	0,0%	0	0,0%	
Пациенты 2-й и последующих линий терапии (n=181)								
Уровень ЛДГ	Норма	32	47,8%	23	34,3%	12	17,9%	0,010
	Нет данных	19	26,8%	26	36,6%	26	36,6%	
	До 2 верхних границ нормы	18	52,9%	14	41,2%	2	5,9%	
	Выше 2 верхних границ нормы	3	33,3%	4	44,4%	2	22,2%	
ЦНС	Нет	52	41,6%	45	36,0%	28	22,4%	0,919
	Есть	8	34,8%	10	43,5%	5	21,7%	
	Нет данных	12	36,4%	12	36,4%	9	27,3%	
BRAF	Нет	39	40,6%	35	36,5%	22	22,9%	0,962
	Есть	29	40,3%	26	36,1%	17	23,6%	
	Нет данных	4	30,8%	6	46,2%	3	23,1%	
Отдаленные лимфоузлы	Нет	37	36,3%	41	40,2%	24	23,5%	0,567
	Есть	23	50,0%	14	30,4%	9	19,6%	
	Нет данных	12	36,4%	12	36,4%	9	27,3%	

Отдельно выполнена оценка эффективности терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Эффективность пролголимаба в качестве первой линии терапии у пациентов с меланомой кожи и без ВПО с мутацией в гене *BRAF* (n=98) представлена в таблице 5.32. При наличии метастатического поражения печени отмечается нумерически более низкая частота объективного ответа (12,8%), а также с увеличением значения общего состояния по шкале ECOG выше 1.

Таблица 5.32 – Анализ эффективности терапии пролголимабом в качестве 1-й линии у пациентов с меланомой кожи без ВПО с мутацией *BRAF*

Параметр		Объективный ответ		Стабилизация или прогрессирование		P
		N	%	N	%	
Уровень ЛДГ	Норма	26	55,3%	25	49,0%	0,869
	Нет данных	12	25,5%	17	33,3%	
	До 2-х ВГН	8	17,0%	8	15,7%	
	Выше 2-х ВГН	1	2,2%	1	2,0%	
Метастазы в ЦНС	Нет	36	76,6%	33	64,7%	0,279
	Есть	5	10,6%	5	9,8%	
	нет данных	6	12,8%	13	25,5%	
Отдаленные лимфоузлы	Нет	30	63,8%	21	41,2%	0,071
	Есть	11	23,4%	17	33,3%	
	нет данных	6	12,8%	13	25,5%	
Метастазы в печени	Нет	35	74,5%	36	70,6%	0,109
	Есть	6	12,8%	2	3,9%	
	нет данных	6	12,8%	13	25,5%	
Статус по шкале ECOG	0	30	63,8%	25	49,0%	0,159
	1	16	34,0%	26	51,0%	
	2	1	2,1%	0	0,0%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	
	4	0	0,0%	0	0,0%	
	нет данных	0	0,0%	0	0,0%	

При медиане наблюдения 12 мес. (0–36) у пациентов с меланомой кожи и без ВПО медиана ОВ не была достигнута, 6-месячная ОВ – 91%, 12-месячная ОВ – 74% (Рисунок 5.41). Летальный исход наступил у 218 пациентов: 189 – от меланомы (86,7%) и 29 (13,3%) – от других причин. Так как другие причины составили менее 15%, опухоль-специфическая выживаемость не была рассчитана.

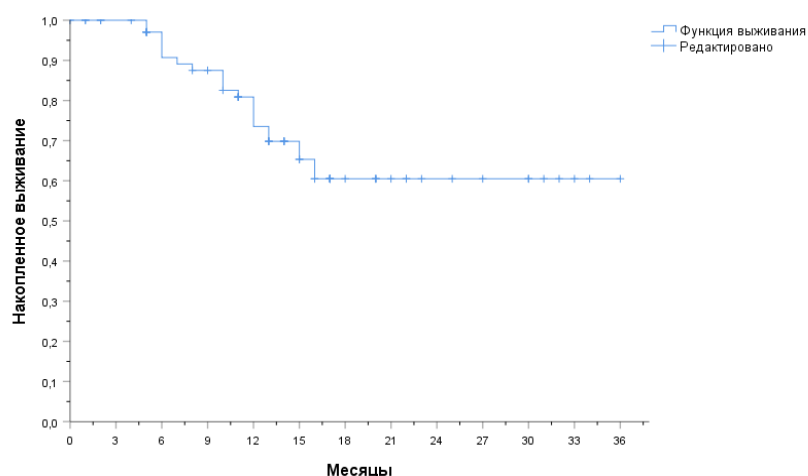


Рисунок 5.41 – Общая выживаемость для пациентов с меланомой кожи и без ВПО вне зависимости от линии терапии

Варианты терапии, проводимой до терапии пролголимабом у пациентов с меланомой кожи и без ВПО, представлены в таблице 5.33.

Таблица 5.33 – Терапия первой линии пролголимабом и варианты лекарственной терапии до терапии пролголимабом у пациентов с меланомой кожи без ВПО

Терапия	Статус <i>BRAF</i>					
	Нет		Есть		Нет данных	
	п	%	п	%	п	%
Химиотерапия	39	11,4%	16	7,7%	7	10,4%
Иммунотерапия ИКТИ	54	15,7%	21	10,1%	7	10,4%
Таргетная терапия	1	0,3%	45	21,6%	0	0,0%
Интерферон	11	3,2%	8	3,8%	1	1,5%
Пролголимаб в 1-й линии	238	69,4%	118	56,7%	52	77,6%

Пролголимаб в 1-й линии получали 238 пациентов без мутации в гене *BRAF* и 118 (популяция *mITT* (с доступной информацией по мутационному статусу и данными предшествующей терапии)) с мутацией в гене *BRAF*.

Из 408 пациентов, получавших пролголимаб в первой линии, у 265 (65%) случилось прогрессирование заболевания. Последующую линию терапии получили 148 пациентов (55,8%), исходы представлены в таблице 5.34.

Таблица 5.34 – Прогрессирование заболевания и исходы пациентов после терапии пролголимабом

Прогрессирование после 1-й линии пролголимабом	Линия после	Статус	N	%
	не проводилось лечения	Жив	26	22,2%
		Умер	91	77,8%
	проводилось лечение	Жив	93	62,8%
		Умер	55	37,2%

После пролголимаба пациенты получали химиотерапию, другой анти-PD1, ипилимумаб + ниволумаб, пембролизумаб + леватиниб, монотерапию ипилимумабом, ИПК *BRAF* + МЕК и другую терапию, варианты терапии в таблице 5.35.

Таблица 5.35 – Варианты терапии, которые пациенты получали после пролголимаба

Терапия после 1-й линии пролголимабом у всех пациентов	Статус	N	%
Химиотерапия	Жив	31	54,4%
	Умер	26	45,6%
Анти-PD1	Жив	19	90,5%
	Умер	2	9,5%

Ипилимумаб + ниволумаб	Жив	11	52,4%
	Умер	10	47,6%
Пембролизумаб + леватиниб	Жив	2	50,0%
	Умер	2	50,0%
Ипилимумаб	Жив	2	50,0%
	Умер	2	50,0%
ИПК BRAF + MEK	Жив	26	68,4%
	Умер	12	31,6%
Другое	Жив	2	66,7%
	Умер	1	33,3%

5.2.3 Влияние прогностических факторов на эффективность терапии пролголимабом

Нами был проведен анализ эффективности терапии пролголимабом в зависимости от прогностических факторов, принимая во внимание период наблюдения в данном исследовании, который не позволяет адекватно оценить влияние факторов на показатели выживаемости (ОВ и ВБП).

Эффективность терапии связана с функциональным статусом пациента по шкале ECOG. При статусе ECOG 0 у пациентов чаще наступал объективный ответ (47,5%), а при статусе ECOG 2 – лишь стабилизация (59,3%). У пациентов с увеальной меланомой чаще встречалось прогрессирование (50%), чем другие варианты ответа (Таблица 5.36).

Таблица 5.36 – Анализ эффективности терапии пролголимабом в зависимости от прогностических факторов

		Объективный ответ		Стабилизация		Прогрессирование		p
		N	%	N	%	N	%	
Пол	Женский	134	44,5%	96	31,9%	71	23,6%	0,190
	Мужской	101	39,1%	79	30,6%	78	30,2%	
Статус ECOG	0	112	47,5%	56	23,7%	68	28,8%	0,004
	1	114	38,8%	102	34,7%	78	26,5%	
	2	8	29,6%	16	59,3%	3	11,1%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Нет данных	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	
Уровень ЛДГ	Норма	120	46,0%	79	30,3%	62	23,8%	0,013
	Нет данных	58	33,1%	53	30,3%	64	36,6%	
	До 2 верхних границ нормы	49	47,6%	35	34,0%	19	18,4%	
	Выше 2 верхних границ нормы	8	40,0%	8	40,0%	4	20,0%	

Продолжение таблицы 5.36

Регионарные метастазы	Нет	74	41,3%	66	36,9%	39	21,8%	0,104
	Есть	132	41,0%	92	28,6%	98	30,4%	
	Нет данных	29	50,0%	17	29,3%	12	20,7%	
Транзитные, сателлитные метастазы	Нет	80	44,4%	52	28,9%	48	26,7%	0,390
	Есть	25	32,1%	30	38,5%	23	29,5%	
	Нет данных	130	43,2%	93	30,9%	78	25,9%	
Отдаленные метастазы	Нет	35	38,5%	28	30,8%	28	30,8%	0,819
	Есть	190	43,1%	137	31,1%	114	25,9%	
	Нет данных	10	37,0%	10	37,0%	7	25,9%	
Наличие метастазов в ЦНС	Нет	166	43,1%	116	30,1%	103	26,8%	0,701
	Есть	20	39,2%	20	39,2%	11	21,6%	
	Нет данных	49	39,8%	39	31,7%	35	28,5%	
Количество метастазов в ЦНС	0	166	42,9%	117	30,2%	104	26,9%	0,805
	1	8	32,0%	10	40,0%	7	28,0%	
	2-5	7	53,8%	4	30,8%	2	15,4%	
	6-10	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	
	Более 10	4	44,4%	4	44,4%	1	11,1%	
Локализация первичной опухоли	Меланома кожи	187	43,2%	139	32,1%	107	24,7%	0,032
	Меланома без ВПО	35	44,9%	23	29,5%	20	25,6%	
	Меланома слизистых	9	40,9%	4	18,2%	9	40,9%	
	Увеальная меланома	4	15,4%	9	34,6%	13	50,0%	
Наличие метастазов в печень	Нет	151	42,9%	115	32,7%	86	24,4%	0,449
	Есть	35	41,7%	21	25,0%	28	33,3%	
	нет данных	49	39,8%	39	31,7%	35	28,5%	
Наличие сопутствующей патологии	Нет	156	43,7%	107	30,0%	94	26,3%	0,536
	Есть	79	39,1%	68	33,7%	55	27,2%	

Анализ объективного ответа и прогностических факторов у пациентов с меланомой кожи и без ВПО включал 511 пациентов (81,4% от всех пациентов с меланомой кожи и без ВПО) (были исключены все отсутствующие наблюдения по прогностическим факторам). Результаты однофакторного анализа отношения рисков в отношении объективного ответа представлены на рисунках 5.42–5.43.

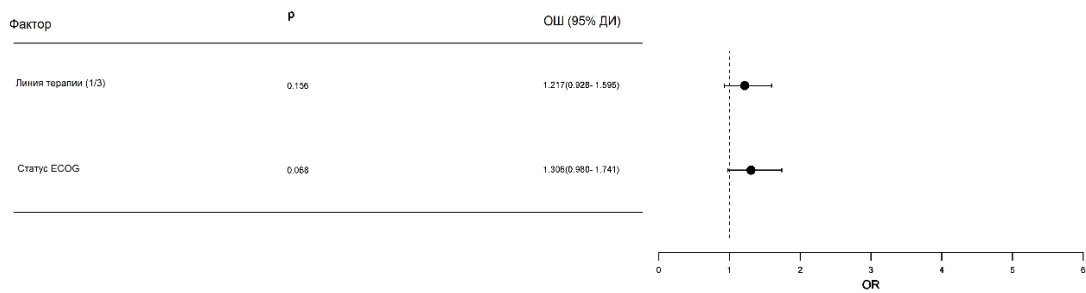


Рисунок 5.42 – Многофакторный анализ отношения рисков для ОО

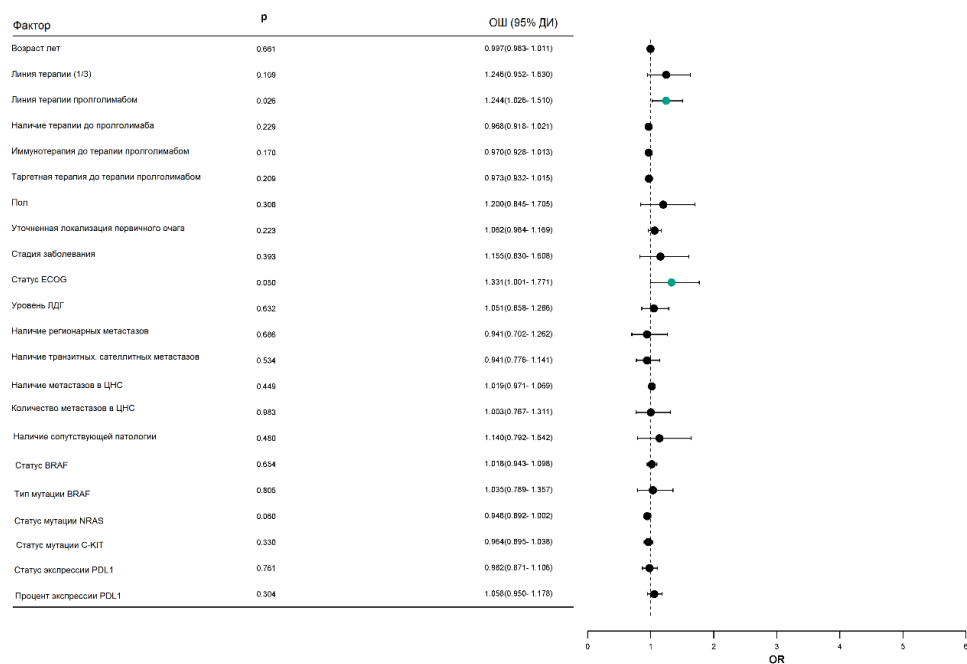


Рисунок 5.43 – Однофакторный анализ отношения рисков для ОО

Таким образом, на основании проведенного анализа было выявлено, что на шанс достижения объективного ответа влиял функциональный статус по шкале ECOG и линия терапии пролголимабом. Ассоциации между терапией пролголимабом и другими факторами выявлено не было. В многофакторном анализе не было получено значимых факторов, ассоциированных с ОО.

5.2.4 Анализ параметров безопасности (переносимость терапии в рутинной практике)

Согласно общим терминологическим критериям для НЯ, всего зарегистрировано 136/693 (19,6%) (Таблица 5.37).

Таблица 5.37 – Нежелательные явления, зарегистрированные в анализируемый период, по степеням тяжести, классам систем органов и предпочтительным терминам (популяция безопасности)

Система		n (%)
Общие расстройства / прочее	7/693 (1,01%)	
	Степень 1–2	6/693 (0,86%)
	Степень 3-4	1/693 (0,14%)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	28/693 (4,04%)	
	Степень 1–2	22/693 (3,17%)
	Степень 3–4	5/693 (1,31%)
	Нет данных	1/693 (0,14%)
Отклонения, выявленные при лабораторных и инструментальных обследованиях	5/693 (0,72%)	
	Степень 1–2	2/693 (0,29%)
	Степень 3–4	3/693 (0,43%)
Нарушения работы органов ЖКТ	8/693 (1,15%)	
	Степень 1–2	6/693 (0,87%)
	Степень 4	1/693 (0,14%)
	Нет данных	1/693 (0,14%)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	7/693 (1,01%)	
	Степень 1-2	5/693 (1,31%)
	Степень 3	1/693 (0,14%)
	Нет данных	1/693 (0,14%)
Расстройства нервной системы	8/693 (1,15%)	
	Степень 1-2	4/693 (0,58%)
	Степень 3-4	3/693 (0,43%)
	Нет данных	1/693 (0,14%)
Расстройства органов зрения	1/693 (0,14%)	
	Степень 4	1/693 (0,14%)
Расстройства системы кроветворения или лимфатической системы	7/693 (1,01%)	
	Степень 1-2	6/693 (0,87%)
	Степень 4	1/693 (0,14%)
Расстройства гепатобилиарной системы	17/693 (2,45%)	
	Степень 1-2	11/693 (1,59%)
	Степень 3-4	5/693 (1,31%)
	Нет данных	1/693 (0,14%)
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	5/693 (1,31%)	
	Степень 2	3/693 (0,43%)
	Степень 3	2/693 (0,29%)
Расстройства сердечно-сосудистой системы	2/693 (0,29%)	
	Степень 1	2/693 (0,29%)
Сосудистые расстройства	1/693 (0,14%)	
	Степень 5	1/693 (0,14%)

Эндокринные нарушения	29/693 (4,18%)	
	Степень 1-2	27/382 (3,89%)
	Степень 3	2/693 (0,29%)
Инфекционные заболевания	1/693 (0,14%)	
	Степень 2	1/693 (0,14%)
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	2/693 (0,29%)	
	Степень 1-2	2/693 (0,29%)
Нет данных	8/693 (1,15%)	

Примечание – Результаты представлены в форме: число субъектов, у которых зарегистрировано НЯ, процент от популяции безопасности.

Самыми частыми НЯ были эндокринопатии (нарушение гормонов щитовидной железы) (2,45%), кожный зуд (1,01%), кожная токсичность (1,73%). НЯ различной степени, в частности: степень 1–2 – 105/693 (15,2%), степень 3–4 – 25/693 (3,6%), без указания степени – 5/693 (0,7%), а также один случай летального исхода (0,1%) от тромбоэмболии в сосудистом центре с сомнительной, по оценке врача-исследователя, связью с пролголимабом. Терапия пролголимабом прекращена у 19 пациентов по причине НЯ (гипопитуитаризм: вторичный гипокортицизм, кожная токсичность, глоссит, артропатии, синдром повышенной проницаемости капилляров, аутоиммунный нефрит, аутоиммунный тиреоидит, гепатотоксичность, иммуноопосредованная реакция без уточнения, анемия).

Большая часть зарегистрированных НЯ завершилась разрешением (89 эпизодов или 64,0%). Один эпизод НЯ закончился смертью пациента (тромбоэмболия в сосудистом центре с сомнительной, по оценке врача-исследователя, связью с терапией), 35,2% (48 случаев) не разрешились на момент окончания терапии.

5.2.5 Резюме

Проведенное исследование пролголимаба в рутинной клинической практике является самым крупным исследованием с включением в финальный анализ 693 пациентов. Медиана ВБП для всех пациентов (ИТТ популяция) вне зависимости от линии терапии составила 8 мес. Медианы ВБП в зависимости от линии терапии пролголимабом составили 8 мес. для первой линии терапии, 10 мес. для второй линии и 7 мес. для третьей и последующих линий терапии; значимых различий получено не было. Медиана ОВ для всех включенных пациентов не была достигнута. Медиана ОВ для 1-й линии терапии не была достигнута, медиана ОВ для 2-й линии составила 30 мес., а для 3-й и последующих линий терапии – 22 мес.; значимых различий

получено не было. Ожидаемо, наибольшая эффективность пролголимаба показана для пациентов с меланомой кожи и без ВПО, наименьшая – для увеальной меланомы.

При проведении таргетной терапии до терапии пролголимабом частота объективного ответа ниже, чем при проведении первой линии терапии пролголимабом. В случае прогрессирования и последующего лечения при проведении химиотерапии после терапии пролголимабом чаще регистрировалось прогрессирование (42,1%), а при применении таргетной терапии (ИПК BRAF + MEK) после пролголимаба у пациентов чаще встречался частичный ответ (52,0%). Это подтверждает общий вывод по результатам представленных выше исследований об использовании иммунотерапии в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* (без метастатического поражения головного мозга) и использовании таргетной терапии в качестве терапии второй линии после иммунотерапии.

5.3 Сравнение таргетной терапии (ИПК BRAF и MEK) и анти-PD1 иммунотерапии первой линии в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в рутинной клинической практике на основании популяции пациентов из проведенных исследований

Для того чтобы ответить на вопрос, который возникает регулярно в реальной клинической практике, мы провели сравнение первой линии терапии в реальной клинической практике (монотерапии анти-PD1 против таргетная терапия ИПК BRAF + /- MEK). Конечные точки для сравнения: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Данные по таргетной терапии были получены в рамках исследования ADMIRE, по терапии пролголимабом – в рамках исследования FORA. Подробная информация об этих исследованиях приведена в главе 3.

5.3.1 Материалы и методы

Из исследования ADMIRE предварительно для включения в анализ были отобраны пациенты, которым проводилась монотерапия ИПК BRAF или комбинация ИПК BRAF и ИПК MEK в качестве первой линии после постановки диагноза неоперабельной или метастатической меланомы и у которых были данные по оценке ответа на терапию (статуса прогрессирования) хотя бы для одного визита после начала терапии. Всего из исследования ADMIRE для целей данного анализа было отобрано 206 пациентов. Интервал для дат начала терапии: сентябрь 2012

– март 2019 гг. Максимальная дата последнего наблюдения после актуализации данных по отобранным пациентам – 05.05.2024.

Из исследования FORA предварительно для включения в анализ были отобраны пациенты, которым терапия пролголимабом была назначена в первой линии после постановки диагноза неоперабельной или метастатической меланомы кожи или меланомы без выявленного первичного очага и у которых были данные по оценке ответа на терапию (статуса прогрессирования) хотя бы для одного визита после начала терапии. Восемь пациентов из числа включенных начали 1-ю линию терапии с ниволумаба или пембролизумаба, но потом были переведены на пролголимаб в связи с дефицитом препаратов без прогрессирования – такие пациенты не исключались из анализа, а дата начала 1-й линии терапии для них соответствовала дате начала терапии ниволумабом или пембролизумабом.

Представлена описательная статистика по основным характеристикам пациентов ADMIRE и FORA (Таблица 5.38).

Таблица 5.38 – Описательная статистика по характеристикам пациентов ADMIRE и FORA, включенных в анализ

Характеристика	ADMIRE n=206	FORA n=115	p-value ¹
Пол, n (%)			>0,999
Мужской	99 (48%)	55 (48%)	
Женский	107 (52%)	60 (52%)	
Возраст, лет			<0,001
Среднее (Станд. откл.)	49,6 (13,6)	57,8 (14,2)	
Медиана (Q1-Q3)	50,5 (38,1-60,3)	59,7 (47,2-68,9)	
Минимум-Максимум	19,8-81,8	20,1-93,1	
Время от диагноза до начала терапии, мес.			0,405
Среднее (Станд.откл.)	2,6 (3,8)	2,2 (4,4)	
Медиана (Q1-Q3)	1,7 (0,7-2,8)	1,1 (0,6-1,9)	
Минимум-Максимум	0,0-29,7	0,0-34,5	
Тип мутации <i>BRAF</i> V600, n (%)			0,868
Е	149 (72%)	85 (74%)	
К	14 (6,8%)	9 (7,8%)	
Д	1 (0,5%)	0 (0%)	
Р	1 (0,5%)	0 (0%)	
Другой	1 (0,5%)	0 (0%)	
Без уточнения	40 (19%)	21 (18%)	
М-стадия, n (%)			<0,001
М0	10 (4,9%)	17 (15%)	
М1a	30 (15%)	36 (31%)	
М1b	30 (15%)	23 (20%)	
М1c	73 (35%)	25 (22%)	
М1d	63 (31%)	14 (12%)	

Есть данные по ECOG и ЛДГ, n (%)	71 (34%)	77 (67%)	<0,001
ECOG, n (%)			0,011
0	44 (35%)	56 (49%)	
1	63 (50%)	55 (48%)	
2	14 (11%)	4 (3,5%)	
3	4 (3,2%)	0 (0%)	
Н.Д.	81	0	
Превышение ЛДГ по сравнению с нормальными значениями, n (%)	37 (45%)	21 (27%)	0,035
Н.Д.	123	38	
Время наблюдения, мес.			0,206
Среднее (Станд.откл.)	18,5 (18,0)	16,5 (9,3)	
Медиана (Q1-Q3)	12,7 (7,4-21,0)	15,2 (10,8-22,7)	
Минимум-Максимум	0,7-119,0	0,5-44,6	

Примечание – ¹Для категориальных признаков – тест Хи-квадрат Пирсона с коррекцией Йейтса; для количественных – t-тест Стьюдента. Н.Д. – нет данных.

Всего из исследования FORA для целей данного анализа было отобрано 115 пациентов. Интервал для дат начала терапии: ноябрь 2019 – сентябрь 2022 гг. Максимальная дата последнего наблюдения после актуализации данных по отобранным пациентам – 25.10.2023.

Таким образом, участники ADMIRE и FORA заметно отличаются по ряду характеристик (Таблица 5.39): первые в среднем моложе, среди них выше доля пациентов с метастазами в ЦНС и M1c-стадией, ECOG 2–3, повышенным уровнем ЛДГ. В ADMIRE почти две трети пациентов получали комбинацию ИПК BRAF и MEK по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию ИПК BRAF, среди них больше доля тех, кто начал терапию в 2017–2018 гг. (ближе к окончанию исследования ADMIRE), меньше доля пациентов с ECOG 2–3.

Таблица 5.39 – Описательная статистика по характеристикам пациентов 3-й группы терапии

Характеристика	ИПК BRAF + MEK n=130	Моно-ИПК BRAF n=76	Пролголимаб n=115	p-value ¹
Пол, n (%)				0,774
Мужской	60 (46%)	39 (51%)	55 (48%)	
Женский	70 (54%)	37 (49%)	60 (52%)	
Возраст, лет				<0,001
Среднее (Станд. откл.)	49,0 (13,5)	50,7 (13,8)	57,8 (14,2)	
Медиана (Q1-Q3)	50,4 (37,8-59,8)	51,1 (42,1-61,7)	59,7 (47,2-68,9)	
Минимум–Максимум	19,8-76,8	22,2-81,8	20,1-93,1	

Время от диагноза до начала терапии, мес.				0,572
Среднее (Станд. откл.)	2,8 (4,2)	2,4 (3,0)	2,2 (4,4)	
Медиана (Q1-Q3)	1,7 (0,7-2,8)	1,7 (0,8-3,1)	1,1 (0,6-1,9)	
Минимум-Максимум	0,0-29,7	0,0-16,9	0,0-34,5	
Тип мутации <i>BRAF</i> V600, n (%)				0,685
Е	95 (73%)	54 (71%)	85 (74%)	
К	7 (5,4%)	7 (9,2%)	9 (7,8%)	
Д	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Р	1 (0,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Другой	0 (0%)	1 (1,3%)	0 (0%)	
Без уточнения	26 (20%)	14 (18%)	21 (18%)	
М-стадия, n (%)				<0,001
М0	5 (3,8%)	5 (6,6%)	17 (15%)	
М1а	19 (15%)	11 (14%)	36 (31%)	
М1b	19 (15%)	11 (14%)	23 (20%)	
М1с	47 (36%)	26 (34%)	25 (22%)	
М1d	40 (31%)	23 (30%)	14 (12%)	
Есть данные по ECOG и ЛДГ, n (%)	54 (42%)	17 (22%)	77 (67%)	<0,001
ECOG, n (%)				0,001
0	32 (38%)	12 (30%)	56 (49%)	
1	45 (53%)	18 (45%)	55 (48%)	
2	7 (8,2%)	7 (18%)	4 (3,5%)	
3	1 (1,2%)	3 (7,5%)	0 (0%)	
Н.Д.	45	36	0	
Превышение ЛДГ по сравнению с нормальными значениями, n (%)	27 (43%)	10 (50%)	21 (27%)	0,064
Н.Д.	67	56	38	
Время наблюдения, мес.				0,201
Среднее (Станд.откл.)	19,6 (18,2)	16,4 (17,7)	16,5 (9,3)	
Медиана (Q1-Q3)	13,0 (8,3-21,1)	10,9 (4,8-19,8)	15,2 (10,8-22,7)	
Минимум–Максимум	0,7-80,8	1,0-119,0	0,5-44,6	

Примечание – ¹Для категориальных признаков – тест Хи-квадрат Пирсона с коррекцией Йейтса; для количественных признаков – ANOVA. Н.Д. – нет данных.

Медиана времени наблюдения наименьшая в группе получавших монотерапию ИПК BRAF, наибольшая – в группе получавших пролголимаб. Ниже (Рисунки 5.44–5.45) приведены кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для обоих вариантов разделения на группы терапии.

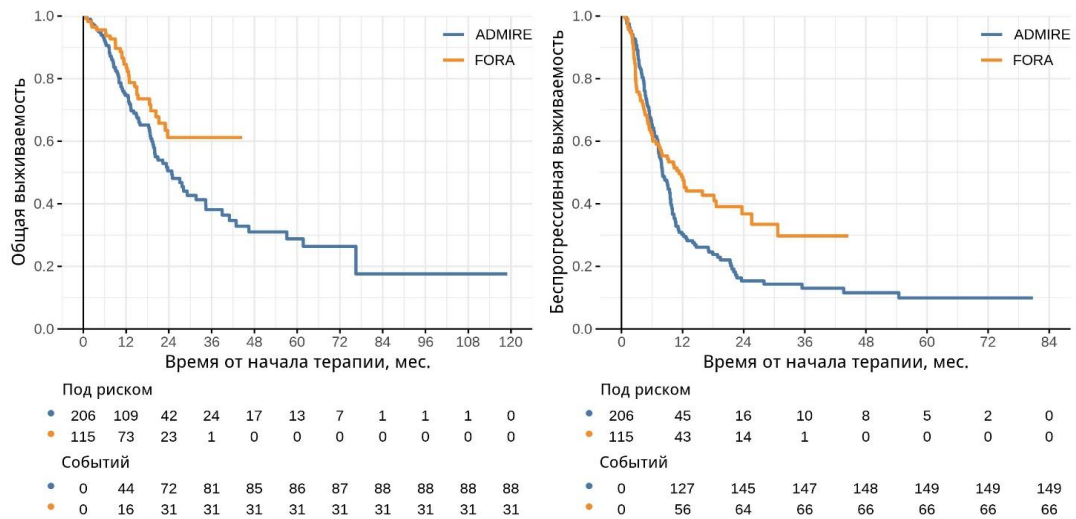


Рисунок 5.44 – Общая выживаемость (слева) и ВБП (справа) по данным пациентов ADMIRE и FORA, включенных в анализ

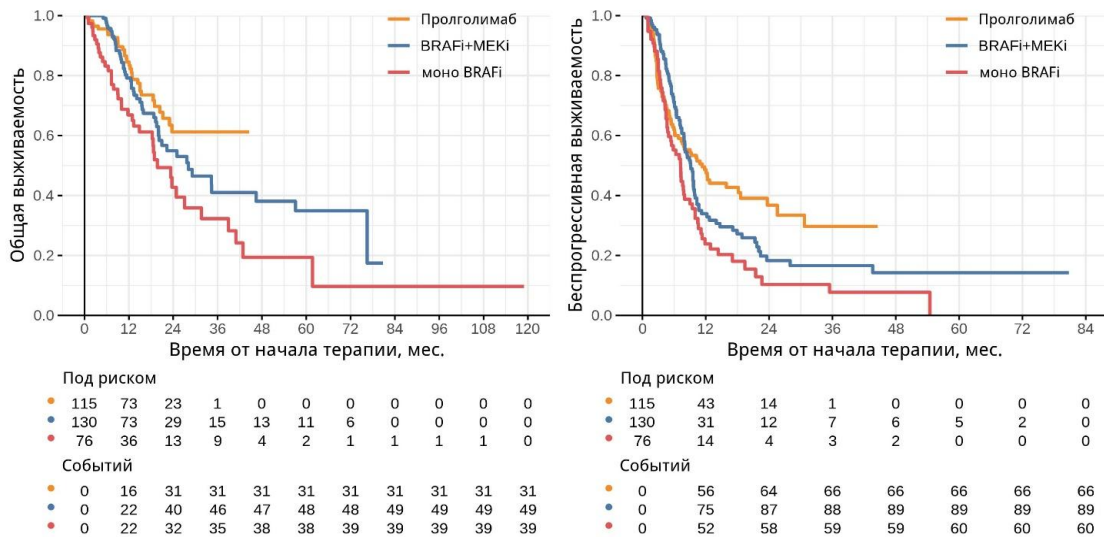


Рисунок 5.45 – Общая выживаемость (слева) и ВБП (справа) по данным пациентов ADMIRE и FORA, включенных в анализ, в разбивке на 3 группы терапии

Методология исследования

Поскольку исследования FORA и ADMIRE проводились в разное время, а также потому, что выбор между таргетной терапией и терапией анти-PD1 может зависеть от характеристик пациентов, которые одновременно с этим ассоциированы и с общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования, наивное сравнение выживаемости между пациентами FORA и ADMIRE, включенными в анализ, может дать смещенные оценки сравнительной эффективности таргетной терапии и терапии анти-PD1 (в частности, пролголимаба). Результаты наивных не прямых сравнений были представлены выше в обзоре литературы. Рандомизация по группам вмешательства обеспечивает отсутствие смещения оценки эффекта вмешательства под

воздействием как наблюдаемых, так и ненаблюдаемых (в том числе неизмеренных) конфаундеров. По результатам рандомизированного исследования мы получаем оценку среднего маргинального эффекта вмешательства, т.е. оценку этого эффекта для всей исследуемой популяции в целом (average treatment effect, ATE), или, иначе, разницу в оцениваемых исходах между случайно отобранными из этой популяции пациентами из разных групп воздействия, независимо от характеристик этих пациентов.

В наблюдательных исследованиях назначение пациенту той или иной терапии во многом определяется характеристиками пациента, и эти же характеристики могут влиять на оцениваемые исходы и, тем самым, являться конфаундерами при оценке эффективности терапии. Чтобы по данным подобных исследований получить оценку маргинального эффекта терапии с коррекцией на наблюдаемые конфаундеры, можно использовать методы, основанные на оценке индекса соответствия (propensity score) [47]. В данном исследовании мы использовали взвешивание по обратному индексу соответствия (propensity score weighting), которое также называют взвешиванием по обратной вероятности вмешательства (inverse probability of treatment weighting, IPTW). Этот метод позволяет получить оценку среднего маргинального эффекта (ATE) в популяции пациентов из всех групп воздействия, т.е., по сути, оценку такого же эстиманда, который мы бы получили, если бы провели рандомизированное клиническое исследование с теми же группами воздействия, при условии отсутствия в нашем случае ненаблюдаемых (в том числе неизмеренных) конфаундеров. В процессе оценки IPTW мы исходили из допущения об отсутствии ненаблюдаемых конфаундеров, а также из выполнения предпосылки о транзитивности, т.е. из предположения о том, что не только для участников исследования FORA была доступна таргетная терапия в момент назначения им анти-PD1-терапии, но и что если бы анти-PD1-терапия была доступна в период проведения исследования ADMIRE, то его участникам она могла бы быть назначена.

Индекс соответствия был рассчитан для каждого пациента в объединенной выборке из ADMIRE и FORA по результатам оценки логистической регрессии с зависимой переменной для полученной пациентом терапии (таргетная терапия или пролголимаб) и объясняющими переменными, являющимися предикторами исхода, то есть смерти и/или прогрессии, а именно: пол, возраст пациента, М-стадия заболевания по AJCC (в разбивке на 5 групп: M0, M1a, M1b, M1c, M1d) на начало терапии, ECOG (в разбивке на 4 группы: 0, 1, 2, 3) в пределах плюс-минус 1 месяца от начала терапии и превышение уровня ЛДГ по сравнению с нормальными значениями в пределах плюс-минус месяца от начала терапии. После расчета индекса соответствия для каждого пациента был рассчитан весовой коэффициент, равный обратной величине индекса соответствия, т.е. обратной вероятности получения того вида терапии, которую пациент фактически получил (IPTW). Используя эти весовые коэффициенты, мы

можем рассчитать средние взвешенные значения для возраста, взвешенные доли мужчин и женщин, пациентов с той или иной М-стадией заболевания, статусом ECOG или превышением уровня ЛДГ. Чтобы эти значения были близкими для сравниваемых групп воздействия, т.е. чтобы группы были сбалансированными по этим ковариатам, оценка логистической регрессии для индекса соответствия была выполнена с помощью обобщенного метода моментов – это позволяет на выходе получить такие весовые коэффициенты для каждого пациента, которые позволяют подобного баланса между группами достичь (covariate balancing propensity score, CBPS) [171]. Аналогично описательным статистикам по исходным характеристикам пациентов, получены взвешенные оценки выживаемости для каждой группы терапии и разницы в ней между группами. Выводы данного исследования по ним будут относиться к популяции пациентов, которая может быть охарактеризована с помощью взвешенных описательных статистик.

Сравнение ОВ и ВБП между группами проводилось за период 30 мес., если не указано иное. В 30 мес. под наблюдением оставалось 12 чел. в FORA и 31 чел. в ADMIRE, к 36 мес. это количество составило 1 и 24 чел. соответственно. Таким образом, для получения точных оценок выживаемости в группе пролголимаба после 30 мес. данных недостаточно, поэтому было принято решение о цензурировании всех пациентов с периодом наблюдения более 30 мес. на отметке 30 мес.

Необходимо обратить внимание на то, что в ADMIRE были пропущенные данные по ECOG и ЛДГ, а в FORA – пропущенные данные по ЛДГ. Анализ исключительно по наблюдениям без пропусков по ним не только сократил бы общий размер выборки нашего исследования более чем в 2 раза, но и дал бы смещенные оценки эффекта, поскольку был бы основан на предпосылке о полностью случайном механизме пропусков (missing completely at random, MCAR), тогда как есть основания полагать, что он не является таковым. При проведении взвешивания без учета ECOG и ЛДГ (только по полу, возрасту и М-стадии заболевания) дало бы смещенные оценки, поскольку эти показатели являются важными предикторами выживаемости и, будучи ассоциированными с тяжестью состояния пациента, также связаны с выбором тактики лечения, то есть являются конфаундерами. Чтобы избежать исключения большого числа наблюдений или этих показателей из анализа, перед расчетом весов было проведено множественное восполнение (multiple imputation) пропущенных данных по ECOG и ЛДГ с использованием цепных уравнений (multivariate imputation by chained equations, MICE). Этот подход позволил получить несмещенные оценки эффекта терапии при выполнении менее строгой предпосылки по сравнению с анализом полных случаев, а именно: при случайном механизме пропусков (missing at random, MAR), полностью объяснимом наблюдаемыми переменными.

Суть MICE состоит в том, что по наблюдениям с полными данными восстанавливается зависимость ECOG и превышения ЛДГ от различных наблюдаемых характеристик пациентов, в том числе касающихся исходов, которые в дальнейшем будут сравниваться. Затем для пациента с пропусками, в зависимости от значений этих характеристик для него, восполняется пропущенное значение по ECOG и/или наличия повышенного ЛДГ. Эта процедура повторяется несколько раз, поскольку точное пропущенное значение восстановить невозможно и делается случайная выборка из условного распределения ECOG или ЛДГ в зависимости от заданных значений характеристик пациента. Поэтому на выходе MICE дает несколько наборов данных, соответствующих разным возможным вариантам восполнения пропусков. Дальнейший анализ (оценка весовых коэффициентов, сравнение выживаемости между группами терапии) проводится отдельно для каждого из этих наборов данных, после чего полученные по каждому из них оценки для выживаемости и разницы в ней пулируются (объединяются в одно значение с доверительным интервалом) согласно правилам Рубина [316]. Эта оценка учитывает в себе не только разброс исходов в выборке, но и неопределенность восполнения пропущенных данных по ECOG и ЛДГ, которые мы используем для выравнивания групп по исходным характеристикам.

В число переменных, которые были использованы для заполнения пропусков, были включены. В соответствии с рекомендациями [317]: индикатор для прогрессии на 1-й линии терапии, индикатор для смерти, оценка кумулятивного риска Нельсона-Аалена для прогрессии (с цензурированием времени до прогрессии по дате смерти или начала 2-й линии, если они случились раньше), оценка кумулятивного риска Нельсона-Аалена для смерти, группа терапии (в разбивке на 3 группы: пролголимаб, ИПК BRAF + MEK, монотерапия ИПК BRAF), все ковариаты, которые использованы для расчета индекса соответствия (пол, возраст, М-стадия заболевания по AJCC (в разбивке на 5 групп: M0, M1a, M1b, M1c, M1d), ECOG (в разбивке на 4 группы: 0, 1, 2, 3), наличие превышения ЛДГ по сравнению с нормой), а также год начала терапии, время от постановки диагноза неоперабельной или метастатической меланомы до начала терапии (в месяцах) и тип мутации BRAF (в разбивке на 3 группы: V600E, другой тип V600, без уточнения).

Таким образом, анализ данных был выполнен в несколько этапов:

- 1) Множественное восполнение пропусков по ECOG и превышению ЛДГ с получением 50 вариантов наборов данных с заполненными пропусками.
- 2) Оценка весов (IPTW) для каждого из 50 наборов данных с восполненными пропусками.
- 3) Оценка взвешенных ОВ и ВБП, а также перечисленных выше эстиматоров для разницы в них между группами терапии для каждого из 50 наборов данных со стандартными

ошибками. Стандартные ошибки были получены с помощью бутстрепа с 2 тыс. выборки с возвращением.

4) Пулирование оценок, полученных в п. 3, по правилам Рубина и представление результатов для каждого эстиматора в виде точечной оценки с 95% ДИ.

Этапы 2-4 были выполнены отдельно для разбивки на 2 группы терапии (пролголимаб и ИПК) и 3 группы терапии (пролголимаб, ИПК BRAF + MEK, моно-ИПК BRAF).

Также проведен дополнительный анализ по данным в разбивке терапии на 3 группы для оценки модификации эффекта терапии в отношении ОВ и ВБП в зависимости от пола, возраста (в годах), М-стадии заболевания (M0/M1a-b, M1c, M1d), ECOG (0, 1 +) и повышенного уровня ЛДГ. Для этого по данным с восстановленными пропусками для каждой из перечисленных ковариат оценивалась регрессия Кокса с весами для наблюдений, переменной для терапии, переменной для этой ковариаты и эффектом пересечения этой ковариаты с переменной для терапии. Результаты были представлены в виде пулированных по правилам Рубина оценок отношений рисков (hazard ratio) с 95% ДИ для всех трех пар сравнений групп терапии в подгруппах по соответствующим ковариатам (за исключением возраста, результаты для которого будут представлены в виде оценки отношений рисков для пациентов в возрасте 60, 65 и 70 лет), а также оценки отношения рисков для эффекта пересечения. Для категориальных ковариат отношение рисков для эффекта пересечения можно будет интерпретировать как отношение отношения рисков между соответствующими группами терапии в одной группе по ковариате к отношению рисков между этими группами терапии в референсной группе по ковариате. В случае, если этот эффект окажется статистически значимым, можно будет сказать, для какой группы пациентов какой вид терапии является более эффективным (предпочтительным) по сравнению с компаратором. Уровень статистической значимости, принятый в данном исследовании, составляет 0,05 (5%). Анализ выполнен в программной среде R v. 4.3.1.

5.3.2 Сравнение выживаемости пациентов при проведении первой линии терапии в рутинной клинической практике

Для проведения данного анализа с используемой методологией с целью получения качественных данных исследование выполнено совместно с Северо-Западным институтом управления ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны Российской Федерации, Health Economics Group School of Public Health and Preventive Medicine Monash University (Australia).

Пациенты из исследования ADMIRE были разделены на две группы: комбинированная таргетная терапия (n=130) и монотерапия ИПК BRAF (n=76). Был рассчитан средний эффективный размер выборки (ЭРВ) по всем наборам восполненных данных с округлением этого среднего значения до ближайшего меньшего целого числа (Таблица 5.40).

Уменьшение ЭРВ по сравнению с исходным размером выборки можно считать достаточно приемлемым для всех групп.

Ниже приведена таблица 5.41 с описательной статистикой по тем характеристикам, по которым осуществлялось взвешивание, до и после него. По описательным статистикам после взвешивания можно судить о средних значениях характеристик пациентов в той популяции, на которую можно будет распространять выводы, полученные в рамках данного исследования в отношении ОВ и ВБП при терапии пролголимабом или ИПК, а также разнице в них между группами терапии.

Таблица 5.40 – Средний эффективный размер выборки после взвешивания по IPTW для восполненных данных

	3 группы		
	ИПК BRAF + МЕК	Моно-ИПК BRAF	Пролголимаб
Без взвешивания	130	76	115
После взвешивания	102	61	79
% ЭРВ от исходного размера выборки	78,5	80,3	68,7

Таким образом, взвешивание сближает распределение признаков между группами, и наиболее сильным образом это влияет на распределение для получавших монотерапию ИПК BRAF, что является ожидаемым, поскольку эта группа изначально заметно отличалась от двух других.

Таблица 5.41 – Описательная статистика по характеристикам пациентов до и после взвешивания для 3 группы терапии

Характеристика ¹	Группа	Без взвешивания ²	После взвешивания
Мужчины	Пролголимаб	47,8%	49,2%
	ИПК BRAF + МЕК	46,2%	49,5%
	Моно-ИПК BRAF	51,3%	49,7%
Женщины	Пролголимаб	52,2%	50,8%
	ИПК BRAF + МЕК	53,8%	50,5%
	Моно-ИПК BRAF	48,7%	50,3%
M0	Пролголимаб	14,8%	8,1%
	ИПК BRAF + МЕК	3,8%	8,0%
	Моно-ИПК BRAF	6,6%	7,9%

M1a	Пролголимаб	31,3%	21,7%
	ИПК BRAF + МЕК	14,6%	21,4%
	Моно-ИПК BRAF	14,5%	21,3%
M1b	Пролголимаб	20,0%	18,4%
	ИПК BRAF + МЕК	14,6%	18,2%
	Моно-ИПК BRAF	14,5%	18,1%
M1c	Пролголимаб	21,7%	29,3%
	ИПК BRAF + МЕК	36,2%	29,6%
	Моно-ИПК BRAF	34,2%	29,5%
M1d	Пролголимаб	12,2%	22,5%
	ИПК BRAF + МЕК	30,8%	22,9%
	Моно-ИПК BRAF	30,3%	23,2%
Возраст, лет	Пролголимаб	57,8 (14,2)	53,3 (14,9)
	ИПК BRAF + МЕК	49,0 (13,5)	53,1 (13,4)
	Моно-ИПК BRAF	50,7 (13,8)	53,0 (14,1)
ECOG 0	Пролголимаб	48,7%	41,7%
	ИПК BRAF + МЕК	38,0%	41,1%
	Моно-ИПК BRAF	30,2%	41,0%
ECOG 1	Пролголимаб	47,8%	50,6%
	ИПК BRAF + МЕК	52,8%	49,8%
	Моно-ИПК BRAF	49,3%	49,6%
ECOG 2	Пролголимаб	3,5%	7,7%
	ИПК BRAF + МЕК	8,0%	7,6%
	Моно-ИПК BRAF	14,9%	7,6%
ECOG 3	Пролголимаб	0,0%	0,0%
	ИПК BRAF + МЕК	1,2%	1,5%
	Моно-ИПК BRAF	5,6%	1,8%
Норма ЛДГ	Пролголимаб	70,2%	62,1%
	ИПК BRAF + МЕК	58,5%	61,4%
	Моно-ИПК BRAF	51,6%	61,2%
Повышенный ЛДГ	Пролголимаб	29,8%	37,9%
	ИПК BRAF + МЕК	41,5%	38,6%
	Моно-ИПК BRAF	48,4%	38,8%

Примечания

¹ Для категориальных признаков показана доля наблюдений в категории, для количественных – среднее значение (стандартное отклонение) внутри соответствующей группы терапии.

² Для всех переменных, кроме статуса по шкале ECOG и ЛДГ, – по исходным данным, для статуса по шкале ECOG и ЛДГ – по восполненным.

Кривые Каплана-Мейера, полученные по итогам этого анализа, в сравнении с исходными данными приводятся на рисунке 5.46.

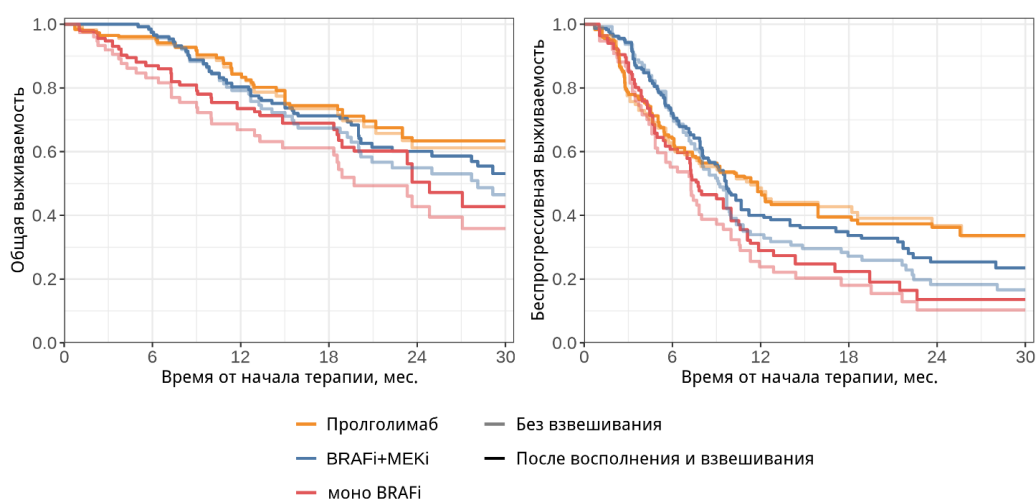


Рисунок 5.46 – Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости (слева) и выживаемости без прогрессирования (справа) для 3 групп терапии до и после взвешивания

Получается, что данные FORA менее чувствительны к взвешиванию, чем ADMIRE. Взвешивание дает более высокие оценки ОВ для всех групп, особенно для монотерапии ИПК BRAF, что может быть связано с исходно менее благоприятными характеристиками данной группы пациентов, объясняющими более низкую нескорректированную оценку ОВ. Чувствительность ВБП к взвешиванию меньше: взвешивание корректирует его оценку в сторону увеличения для таргетной терапии и небольшого уменьшения для терапии пролголимабом.

Следующим этапом анализа была оценка выживаемости за 30 месяцев для каждой группы терапии, а также отношения рисков между группами (Таблицы 5.42–5.43).

Таблица 5.42 – Общая выживаемость в отдельных точках и разница в ней, 3 группы терапии

Время, мес.	ОВ (95% ДИ)		
	ИПК BRAF + MEK	моно-ИПК BRAF	Пролголимаб
6	0,975 (0,946, 1,003)	0,870 (0,789, 0,950)	0,961 (0,922, 1,000)
12	0,803 (0,724, 0,882)	0,735 (0,628, 0,843)	0,843 (0,762, 0,924)
18	0,712 (0,621, 0,804)	0,689 (0,573, 0,806)	0,744 (0,643, 0,846)
24	0,601 (0,488, 0,714)	0,504 (0,345, 0,664)	0,634 (0,503, 0,765)
30	0,531 (0,408, 0,654)	0,427 (0,258, 0,597)	0,634 (0,503, 0,765)

Таблица 5.43 – Выживаемость без прогрессирования в отдельных точках и разница в ней, 3 группы терапии

Время, мес.	ВБП (95% ДИ)		
	ИПК BRAF + MEK	Моно-ИПК BRAF	Пролголимаб
6	0,720 (0,632, 0,809)	0,607 (0,484, 0,730)	0,641 (0,537, 0,745)
12	0,400 (0,297, 0,503)	0,289 (0,170, 0,409)	0,474 (0,362, 0,586)
18	0,337 (0,232, 0,442)	0,224 (0,108, 0,339)	0,395 (0,282, 0,507)
24	0,254 (0,147, 0,361)	0,136 (0,031, 0,241)	0,363 (0,246, 0,479)
30	0,235 (0,126, 0,344)	0,136 (0,031, 0,241)	0,337 (0,210, 0,464)

Отношения рисков для ОВ представлены в таблице 5.44. Статистически значимых различий не получено.

Таблица 5.44 – Отношение рисков для общей выживаемости, 3 группы терапии

Группы сравнения	ОР (95% ДИ) р-значение
Пролголимаб – ИПК BRAF + MEK	0,819 (0,473,1,418) 0,476
Пролголимаб – Моно-ИПК BRAF	0,590 (0,324,1,077) 0,086
BRAF ⁱ + MEK ⁱ – Моно-ИПК BRAF	0,721 (0,427,1,216) 0,219

В связи с непропорциональностью рисков для ВБП время наблюдения было разбито на интервалы, внутри которых риски оценивались как пропорциональные. Отношение рисков представлены в таблице 5.45.

Таблица 5.45 – Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования по периодам, 3 группы терапии

Период, мес.	Группы сравнения	ОР (95% ДИ) р-значение
<6	Пролголимаб – ИПК BRAF + MEK	1,452 (0,852,2,475) 0,171
	Пролголимаб – Моно-ИПК BRAF	0,928 (0,527,1,637) 0,797
<6	ИПК BRAF + MEK – Моно-ИПК BRAF	0,640 (0,364,1,125) 0,121
>6	Пролголимаб – ИПК BRAF + MEK	0,574 (0,308,1,069) 0,080

	Пролголимаб – Моно-ИПК BRAF	0,444 (0,226,0,872) 0,018
	ИПК BRAF + MEK – Моно-ИПК BRAF	0,774 (0,458,1,309) 0,340

При оценке ВБП на периоде после 6 мес. пролголимаб продемонстрировал статистически значимое преимущество по сравнению с монотерапией ИПК BRAF и не меньшую эффективность по сравнению с комбинированной таргетной терапией.

Дополнительно оценивалась разница в ожидаемой продолжительности жизни (RMST). Было получено, что в среднем ожидаемая продолжительность жизни за 30 мес. при терапии пролголимабом составила 23,9 мес., при комбинированной таргетной терапии – 23,1 мес., при монотерапии ИПК BRAF – 21,1 мес.

5.3.3 Результаты анализа факторов популяции пациентов из реальной клинической практики первой линии терапии (FORA и ADMIRE)

Ниже на графиках (Рисунки 5.47–5.48) представлены значения отношений рисков (ОР) с 95% ДИ для сравнения трех видов терапии друг с другом в отдельных группах пациентов, с указанием отношения рисков для модификации эффекта и р-значения для проверки гипотезы о равенстве этого отношения рисков единице, что эквивалентно проверке гипотезы о равенстве отношений рисков для соответствующих видов терапии между группами пациентов. ОР для эффекта модификации рассчитывалось как отношение ОР для терапии А против терапии В в той группе, график для которой изображен красным цветом, к HR для терапии А против терапии В в той группе, график для которой изображен синим цветом. Здесь есть 2 исключения в формате представления результатов. Первое – график для М-стадии заболевания, где ОР для эффекта модификации рассчитывались для М1с- и М1d-стадии по сравнению с объединенной группой из М0, М1а и М1b. Второе – график для возраста, ковариата для которого была количественной переменной (т.е. для него оценивалось отношение рисков с каждым дополнительным годом возраста): в этом случае в целях иллюстрации мы рассчитали отношения рисков для пациентов в возрасте 60, 65 и 70 лет, а ОР для эффекта модификации следует интерпретировать как отношение ОР для терапии А против терапии В при возрасте X + 1 лет к ОР для терапии А против терапии В при возрасте X лет (т.е. относительное изменение ОР для терапии А против терапии В с каждым дополнительным годом возраста).

Статистически значимых различий в отношениях рисков для ОВ в каждой паре сравниваемых опций терапии между мужчинами и женщинами нет.

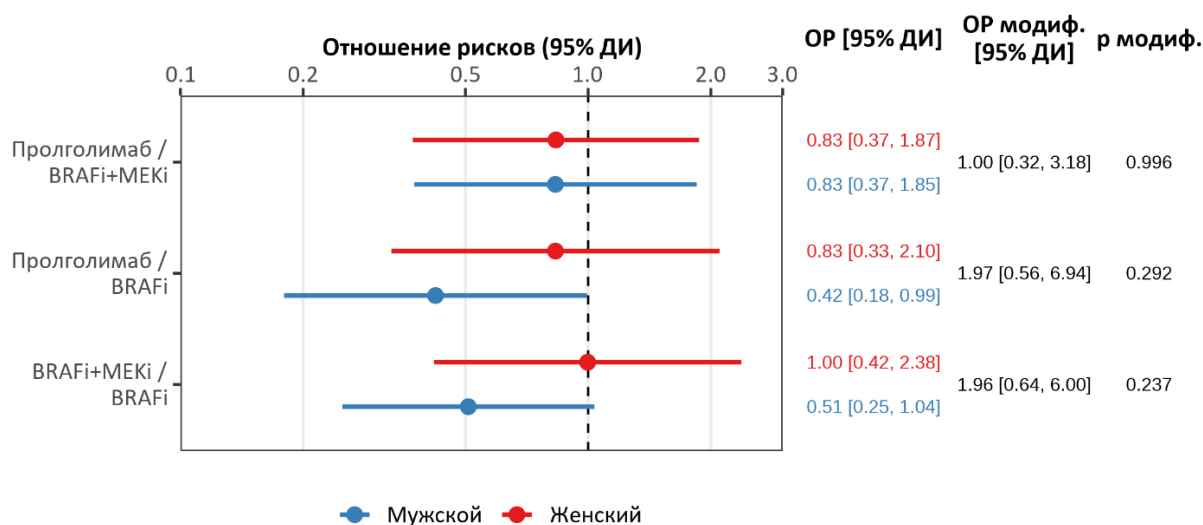


Рисунок 5.47 – Отношение рисков для общей выживаемости между группами терапии в группах по полу и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от пола

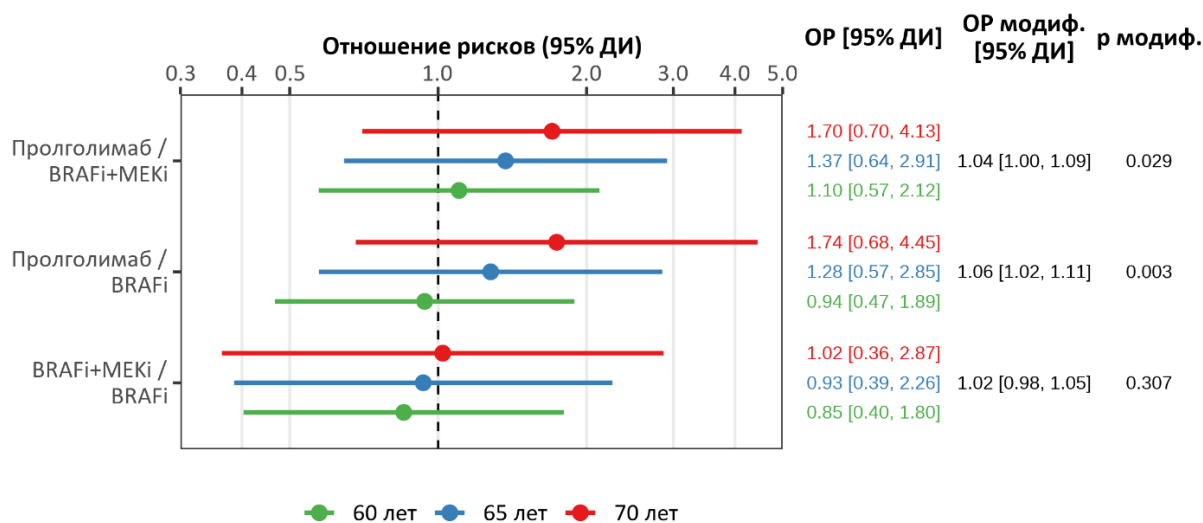


Рисунок 5.48 – Отношение рисков для общей выживаемости между группами терапии при некоторых значениях возраста и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от возраста

Возраст является статистически значимым модификатором эффекта при сравнении пролголимаба с обеими группами таргетной терапии. Несмотря на то, что основной эффект

пролголимаба по сравнению с таргетной терапией является статистически незначимым, мы видим, что с возрастом разница в ОВ между этими группами уменьшается (Рисунок 5.49).

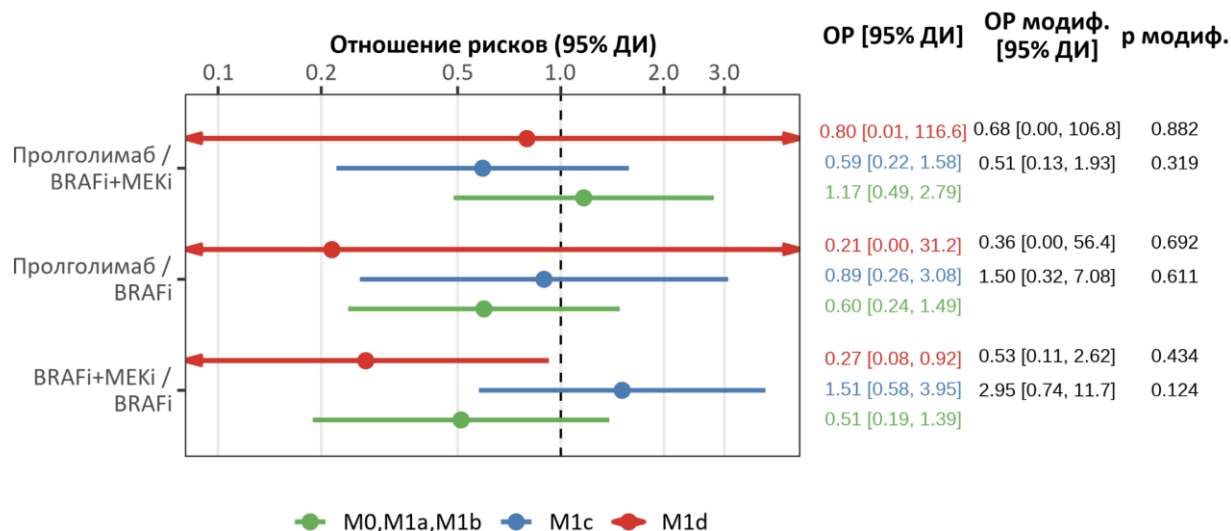


Рисунок 5.49 – Отношение рисков для общей выживаемости между группами терапии в зависимости от М-стадии заболевания и оценка модификации эффекта терапии

Статистически значимых различий в отношениях рисков для ОВ в каждой паре сравниваемых опций терапии между различными М1-подстадиями (Рисунок 5.50) и между пациентами с исходным статусом ECOG, равным 0 и 1 или более, нет.

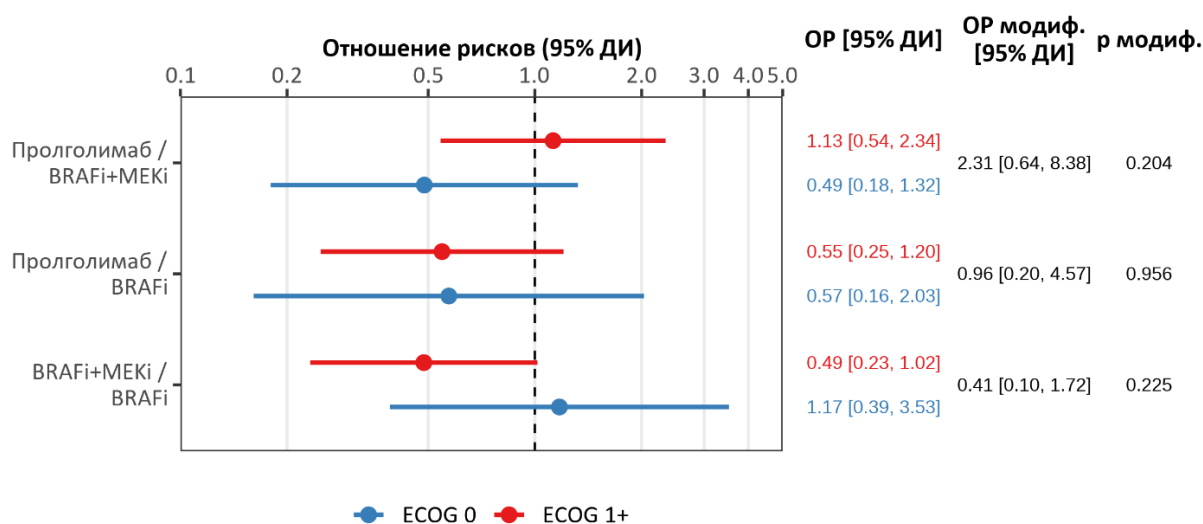


Рисунок 5.50 – Отношение рисков для общей выживаемости между группами терапии в группах по шкале ECOG и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от ECOG

Статистически значимых различий в отношениях рисков для ОВ в каждой паре сравниваемых опций терапии между пациентами с нормальным уровнем ЛДГ и уровнем ЛДГ, превышающим норму, нет (Рисунок 5.51).

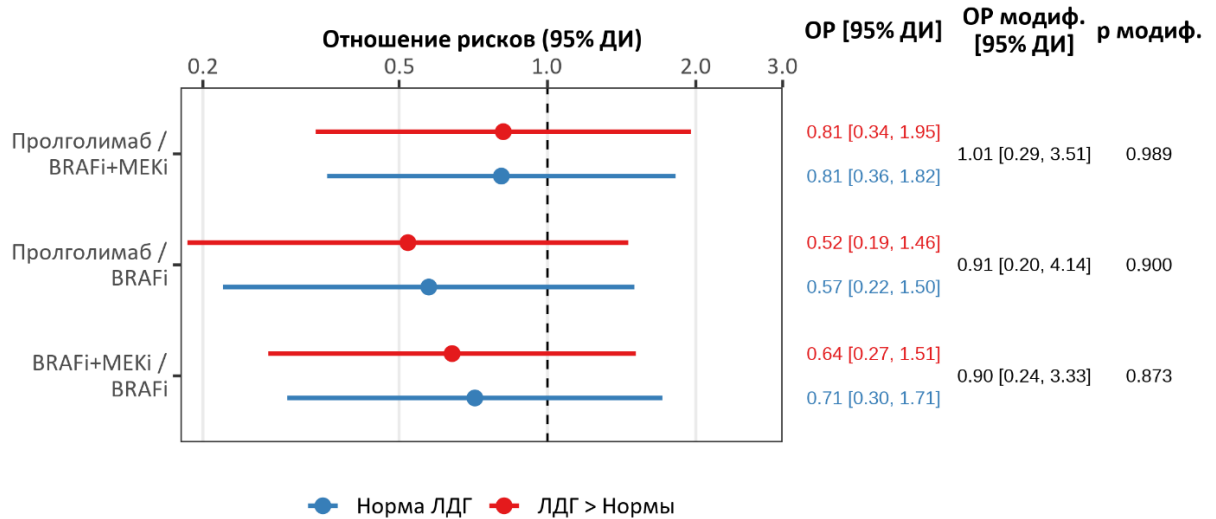


Рисунок 5.51 – Отношение рисков для общей выживаемости между группами терапии в группах по уровню ЛДГ и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от уровня ЛДГ

Статистически значимых различий в отношениях рисков для ВБП в каждой паре сравниваемых опций терапии между мужчинами и женщинами нет (Рисунок 5.52).

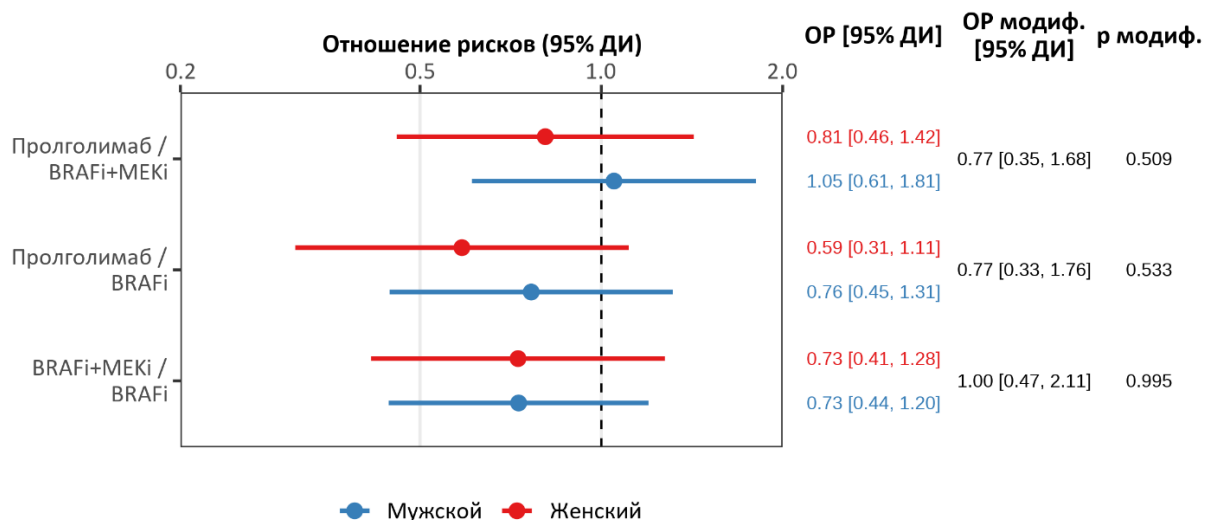


Рисунок 5.52 – Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования между группами терапии по полу и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от пола

Возраст не является статистически значимым модификатором эффекта пролголимаба по сравнению с таргетной терапией в отношении ВБП (Рисунок 5.53).

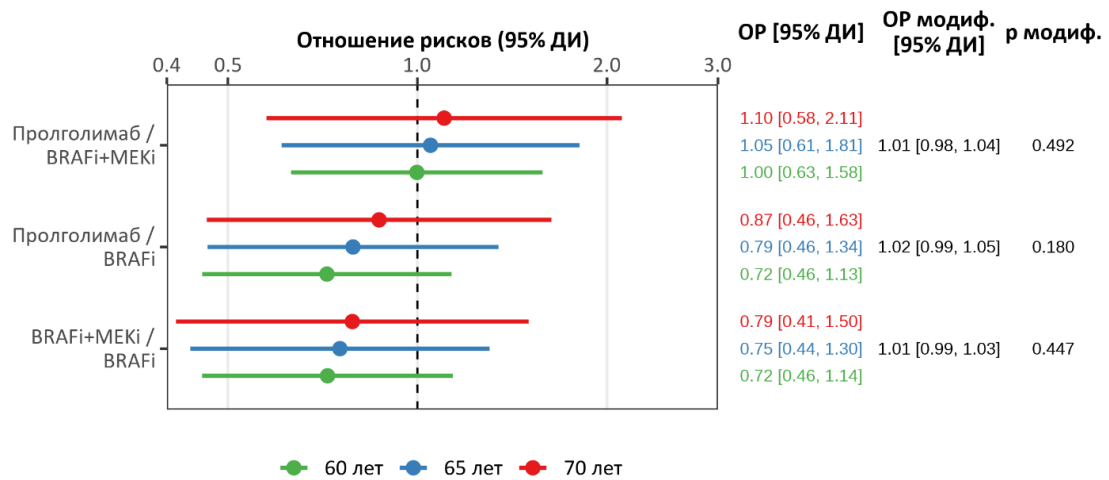


Рисунок 5.53 – Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования между группами терапии при некоторых значений возраста и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от возраста

В группе пациентов с M1c-подстадией заболевания отношение рисков для ВБП в группе пролголимаба по сравнению с кТТ статистически значимо меньше, чем в группе пациентов M0, M1a, M1b, хотя внутри обеих подгрупп по M1. Для всех остальных пар сравнения статистически значимого эффекта модификации со стороны M1-подстадии нет (Рисунок 5.54).

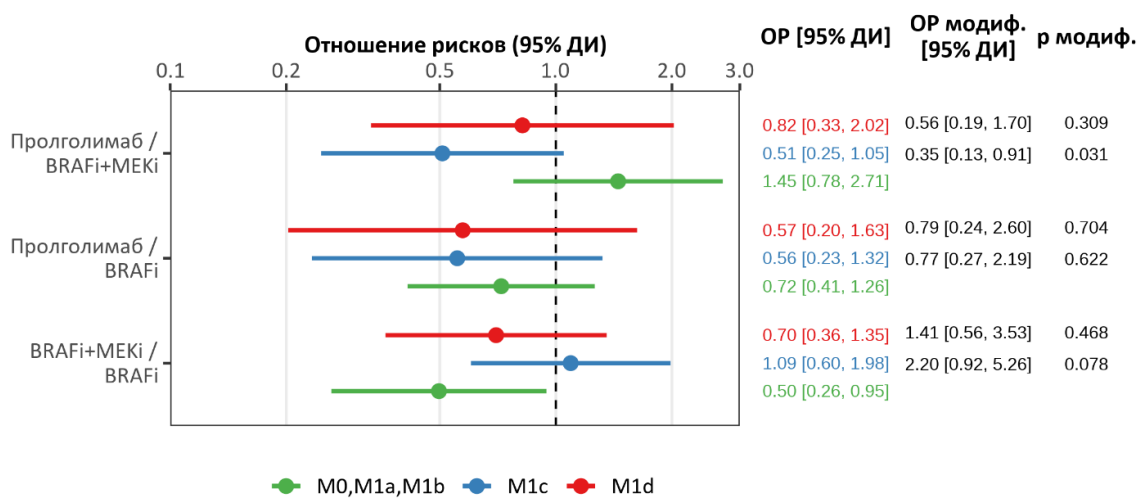


Рисунок 5.54 – Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования между группами терапии в группах по М-стадии заболевания и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от М-стадии

Статистически значимых различий в отношениях рисков для ВБП в каждой паре сравниваемых опций терапии между пациентами с исходным статусом ECOG, равным 0 и 1 или более (Рисунок 5.55), и уровнем ЛДГ нет (Рисунок 5.56).

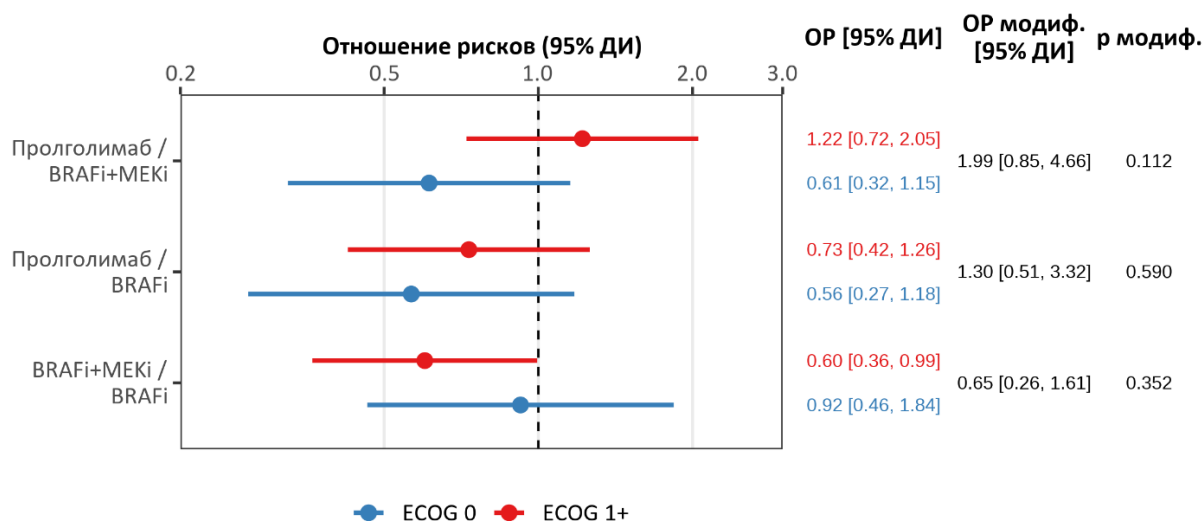


Рисунок 5.55 – Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования между группами терапии в группах по ECOG и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от ECOG

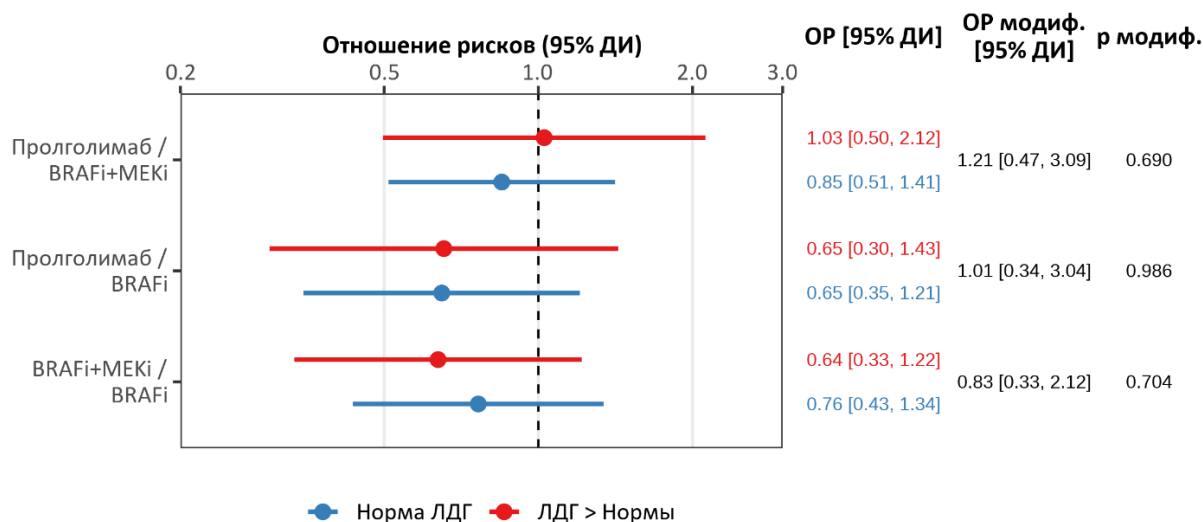


Рисунок 5.56 – Отношение рисков для выживаемости без прогрессирования между группами терапии в группах по уровню ЛДГ и оценка модификации эффекта терапии в зависимости от уровня ЛДГ

В целом, вполне возможно, что эффективный размер выборки (после взвешивания) оказался недостаточным для проведения анализа модификации эффекта пролголимаба по сравнению с таргетной терапией с приемлемой мощностью и точностью полученных оценок и поэтому не позволил выявить такие подгруппы пациентов, для которых терапия пролголимабом является статистически значимо лучшей по ОВ и/или ВБП, чем таргетная терапия или наоборот.

5.3.4 Резюме

При сравнении результатов выживаемости в рутинной клинической практике на периоде после 6 месяцев пролголимаб продемонстрировал статистически значимое преимущество ВБП по сравнению с монотерапией ИПК BRAF (ОР = 0,44 (95% ДИ: 0,23–0,87; $p=0,018$)) и не меньшую эффективность по сравнению с комбинированной таргетной терапией (ОР = 0,57 (95% ДИ: 0,31–1,07; $p=0,080$)). Общая выживаемость в 30 месяцев численно выше при терапии пролголимабом и составила 63%, при комбинированной таргетной терапии – 53% и 43% при монотерапии ИПК BRAF. Разница в средней ожидаемой продолжительности жизни за 30 месяцев при терапии пролголимабом по сравнению с комбинированной таргетной терапией составляет 0,82 мес. (95% ДИ: -1,98; 3,61; $p=0,566$); при сравнении с монотерапией ИПК BRAF – 2,88 мес. (95% ДИ: -0,40; 6,16; $p=0,085$). Было отмечено снижение риска летального исхода при терапии пролголимабом на 18% по сравнению с комбинированной таргетной терапией (95% ДИ: 0,473–1,418; $p=0,476$).

Не было выявлено факторов, ассоциированных с ОВ или ВБП, при сравнении первой линии терапии пролголимабом и комбинированной таргетной терапией.

Проведенные исследования демонстрируют преимущество иммунотерапии ИКТИ в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* без метастатического поражения головного мозга, и, что заслуживает отдельного внимания, преимущество монотерапии анти-PD1 по сравнению с комбинированной таргетной терапией в отношении общей выживаемости пациентов. Проведенный сетевой метаанализ вносит существенный вклад в доказательную базу выбора первой линии терапии при метастатической меланоме. Проведение двух исследований реальной клинической практики на территории Российской Федерации позволило не только оценить вклад данных режимов лечения и охарактеризовать популяции пациентов, которым назначается иммунотерапия и таргетная терапия, но и провести адекватное сравнение этих режимов между собой с целью пополнения базы доказательств.

На основании проведенных исследований составлен алгоритм принятия решения о системной терапии метастатической меланомы в зависимости от статуса мутации в гене *BRAF*. (Рисунок 5.57).

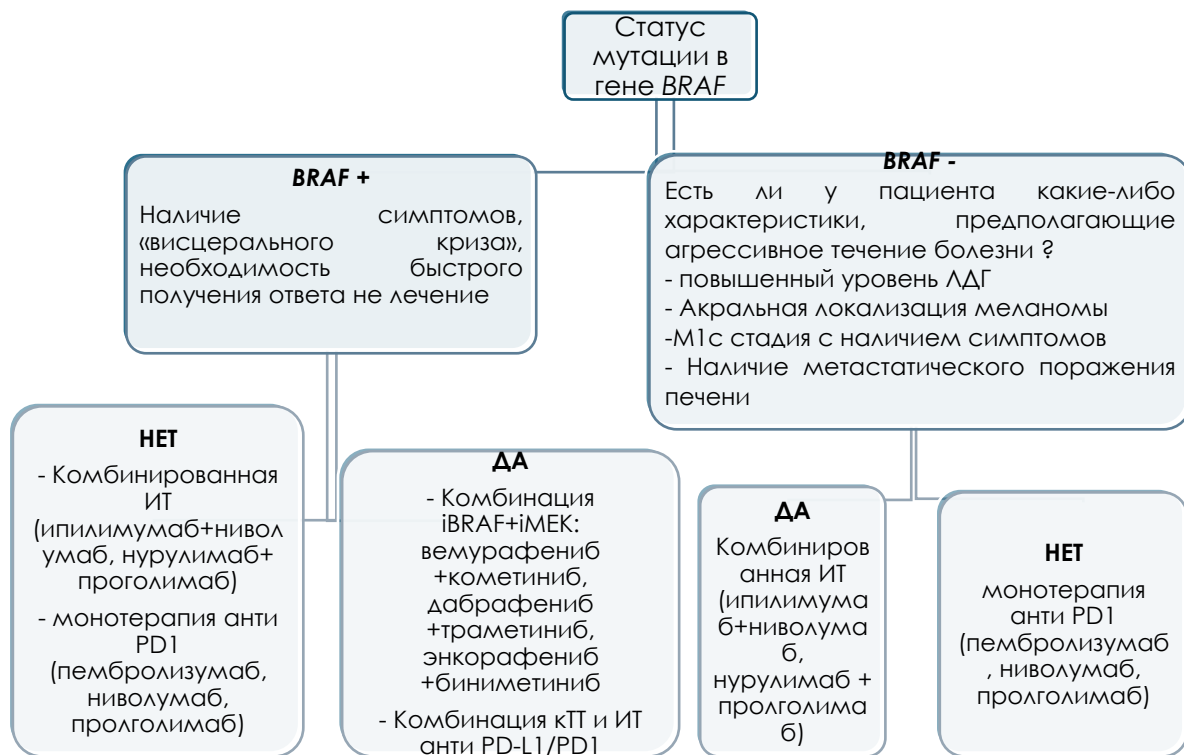


Рисунок 5.57 – Выбор системной терапии при метастатической меланоме с M1a-c (без метастазов в ЦНС)

5.4 Поисковое исследование роли цодНК при метастатической меланоме

Целью данной части пилотного исследования явилась оценка возможностей использования качественного и количественного анализа вкДНК и цдНК у пациентов с метастатической меланомой до и во время проведения лекарственной терапии (на различных ее этапах), а также определение специфичности и чувствительности теста.

Задачи:

1. Валидация тест-системы с определением клинической чувствительности и специфичности.
2. Определение конкордантности мутационного статуса цодНК и опухолевого материала.
3. Предварительная оценка прогностического значения выявления цодНК при метастатической меланоме.

Методы:

1. Включение не менее 20 пациентов, находящихся на различных этапах лекарственной терапии по поводу метастатической меланомы с известной мутацией в гене *BRAF*, определенной в образцах опухоли.
2. Забор образцов крови у включенных пациентов в момент проведения радиологической оценки распространенности опухолевого процесса.
3. Обработка образцов крови и извлечение ДНК в соответствии с методологией.
4. Проведение молекулярно-генетического исследования клинического материала (образцов плазмы и парафиновых блоков).
5. Проведение сравнительного анализа мутационных изменений в гене *BRAF* в опухолевом материале, полученном при биопсии или операционном материале и в циркулирующей в крови опухолевой ДНК (цодНК), проведение корреляции цодНК и радиологическим ответом опухоли на проводимую терапию.

5.4.1 Материалы и методы

Исследуемая популяция и дизайн исследования

Для проспективной валидации и оценки применимости в клинической практике, разработанной ранее в рамках научной программы в НИИ им. Энгельгарда, тест-системы по оценке цодНК при меланоме в исследование были включены в общей сложности 23 пациента с метастатической меланомой. Все они проходили лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов. Одобрение исследования было дано комитетом по этике НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Все эксперименты проводились в соответствии с соответствующими нормативными актами.

У 23 пациентов с меланомой (10 мужчин и 13 женщин) до или во время противоопухолевой терапии было взято 25 образцов плазмы. 15 пациентов из 23 – участники исследования ADMIRE (результаты описаны в главе 2) и 8 пациентов – дополнительно включенные пациенты, в основном получающие иммунотерапию ИКТИ. Во всех случаях статус мутации *BRAF* был известен и определен ранее на парафиновых образцах опухоли пациентов методом алель-специфичной ПЦР до включения в исследование: 21 пациент с мутацией *BRAF* V600E и 2 пациента с мутацией *BRAF* V600K. Средний возраст составил $49,9 \pm 11,7$ лет. По локализации первичной опухоли пациенты распределились следующим образом: нижняя конечность – 10, верхняя конечность – 2, туловища – 5, область головы и шеи – 2, без ВПО – 4. На момент постановки диагноза метастатической меланомы следующее

распределение по стадиям: M1a – 8 пациентов, M1b – 5 пациентов, M1c – 8 пациентов, M1d – 2 пациента.

Дизайн исследования представлен на рисунке 5.58.



Рисунок 5.58 – Дизайн исследования

Обработка образцов крови и извлечение ДНК

Для проведения исследований использовали плазму. От 9 до 18 мл венозной крови собирали в пробирки, содержащие ЭДТА, и не более, чем через два часа после сбора, центрифугировали при $200\times g$ в течение 15 мин при 4°C . Супернатант осторожно переносили в центрифужную пробирку объемом 15 мл и повторно центрифугировали при $1200\times g$ в течение 15 мин при 4°C . Супернатант осторожно переносили в новую центрифужную пробирку объемом 15 мл и повторно центрифугировали при $2200\times g$ в течение 15 мин при 4°C . Плазму осторожно переносили в криопробирки и хранили при температуре -80°C .

БкДНК выделяли из 2–5 мл плазмы с использованием набора QIAamp Circulating Nucleic Acid kit (Qiagen, Германия).

Молекулярно-генетическое исследование клинического материала

Анализ бкДНК на наличие соматических мутаций в гене *BRAF* был осуществлен с помощью биологических микрочипов и цифровой капельной ПЦР. Исследование было выполнено сотрудниками Лаборатории биологических микрочипов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук.

Метод генотипирования соматических мутаций в бкДНК с помощью биологических микрочипов основан на использовании LNA-блокирующей гнездной ПЦР с последующей

гибридизацией продуктов амплификации на гидрогелиевых микрочипах. В ходе первого этапа ПЦР происходит преимущественная наработка мутантной последовательности таргетного участка ДНК, поскольку LNA-содержащий олигонуклеотид специфически связывается с таргетной последовательностью ДНК дикого типа, препятствуя ее амплификации. Полученный в ходе первого этапа ПЦР-продукты затем используются в качестве матрицы на втором этапе ПЦР (ассиметричной), в ходе которой происходит наработка преимущественно одноцепочечного флуоресцентно-меченного ПЦР-продукта. Затем меченный ПЦР-продукт гибридизуется с олигонуклеотидами, иммобилизованными в каплях гидрогеля на поверхности биологического микрочипа. Каждая капля гидрогеля содержит олигонуклеотид, комплементарный либо последовательности дикого типа, либо определенной мутантной последовательности целевого участка. После гибридизации биологические микрочипы анализируются с помощью Комплекса универсального аппаратно-программного для анализа биологических микрочипов. В зависимости от полученных картин гибридизации делается вывод о наличии или отсутствии в образце соматических мутаций. Биологический микрочип для качественного анализа соматических мутаций в гене *BRAF* в циркулирующей опухолевой ДНК был разработан ранее в лаборатории биологических микрочипов федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук. Биологический микрочип позволяет одновременно выявлять 6 соматических мутаций в гене *BRAF*: V600E [c.1799T>A], V600E [c.1799_1800delTGinsAA], V600K [c.1798_1799delGTinsAA], V600R [c.1798_1799delGTinsAG], V600M [c.1798G>A], and V600D [c.1799_1800delTGinsAT] с аналитической чувствительностью 0,05% мутантной ДНК на фоне ДНК дикого типа. Процедура проведения анализа детально описана в статье [202].

Для количественного анализа мутации *BRAF* V600E в бкДНК с помощью цифровой капельной ПЦР была использована система Bio-Rad QX-200 с программным обеспечением QuantaSoft (Bio-Rad, США) в соответствии с инструкциями производителя. Процедура проведения анализа описана в [202]. Каждый образец плазмы анализировался в двух повторах. Относительная количественная оценка была определена как отношение количества копий *BRAF* V600E к общему количеству копий (*BRAF* WT + *BRAF* V600E).

Фиксированные формалином, залитые в парафин (FFPE) ткани анализировали для поиска соматических мутаций *BRAF*.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения SPSS 20.0 (IBM, SPSS, США). В связи с ненормальным распределением большинства изучаемых показателей данные представлены для категориальных переменных в виде абсолютных и

относительных значений – n (%), в случае непрерывных переменных – в виде Me [25;75], где Me – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили. Статистические различия между качественными результатами оценивались с помощью двустороннего точного критерия Фишера, в то время как количественные данные оценивались с помощью U -критерия Манна-Уитни. Для сравнения долей использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Для оценки информативности и разрешающей способности диагностического теста проводился ROC-анализ и оценка чувствительности (Se), которая определяется как доля пациентов, действительно имеющих состояние среди тех, у кого тест был положительным (высокий риск), и специфичности (Sp), которая определяется как доля людей, не имеющих состояния среди всех, у кого тест оказался отрицательным (низкий риск). Критерием выбора оптимального порога отсечения взято требование максимальной суммарной Se и Sp . Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана-Мейера. Значения P ниже 0,05 считались статистически значимыми.

5.4.2 Оценка качественного и количественного анализа вкДНК и цоДНК у пациентов с метастатической меланомой

В проспективное исследование включено 23 пациента, у которых было получено 25 образцов крови для исследования (2 пациента сдали дважды образцы крови – один образец из которых был взят при прогрессировании: у одного пациента клинически значимое прогрессирование с метастатическим поражением печени, у другого пациента – сохранение экстракраниального ответа на проводимой терапии и появление нового интракраниального метастаза размером 4 мм). Пациенты сдавали кровь в момент проведения оценки эффективности терапии на фоне лечения или до лечения. Более подробно все характеристики пациентов представлены в таблице 5.46.

Таблица 5.46 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр		Me [Q25; Q75], n (%)
Возраст, лет		54,00 [42,00; 61,00]
Мужчины/Женщины		10 (43,5%)/13 (56,5%)
V600E/V600K		21 (91,3%)/2 (8,7%)
Стадия	M1a	8 (34,8%)
	M1b	5 (21,7%)
	M1c	8 (34,8%)
	M1d	2 (8,7%)

Локализация первичной опухоли	Нижняя конечность	10 (43,5%)
	Верхняя конечность	2 (8,7%)
	Туловище	5 (21,7%)
	Область головы и шеи	2 (8,7%)
	Без ВПО	4 (17,4%)

Концентрация внеклеточной ДНК в плазме и доля мутантной ДНК были определены с помощью цифровой капельной ПЦР. Средняя концентрация внеклеточной ДНК в исследуемых образцах плазмы составила $3317 \pm 2,925$ копий/мл. В *BRAF* V600 положительных образцах плазмы доля мутантной ДНК варьировала от 0,3 до 48,4% и выявлялась у 30,4% включенных в анализ пациентов (Таблица 5.47).

Таблица 5.47 – Выявление цоДНК у всех обследованных пациентов

Показатели	Me [Q25; Q75] n (%)
Концентрация внеклеточной ДНК, копий/мл	2004,50 [1442,25; 4378,50]
Выявление циркулирующей опухолевой ДНК	7 (30,4%)
Полный ответ/выявление цоДНК	6 (26,1%)/0 из 6
Частичный ответ/выявление цоДНК	7 (30,4%)/0 из 7
Стабилизация/выявление цоДНК	1 (4,4%)/1 из 1
Прогрессирование/выявление цоДНК	7 (30,4%)/ 4 из 7
Забор до начала терапии/выявление цоДНК	2 (8,7%)/ 2 из 2
Количество пациентов с летальным исходом	11 (44,0%)

Среди включенных пациентов, как было описано выше, были включены пациенты с полным или частичным ответом на фоне проведения противоопухолевой терапии. Что может объяснять такой низкий % выявляемости. При включении в подсчет пациентов со статусом «прогрессирование болезни / до начала новой линии лекарственной терапии» конкордантность с опухолевым материалом составила 87,5%.

На рисунке 5.59 представлена концентрация внеклеточной ДНК в плазме пациентов в зависимости от варианта ответа на терапию, у пациентов с прогрессированием заболевания концентрация вкДНК значительно выше, чем у пациентов с полным ответом ($1641,50 [1042,50; 3711,00]$ против $4870,00 [2049,75; 8370,50]$, $p=0,026$).

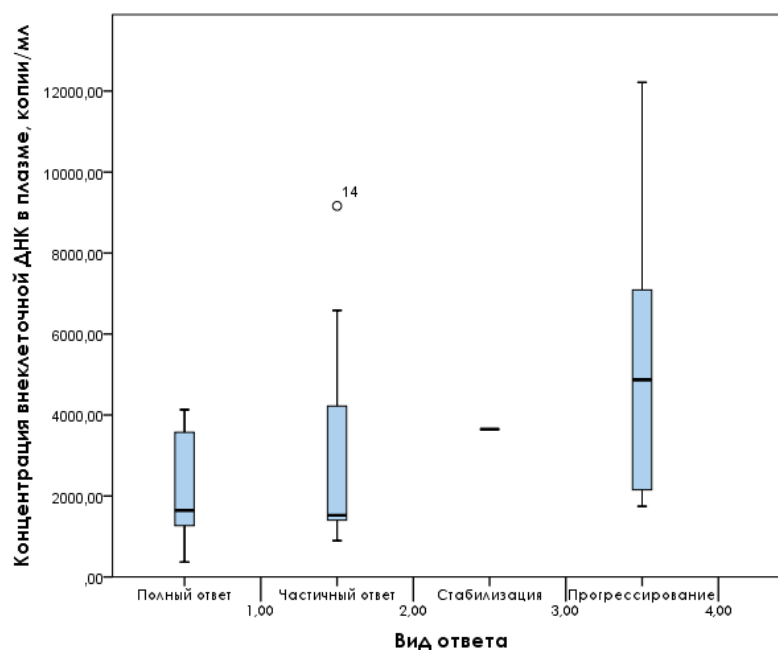


Рисунок 5.59 – Концентрация внеклеточной ДНК в плазме пациентов в зависимости от варианта ответа на лекарственную терапию

Концентрация вкДНК была включена в ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности, где переменной состояния было выбрано прогрессирование по сравнению с полным ответом на терапию (Рисунок 5.60).

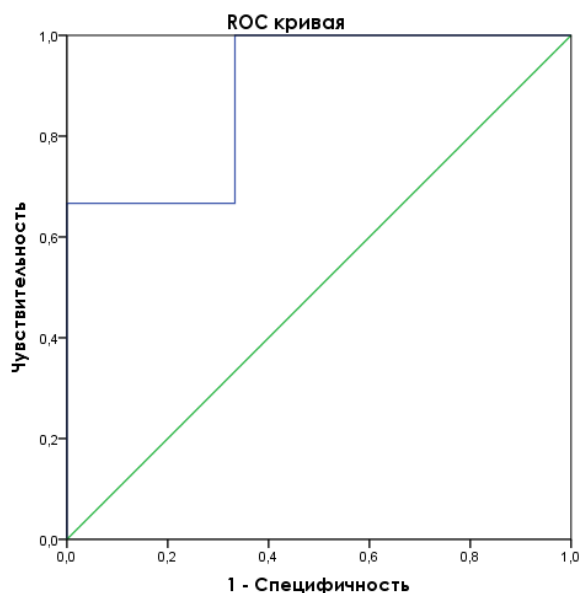


Рисунок 5.60 – ROC-кривая идентификации пороговых значений вкДНК для прогрессирования заболевания у пациентов с метастатической меланомой

Прогностическая оценка вкДНК и цДНК

Уровень вкДНК $\geq 1947,5$ копий/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 67,7% ассоциирован с прогрессированием меланомы (AUC = 0,889; $p=0,025$).

Следующим этапом проведен анализ цДНК в зависимости от статуса пациента. При медиане наблюдения от момента забора крови – 40 [7; 83] месяцев. Среди пациентов, у которых летальный исход не наступил цДНК не определялась, в то время как среди пациентов с летальным исходом – выявлялась у 45,5% (ОШ = 1,833; 95% ДИ: 1,069–3,144, $p=0,014$).

Для оценки общей выживаемости в зависимости от цДНК (определяемая цДНК против неопределяемой цДНК) при метастатической меланоме применялся метод Каплана-Мейера (однофакторный) с графическим изображением кривых выживаемости. Общая выживаемость благоприятнее у пациентов без цДНК (Log-rank $p<0,001$, медиана – 5,0, 95% ДИ: 2,85–7,15) (Рисунок 5.61). Медиана выживаемости у пациентов с неопределяемой цДНК составила 70,00 [31,50; 83,00] мес., в то время как у пациентов с наличием цДНК – 5,50 [3,75; 77,75] мес.

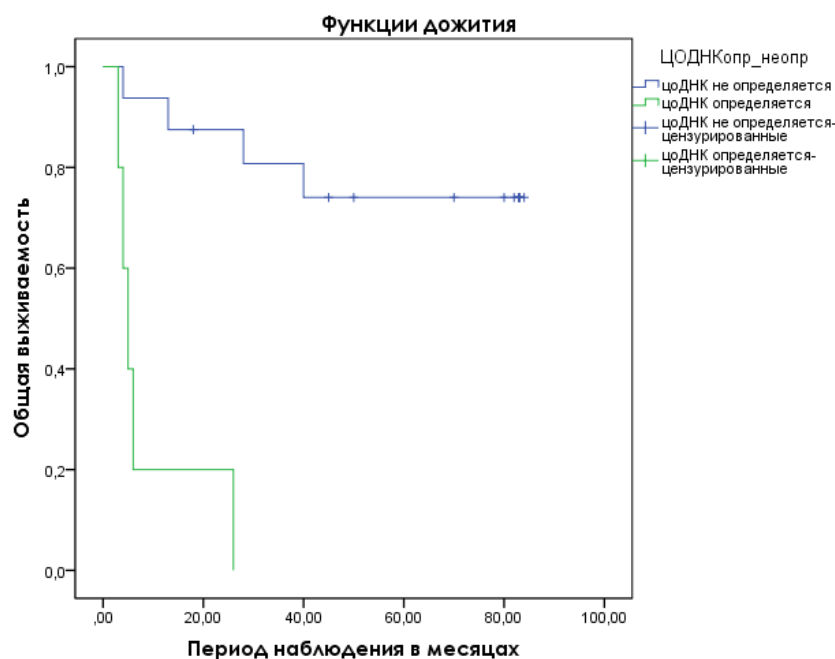


Рисунок 5.61 – Общая выживаемость у пациентов с выявленной / не выявленной цДНК в течение наблюдаемого периода

5.4.3 Резюме

Циркулирующая опухолевая ДНК является перспективным биомаркером у пациентов с метастатической меланомой (особенно с наличием активирующих мутаций). Она позволяет улучшить диагностику молекулярно-генетических изменений у пациентов, особенно когда не

доступен образец опухолевой ткани или при невозможности взять биопсию для анализа мутаций, позволяет проводить мониторинг и прогнозирование течения заболевания, а также при необходимости вносить изменения в план лечения в зависимости от молекулярного профиля опухоли. Несмотря на значимые преимущества этого анализа: минимально инвазивный метод, быстрое получение данных, возможность динамического наблюдения, до сих пор существует ряд факторов, ограничивающих широкое использование: стандартизация методов, их чувствительность и специфичность (особенно при низких уровнях цоДНК). Тем не менее полученные результаты демонстрируют возможности использования цоДНК у пациентов с метастатической меланомой, получающих лекарственную терапию. Низкая выявляемость цоДНК в нашем исследовании для всех включенных пациентов связана с тем, что в данное пилотное исследование включались пациенты с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* на различных этапах лекарственного лечения: до начала терапии/ при прогрессировании, при достижении объективного ответа (полный ответ и частичный ответ) или стабилизации на фоне терапии.

В рамках пилотного исследования была показана возможность определения вкДНК и цоДНК у пациентов с метастатической меланомой с наличием мутации в гене *BRAF*. Средняя концентрация внеклеточной ДНК в исследуемых образцах плазмы составила $3317 \pm 2,925$ копий/мл. В *BRAF* V600 положительных образцах плазмы доля мутантной цоДНК варьировала от 0,3 до 48,4% и выявлялась у 30,4% пациентов среди всех пациентов с разным статусом болезни, и значительно чаще определялась у пациентов с прогрессированием/ до начала новой линии терапии – 87,5%. Концентрация внеклеточной ДНК у пациентов с метастатической меланомой становится тем выше, чем хуже ответ на терапию и становится наиболее высокой у пациентов с прогрессированием заболевания. Уровень внеклеточной ДНК $\geq 1947,5$ копий/мл с чувствительностью 83,3% и специфичностью 67,7% ассоциирован с прогрессированием заболевания при метастатической меланоме. Определяемая *BRAF* V600 цоДНК в процессе терапии у пациентов с метастатической меланомой связана с неблагоприятным прогнозом и исходом: медиана общей выживаемости у пациентов с неопределяемой цоДНК составила 70,00 [31,50; 83,00] мес., в то время как у пациентов с определяемой цоДНК всего лишь 5,50 [3,75; 77,75] мес. (Log-rank $p < 0,001$).

Целесообразно продолжить дальнейшие исследования о роли вкДНК и цДНК, методологии их определения у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике и для определенных клинических сценариев (например, у пациентов с отменой терапии ИКТИ при достижении максимальной клинической пользы или в более ранний период времени сразу при достижении полного ответа в первые 12 недель лечения, с возможностью проведения оценки до начала терапии и в динамике). Это позволит в последующем более широко внедрить в

клиническую практику и использовать этот тест как доступный биомаркер, позволяющий не только прогнозировать течение заболевания, но и менять тактику лечения или более обоснованно отменять терапию, «не перелечивая пациентов», без потери эффективности, экономя тем самым бюджет здравоохранения и позволяя получать современное и дорогостоящее лечение все большему числу пациентов, которым это необходимо.

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ

Целью этой части работы явилась оценка возможностей достижения преимуществ лечения и сокращения расходов за счет выполнения оптимальной последовательности лечения на основании проведения клинико-экономического анализа последовательностей терапии и оценки доступности современной лекарственной терапии в Российской Федерации.

Для достижения цели мы поставили перед собой следующие задачи:

1. Оценить сравнительную фармакоэкономическую эффективность применения схемы терапии пролголимабом в первой линии и комбинированной терапии ингибиторами BRAF/MEK во второй линии против схемы терапии ингибиторами BRAF/MEK в первой линии и пролголимабом во второй линии у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF*.
2. Провести анализ официального сайта единой информационной системы в сфере закупок 44-ФЗ и 223-ФЗ (zakupki.gov.ru) в Российской Федерации.
3. Провести опрос среди специалистов для оценки доступности лекарственной терапии метастатической и/или неоперабельной меланомы в Российской Федерации.

6.1 Материалы и методы

Клинико-экономический анализ

Для проведения клинико-экономического анализа применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией ИПК BRAF и MEK у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600 использовался метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность» (СЕА). В соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России, исследование выполнено с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации с учетом прямых медицинских затрат: затраты на лекарственную терапию метастатической меланомы пролголимабом и препаратами сравнения, затраты на амбулаторно-поликлинические услуги по наблюдению за пациентами, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ). Моделирование результатов проводилось на временном горизонте 5 лет.

В настоящем исследовании использовалась комплексная модель Маркова и дерева решений, в рамках которой пациентам назначалась терапия либо пролголимабом, либо таргетная терапия ИПК BRAF и MEK (комбинацией дабрафениба и траметиниба или

комбинацией вемурафениба и кобиметиниба). Методология исследования для схемы терапии с применением комбинации вемурафениба и кобиметиниба не отличалась от схемы терапии с применением комбинации дабрафениба и траметиниба, и потому в дальнейшем описывается только последняя.

Так, при прогрессировании на терапии пролголимабом в первой линии предполагалось назначение таргетной терапии во второй линии, а пациентам, получавшим терапию комбинацией дабрафениба и траметиниба в первой линии, при прогрессировании назначалась терапия пролголимабом. При прогрессировании на второй линии терапии в качестве третьей линии назначалась терапия комбинацией ипилимумаба и ниволумаба, после прогрессирования на которой оказывалась паллиативная помощь. Таким образом, сравниваются схемы терапии при лечении пациентов: пролголимаб -> таргетная терапия ИПК BRAF/MEK -> ипилимумаб + ниволумаб (схема пролголимаб-BRAF/ИПК MEK) и схема терапии в первой линии ИПК BRAF/MEK -> пролголимаб -> ипилимумаб + ниволумаб (схема ИПК BRAF/MEK-пролголимаб). Разработанная для расчета затрат и исходов при лечении метастатической меланомы комплексная модель «дерева решений» и модели Маркова приведена на рисунке 6.1. Использовались данные наблюдательных исследований реальной клинической практики FORA и ADMIRE. Горизонт моделирования составил 5 лет, цикл модели Маркова – одна неделя.

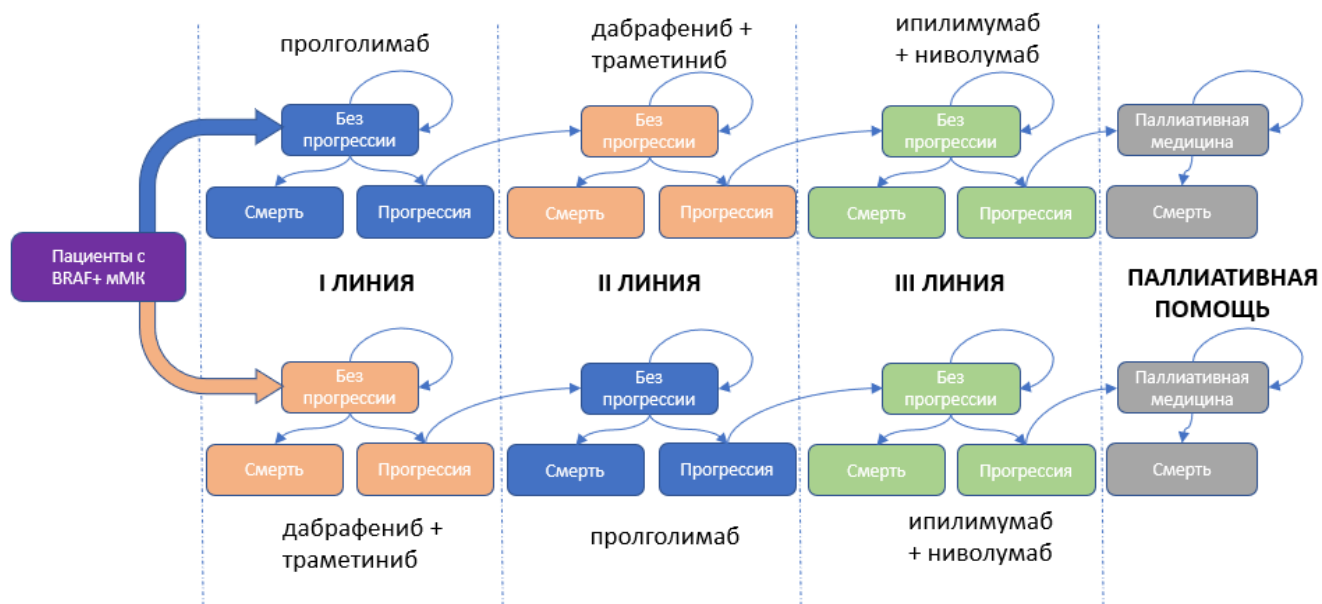


Рисунок 6.1 – Комплексная модель «дерева решений» и модели Маркова

Было проведено моделирование кривых ОВ и ВБП. На основе кривых ВБП рассчитывалась длительность приема лекарственных препаратов (ЛП). Считалось, что пациенты принимают ЛП до наступления прогрессирования или смерти, если она наступила до прогрессирования, и длительность этого приема определялась длительностью ВБП. Оценка

длительности ОВ и ВБП в 1-й линии терапии для пролголимаба и ИПК BRAF/МЕК была получена путем построения соответствующих кривых выживаемости Каплана-Мейера на основании данных скорректированного непрямого сравнения (СНС) по данным Сапожникова К.В. и др. [20]. Аппроксимация кривых ВБП и ОВ проводилась согласно методу, описанному и валидированному в исследовании Diaby V. и соавт. [113].

Поиск подходящей параметрической функции выживаемости осуществлялся из экспоненциального, лог-логистического, логнормального распределений, распределений Вейбулла и Гомпертца, а также гибкой параметрической модели выживаемости со сплайнами по методу Royston P. и Parmar M. [266]. В соответствии с критериями выбора оптимальной модели (информационный критерий Акаике, неперевышение экстраполированных значений ВБП по сравнению с ОВ, визуальный анализ) для дальнейшего фармакоэкономического моделирования была выбрана гибкая параметрическая модель выживаемости со сплайнами, за исключением аппроксимации ОВ для терапии пролголимабом в 1-й линии, для которой наилучшим оказалось распределение Гомпертца.

Аналогичным образом была проведена аппроксимация кривых выживаемости для последующих линий терапии [86, 306]. Расчет затрат (Таблица 6.1) на лекарственную терапию производился исходя из средневзвешенной цены фактических закупок согласно данным IQVIA [6] на протяжении 12 месяцев, начиная с марта 2022 г. Для препаратов с режимом дозирования, зависящим от массы тела, средний вес пациента принимался равным 70 кг. Исходя из режима применения, а также формы выпуска препаратов была рассчитана норма потребления количества упаковок на 52 недели терапии, после чего рассчитывались средние затраты на 1 неделю терапии.

Таблица 6.1 – Расчет затрат на лекарственную терапию

МНН	Средневзвешенная цена за упаковку	Кол-во уп. / кол-во недель	Затраты на терапию	Затраты на неделю терапии
Пролголимаб	165 934,33	26 / 52 нед.	271 700,00	82 967,17
Дабрафениб	250 621,13	13 / 52 нед.	223 729,94	81 432,25
Траметиниб	98 374,22	52 / 52 нед.	322 608,00	
Ниволумаб	86 076,48	3,2 / 12 нед. (в комбинации с ипилимумабом)	314 658,21	22 953,73
		32 / 40 нед. (монотерапия)		68 861,18
Ипилимумаб	208 576,72	16 / 12 нед. (в комбинации с ниволумабом)	314 600,00	278 102,29
Вемурафениб	44 185,07	52 / 52 нед.	2 297 623,64	79 662,74
Кобиметиниб	141 910,67	13 / 52 нед.	1 844 838,71	

В силу того, что форма выпуска дабрафениба и траметиниба не кратна неделе приема, в целях унификации результата было принято считать норму потребления дабрафениба и траметиниба равной 12,1 упаковок в течение 52 недель.

Для ниволумаба и ипилимумаба, так как у данных препаратов отличается режим дозирования в течение первых 12 недель терапии, расчет производился отдельно для первых 12 недель: для ниволумаба, исходя из веса пациента в 70 кг и режима дозирования 1 мг/кг, оптимальным было применение 2 флаконов по 4 мл, что для упрощения считалось равным 0,8 флакона по 10 мл.

После 12 недель режим применения ниволумаба составлял 240 мг раз в 3 недели, что соответствует 2 флаконам по 10 мл и одному флакону 4 мл, или в рамках вышеописанного упрощения – 2,4 флакона по 10 мл.

Частота развития учтенных НЯ представлена в таблице 6.2. Был проведен расчет затрат на коррекцию НЯ (Таблица 6.3) и на наблюдение за пациентами [75, 143, 215].

Таблица 6.2 – Частота развития учтенных в марковской модели НЯ 3–4 степеней тяжести с частотой > 3% на 1–3-й линиях терапии

Нежелательное явление (НЯ)	Частота возникновения НЯ, % на 1–3-й линиях терапии		
	Пролголимаб [11]	Дабрафениб + траметиниб [13]	Ипилимумаб + ниволумаб [312]
Лихорадка	НД	16,0%	НД
Гипертония	3,3%	12,0%	НД
Озноб	НД	4,0%	2,3%
Уменьшение фракции выброса	НД	8,0%	НД
Сыпь	1,6%	НД	3,6%
Диарея/колит	НД	1,0%	3,1%
Гепатит	НД	НД	6,4%
Пневмония	НД	НД	4,0%
Аллергия/гиперчувствительность	3,3%	НД	НД
Кашель/отек	3,3%	НД	НД

Таблица 6.3 – Затраты на коррекцию одного законченного случая НЯ 3–4-й степеней тяжести

Нежелательное явление	КСГ	Коэффициенты затратоемкости (КЗ)	Стоимость законченного случая, руб.
Лихорадка	st27.012	0,53	13 310,88
Гипертония	st27.005	0,70	17 580,40
Озноб	st27.012	0,53	13 310,88

Уменьшение фракции выброса	st25.004	1,01	25 366,01
Сыпь	st06.004	0,32	8 036,76
Диарея/колит	st27.004	0,59	14 817,77
Гепатит	st04.004	1,21	30 388,98
Пневмония	st23.004	1,28	32 147,02
Аллергия/гиперчувствительность	st03.002	0,27	6 781,01
Кашель/отек	st27.010	0,75	18 836,15

Модель предусматривает переход пациентов между пятью состояниями: «1-я линия терапии» – терапия с применением пролголимаба или комбинации дабрафениба и траметиниба до прогрессирования на данной терапии; «2-я линия терапии» – смена терапии на противоположную относительно назначенной в первой линии до прогрессирования на данной терапии; «3-я линия терапии» – терапия с применением комбинации ниволумаба и ипилимумаба до прогрессирования; «Паллиативная помощь»; «Смерть».

Вероятности переходов между состояниями рассчитывались на основании данных об отношении рисков для ВБП и ОВ сравниваемых схем терапии, полученных из непрямого сравнения всех рассматриваемых схем терапии. Временной горизонт моделирования составил 5 лет. Выбор длительности моделирования обусловлен длительностью медианы ОВ в первой линии, составляющей 3–4 года в зависимости от вида терапии. Длительность цикла в модели была принята равной 1 неделе. Модель начинали с выбора лекарственного средства терапии 1-й линии. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном из первых четырех состояний, может остаться в исходном состоянии, перейти в следующее состояние либо умереть. Длительность ОВ рассчитывалась как сумма лет жизни в состояниях «1-я линия терапии» – «3-я линия терапии» и «Паллиативная помощь», которые, в свою очередь, рассчитывались как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле модели. Длительность ВБП рассчитывалась как длительность нахождения в состояниях «1-я линия терапии» – «3-я линия терапии». Затраты на лекарственную терапию и купирование НЯ в каждой линии рассчитывались как сумма соответствующих затрат на каждый цикл нахождения пациента в модели до наступления прогрессирования. Затраты на ведение пациентов рассчитывались как сумма соответствующих затрат на каждый цикл нахождения пациента в состояниях «1-я линия терапии» – «3-я линия терапии» и «Паллиативная помощь». Более подробно это описано в статье Зырянова С.К. [6].

Анализ официального сайта единой информационной системы в сфере закупок 44-ФЗ и 223-ФЗ (zakupki.gov.ru) в Российской Федерации

Анализ официального сайта единой информационной системы в сфере закупок (zakupki.gov.ru) был проведен за период с 2020 года по 2022 год, а также с 01.01.2023 по

01.07.2023. Поиск производился по международным непатентованным наименованиям лекарств: ипилимумаб, вемурафениб и кобиметиниб, дабрафениба и траметиниба, пролголимаба, атезолизумаба, ниволумаба и пембролизумаба, а также по их торговым наименованиям. Были исключены данные об отмененных или незавершенных аукционах, а также запросы котировок в электронном виде, предполагающие только намерение провести аукцион, а не саму закупку лекарственных препаратов. Анализ включал в себя всю информацию о контракте, включая стоимость (начальная цена и итоговая цена закупки), количество закупленного лекарственного препарата и регион в каждом случае состоявшейся закупки.

При проведении этой части работы мы получили необходимую нам информацию по всем регионам, которые осуществляли закупки. Было принято решение в конечный анализ и представление в рамках этой работы включить ипилимумаб по двум основным причинам. В первую очередь, как препарат, который на момент проведения исследования редко использовался для других ЗНО (за исключением светлоклеточного рака почки и, в меньшей степени, опухолей, ассоциированных с MSI, мезотелиомы плевры, гепатоцеллюлярной карциномы и немелкоклеточного рака легкого) и в большей степени, если и закупался, то назначался пациентам с меланомой. В отличие от пембролизумаба, например, у которого в показаниях присутствует практически любое ЗНО в той или иной линии терапии. Во вторую очередь, по причине того, что комбинированная иммунотерапия с включением ипилимумаба по результатам клинических исследований является самой эффективной опцией лечения метастатической меланомы. Однако доступность ее во всех странах очень ограничена. Вторым этапом данной части исследования мы решили предпринять попытку оценить количество пациентов в Российской Федерации с метастатической меланомой (которым теоретически необходимо проведение лекарственной терапии). За основу расчетов количества пациентов была взята информация о показателях заболеваемости и смертности от ЗНО в Российской Федерации в 2020–2022 гг. [8, 9].

Проведение опроса среди специалистов

В августе 2023 года был разработан опросник. Для валидации опросник был направлен 10 независимым экспертам-онкологам и авторам клинических рекомендаций по лечению меланомы и других злокачественных опухолей. После внесения рекомендуемых правок опросник был финализирован и размещен на сайте профессиональной Ассоциации специалистов по проблемам меланомы (<https://melanoma.pro/survey-therapy>). Рассылка производилась дважды по базе специалистов, зарегистрированных на сайте профессиональной ассоциации «Меланома.про». Данный опрос содержал вопросы относительно возможных вариантов лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой. Целью данного

опроса явилась характеристика назначения тех или иных схем лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой как с наличием мутации в гене BRAF, так и без нее. Опросник представлен на рисунке 6.2.

Пациенты без метастатического поражения головного мозга

вне зависимости от мутации в гене BRAF

6) Распределите всех пациентов с метастатической/ неоперабельной меланомой в зависимости от варианта назначаемой лекарственной терапии первой линии (вне зависимости от мутации в гене BRAF, без метастатического поражения головного мозга) *:

Таргетная терапия	%
Иммунотерапия	%
Комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1)	%
Монотерапия анти PD1	%
Тройная комбинация	%
Химиотерапия	%
Симптоматическая терапия	%

при наличии мутации в гене BRAF

7) Распределите всех пациентов с метастатической/ неоперабельной меланомой в зависимости от варианта назначаемой лекарственной терапии первой линии (при наличии мутации в гене BRAF, без метастатического поражения головного мозга) *:

Таргетная терапия	%
Иммунотерапия	%
Комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1)	%
Монотерапия анти PD1	%
Тройная комбинация	%
Химиотерапия	%
Симптоматическая терапия	%

при отсутствии мутации в гене BRAF

8) Распределите всех пациентов с метастатической/ неоперабельной меланомой в зависимости от варианта назначаемой лекарственной терапии первой линии (при отсутствии мутации в гене BRAF, без метастатического поражения головного мозга) *:

Таргетная терапия	%
Иммунотерапия	%
Комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1)	%
Монотерапия анти PD1	%
Тройная комбинация	%
Химиотерапия	%
Симптоматическая терапия	%

Пациенты с метастатическим поражением головного мозга

вне зависимости от мутации в гене BRAF

9) Распределите всех пациентов с метастатической/ неоперабельной меланомой в зависимости от варианта назначаемой лекарственной терапии первой линии (**при наличии мутации в гене BRAF, с метастатическим поражением головного мозга**): *

Таргетная терапия		%
Иммунотерапия		%
Комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1)		%
Моноterapia анти PD1		%
Тройная комбинация		%
Химиотерапия		%
Симптоматическая терапия		%

при наличии мутации в гене BRAF

10) Распределите всех пациентов с метастатической/ неоперабельной меланомой в зависимости от варианта назначаемой лекарственной терапии первой линии (**вне зависимости от мутации в гене BRAF, с метастатическим поражением головного мозга**): *

Таргетная терапия		%
Иммунотерапия		%
Комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1)		%
Моноterapia анти PD1		%
Тройная комбинация		%
Химиотерапия		%
Симптоматическая терапия		%

при отсутствии мутации в гене BRAF

11) Распределите всех пациентов с метастатической/ неоперабельной меланомой в зависимости от варианта назначаемой лекарственной терапии первой линии (**при отсутствии мутации в гене BRAF, с метастатическим поражением головного мозга**): *

Таргетная терапия		%
Иммунотерапия		%
Комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1)		%
Моноterapia анти PD1		%
Тройная комбинация		%
Химиотерапия		%
Симптоматическая терапия		%

Лекарственная терапия

12) Используете ли Вы ипилимумаб при лечении других ЗНО? *

☐ да ☐ нет

13) Используете ли Вы атезолизумаб при лечении других ЗНО? *

☐ да ☐ нет

ОТПРАВИТЬ ↗

Рисунок 6.2 – Опрос специалистов, посвященный подходам к лекарственной терапии и назначаемым схемам терапии

6.2 Клинико-экономическая оценка лекарственной терапии метастатической меланомы

Сравнительная фармакоэкономическая эффективность последовательностей лекарственной терапии метастатической меланомы (пролголимаб – таргетная терапия и наоборот)

Согласно результатам моделирования, длительность медианы ОВ для схемы терапии, начинающейся с пролголимаба, составила 41 месяц, в то время как при терапии, начинающейся с комбинации дабрафениба и траметиниба – 26 месяцев. При этом по критерию ВБП длительность медианы оказалась сопоставимой для обеих вариантов терапии и составила 11,5 месяца для терапии, начинающейся с пролголимаба, и 12,2 месяца для терапии, начинающейся с комбинации дабрафениба и траметиниба.

Результаты настоящего исследования хорошо согласуются с данными, полученными из обобщенного исследования, где были проанализированы кривые выживаемости из 26 исследований и сгруппированы согласно стратегии терапии [287]. Так, в случае применения анти-PD-1 терапии ОВ составила 37,5 месяцев, в случае начала терапии с комбинации дабрафениба и траметиниба – 25 месяцев, ВБП составила 11,5 и 12,7 месяца соответственно.

Результаты моделирования показывают, что затраты при старте с пролголимаба в течение первого года оказались меньше соответствующих затрат терапии, начинающейся с комбинации дабрафениба и траметиниба, на 363,9 тыс. руб. (11%). Однако к пятому году затраты на лекарственную терапию стали выше на 150,3 тыс. руб. (2%).

Результаты прямых медицинских затрат за один год и пять лет терапии метастатической меланомы в расчете на одного пациента приведены в таблицах 6.4 и 6.5.

Таблица 6.4 – Результаты моделирования прямых медицинских затрат на терапию пациента с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в расчете на одного пациента в течение одного года

Вид затрат	Пролголимаб	Дабрафениб + траметиниб
Затраты на основную терапию, руб.	2 940 754	3 304 627
Затраты на ведение пациентов, руб.	101 964	109 533
Затраты на коррекцию НЯ, руб.	1 150	5 875
Затраты на терапию после прогрессирования	319 952	160 314

Таблица 6.5 – Результаты моделирования прямых медицинских затрат на терапию пациента с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в расчете на одного пациента в течение 5 лет

Вид затрат	Пролголимаб	Дабрафениб + траметиниб
Затраты на основную терапию, руб.	8 402 422	8 252 125
Затраты на ведение пациентов, руб.	291 334	273 518
Затраты на коррекцию НЯ, руб.	3 286	14 671
Затраты на терапию после прогрессирования	1 693 733	823 504

Такое изменение обусловлено резким провалом в начале кривой ВБП при терапии пролголимабом в первой линии с последующим выходом на плато выше кривой ВБП для комбинации дабрафениба и траметиниба, что в совокупности, вследствие большей ОВ, приводит к более высоким затратам на терапию после прогрессирования.

Так, в случае терапии пролголимабом в первой линии затраты на терапию после прогрессирования в течение первого года оказались выше, чем затраты при таргетной терапии, на 159,6 тыс. руб. (100%), а к 5-му году разница составляет 870,2 тыс. руб. (106%).

Результаты анализа «затраты-эффективность» в расчете на одного пациента на горизонте 1 года и 5 лет представлены в таблицах 6.6 и 6.7.

Таблица 6.6 – Результаты анализа «затраты-эффективность» в расчете на одного пациента в течение 1 года

Параметр	Пролголимаб	Дабрафениб + траметиниб	Разница, абс.	Разница%
Суммарные прямые медицинские затраты, руб.	3 363 819	3 496 073	-132 254	-4%
Количество лет сохраненной жизни, лет	0,92	0,94	-0,02	-2%
Затраты на один год сохраненной жизни, руб.	3 667 275	3 735 571	-68 296,63	-2%

Последовательность лечения оказывает существенное влияние как на результаты лечения отдельного пациента, так и на результаты работы онкологической службы в регионе.

Таблица 6.7 – Результаты анализа «затраты-эффективность» в расчете на одного пациента в течение 5 лет

Параметр	Пролголимаб	Дабрафениб + траметиниб	Разница, абс.	Разница%
Суммарные прямые медицинские затраты, руб.	10 390 775	9 363 818	1 026 956	11%

Количество лет сохраненной жизни, лет	3,19	2,75	0,45	16%
Затраты на один год сохраненной жизни, руб.	3 252 305	3 408 183	-155 879	-5%

Так, согласно результатам моделирования, были выявлены значительные различия в средней продолжительности жизни пациента с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в зависимости от выбранной стратегии лечения: длительность медианы ОВ для схемы терапии пролголимаб – ИПК *BRAF*/MEK составила 41 месяц, в то время как при схеме терапии ИПК *BRAF*/MEK – пролголимаб – 26 месяцев. При этом по критерию длительности медианы ВБП оказалась сопоставимой для обеих опций терапии и составила 11,5 месяцев для последовательности, начинающейся с пролголимаба, и 12,2 месяца для стратегии, начинающейся с комбинации дабрафениба и траметиниба.

Клинико-экономический анализ продемонстрировал, что последовательность терапии пролголимаб – ИПК *BRAF*/MEK обеспечивает аналогичный уровень одногодичной летальности при меньших затратах по сравнению с последовательностью терапии ИПК *BRAF*/MEK – пролголимаб. В горизонте моделирования 1 год показатель числа лет сохраненной жизни для сравниваемых опций составил 0,92–0,94 года соответственно, а прямые медицинские затраты на стратегию, начинающуюся с пролголимаба, оказались на 132,3 тыс. руб. (4%) ниже на одного пациента.

В горизонте моделирования 5 лет схема терапии пролголимаб – ИПК *BRAF*/MEK позволяет сохранить 3,19 года жизни пациенту в среднем при 2,75 годах сохраненной жизни на последовательности терапии ИПК *BRAF*/MEK – пролголимаб. Прирост 5-летней ОВ на одного пациента в размере 16% обеспечивается за счет роста прямых медицинских затрат на 11%. При этом стоимость одного сохраненного года жизни при стратегии, начинающейся с пролголимаба, на 156 тыс. руб. (5%) ниже, чем при стратегии, начинающейся с дабрафениба + траметиниба, что свидетельствует о клинико-экономической целесообразности применения последовательности терапии, начинающейся с пролголимаба: эффективность данной опции существенно выше, а прямые медицинские затраты на единицу эффекта ниже.

Таким образом, оптимизация стратегии лечения пациентов с метастатической меланомой путем активного применения иммунотерапии (монотерапии анти-PD1, в данном анализе – пролголимаба) в первой линии терапии является экономически эффективной и будет способствовать реализации региональных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями: за счет повышения общей выживаемости пациентов с метастатической

меланомой позволит снизить грубый и стандартизованный показатель смертности населения на 100 тыс. населения от онкологических заболеваний, снизить одногодичную летальность пациентов с ЗНО и увеличить удельный вес больных, состоящих на учете 5 и более лет.

Анализ официального сайта единой информационной системы в сфере закупок 44 ФЗ и 223 ФЗ (zakupki.gov.ru) в Российской Федерации

Для расчета количества пациентов, которым теоретически необходимо было проведение лекарственной терапии по поводу метастатической меланомы, мы использовали показатели заболеваемости и смертности по регионам Российской Федерации в 2020–2022 гг. За основу взяли 2022 год, так как показатели диагностики и распределения по стадиям были схожи за эти периоды. В 2022 году более точно представлено распределение по стадиям и смертность. Удельный вес меланомы, выявленной в запущенной стадии (III–IV стадия), из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в Российской Федерации в 2020–2022 гг. составил 19,6%, 19,6% и 19,2% соответственно. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в Российской Федерации составила: в 2020 – 8,2%, в 2021 – 8,3% и в 2022 – 7,2%.

Были произведены расчеты на нескольких моделях. По модели смертности взяты все пациенты, которым теоретически требовалось проведение лекарственной терапии по поводу метастатической меланомы. Количество таких пациентов в Российской Федерации составило порядка 1000 человек. Это число является заниженным, так как не учитывает накопленный контингент с прошлых лет и пациентов, переживших год (медиана ОВ при проведении лекарственной терапии может варьировать от 25 до 60 месяцев). Нами было принято решение остановиться на второй модели подсчета, где учитывается число пациентов с IV стадией, и к нему добавляется накопленный контингент за прошлые годы, порядка 30% от III и II стадии, у которых реализуется прогрессирование процесса. Таким образом, по расчетам экспертов приблизительное количество пациентов с меланомой, которые могут нуждаться в лекарственной терапии в год в Российской Федерации, составляет около 4500 человек.

Ипилимумаб назначается в дозе 3 мг/кг веса пациента. Расчет был произведен из предположения о том, что вес пациентов составляет 70 кг. Необходимое количество введений составляет 4, но в среднем пациенты получают 2 введения. Таким образом, для лечения одного пациента в среднем необходимо 420 мг препарата ипилимумаб. Предполагаемое количество пациентов в год, которые могут нуждаться в проведении лекарственной терапии по поводу метастатической меланомы, составляет по приблизительным оценкам около 4500 человек.

Сюда вошли пациенты с впервые установленной IV стадией в 2022 году, накопленный контингент с предыдущих 2 лет (2020–2021 гг.), около 30% пациентов, диагностированных со

стадией III, у которых реализовалось прогрессирование в течение года, а также со стадией II, у которых реализовалось прогрессирование за последние два года (не менее еще 30%). Таким образом, примерно 4500 человек могут нуждаться в проведении лекарственной терапии по поводу метастатической меланомы, из которых примерно у 40% по нашим данным будет выявлена мутация в гене *BRAF*. Чтобы обеспечить всех пациентов с метастатической меланомой терапией с включением ипилимумаба (из расчета 2 курса по 210 мг на каждого пациента), необходимо приобрести 1 890 000 мг препарата или 37 800 флаконов по 50 мг. В 2022 году было куплено 648 550 мг, что составляет 12 971 флакон. А в 2021 и 2020 годах было куплено меньше, чем в 2022. Этого количества хватит, чтобы провести по 2 курса терапии примерно 1544 пациентам, что составляет лишь треть от всех пациентов.

В этом расчете принималось за данность, что ипилимумаб используется исключительно для пациентов с меланомой. Конечно, мы понимаем, что его используют при раке почки, мезотелиоме, гепатоцеллюлярной карциноме и раке легкого (хоть и в меньшей степени). Но даже при таких приблизительных расчетах мы видим, что далеко не все пациенты получают комбинированную иммунотерапию с включением ипилимумаба в рутинной клинической практике. Принимая во внимание медицинскую и финансовую «токсичность» ипилимумаба, с практической точки зрения вся наша работа была построена на сравнении наиболее доступных опций лекарственной терапии при метастатической меланоме: монотерапии анти-PD1 и комбинированной таргетной терапии.

При анализе государственных закупок ипилимумаба стоит отметить, что с 2020 года количество закупаемого препарата увеличивается с каждым годом. Однако этого количества даже по данным расчетам не хватает для того, чтобы обеспечить всех пациентов с меланомой, и может быть достаточно лишь примерно для трети пациентов с метастатической меланомой.

Из таблицы 6.8 видно, что данные по проценту распределения ипилимумаба в зависимости от федеральных округов на примере 2020 года соотносятся с процентным распределением показателей заболеваемости меланомой в зависимости от округов. С некоторыми различиями, такими как увеличение закупок в ЦФО и снижение в некоторых других регионах. Также в ходе анализа были выявлены регионы, не производящие закупки ипилимумаба. Из 89 субъектов закупки осуществляли 73 субъекта за период с 2020 по 2023 год. Причем количество субъектов, осуществляющих закупку в год, варьировало от 50 субъектов в 2020 году до 63 в 2021 году.

Таблица 6.8 – Закупки препарата ипилимумаба с 2020 года по 2023 год

Федеральный округ	2022 N от всех случаев меланомы / %	% распределения от общей закупки по ФО	2020		2021		2022		С 01.01.2023 по 01.07.2023	
			N упаковок	Мг	N упаковок	Мг	N упаковок	Мг	N упаковок	Мг
Южный	1412/ 11,9	10,9%	856	42800	769	38450	1588	79400	497	24850
Центральный	3509/ 29,5	41,3%	3257	162850	5436	271800	7215	360750	5960	298000
Уральский	932/ 7,8	3%	240	12000	497	24850	474	23700	350	17500
Сибирский	1263/ 10,6	8%	623	31150	605	30250	740	37000	586	29300
Северо-Западный	1336/ 11,2	11,3%	891	44550	1227	61350	1311	65550	2001	10050
Приволжский	2546/ 21,4	14,8	1162	58100	1021	51050	462	23100	192	9600
Дальневосточный	489/ 4,1	9%	712	35600	886	44300	759	37950	1342	67100
Северо-Кавказский	424/ 3,5	1,8%	140	7000	226	11300	422	21100	333	16650
Общее количество	11911 (100%)	100%	7881	394050	10667	533350	12971	648550	11261	563050

Проведение опроса среди специалистов

Дополнительно решено было провести опрос среди специалистов, включавший возможные опции лекарственной терапии метастатической меланомы в зависимости от наличия или отсутствия мутации в гене *BRAF*, наличия или отсутствия метастатического поражения головного мозга. Вопросы, включенные в данный опрос, приведены в предыдущем разделе. Онкологи, принимавшие участие в исследовании, заполняли опросник по данным оказания медицинской помощи пациентам с меланомой, получавшим лечение в 2022–2023 гг. Опрос можно было заполнять анонимно. В опросе приняли участие 5 специалистов из 3 федеральных округов:

– Центральный федеральный округ:

Москва, врач-онколог;

Московская область – заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии).

– Северо-Западный федеральный округ:

Архангельская область, врач-онколог;

Санкт-Петербург, заведующий отделением.

– Приволжский федеральный округ:

Республика Мордовия, врач-онколог.

Несмотря на возможность анонимного заполнения опросника без указания ФИО, но с выбором федерального округа и региона часть специалистов отказались вносить информацию. Основной мотивацией в отказе было нежелание вносить заведомо ложную информацию и боязнь честно ответить на вопросы.

Ниже рассмотрим итоги опроса.

Назначения терапии пациентам без метастатического поражения головного мозга. Для пациентов вне зависимости от мутации в гене *BRAF* и без метастатического поражения головного мозга чаще всего выбирают монотерапию анти-PD1 (в среднем 72%): пролголимаб (в среднем 52%) либо пембролизумаб (в среднем 29%), за которой следует комбинированная иммунотерапия (в среднем 28%), из нее на долю ипилимумаба 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг приходится в среднем 56%, далее тройная комбинированная терапия (в среднем в 5% случаев), преимущественно вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб (в среднем 47,8%).

При наличии мутации в гене *BRAF*, без метастатического поражения головного мозга пациенты чаще всего получают назначение также монотерапии анти-PD1 (в среднем 54%): пролголимаб (в среднем 34%) либо пембролизумаб (в среднем 28%); за которым следует таргетная терапия (в среднем в 28%), преимущественно назначение комбинации дабрафениб + траметиниб (в среднем 44%), третьей по частоте назначений была комбинированная

иммунотерапия (в среднем 26%), за счет комбинации ипилимумаба 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг (в среднем 34%), на четвертом месте назначалась тройная комбинация (в среднем в 3% случаев), за счет комбинации вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб (в среднем 39,8%). Не было выявлено назначений дабрафениба и вемурафениба в монотерапии, комбинации ипилимумаб + пембролизумаб, а также комбинаций дабрафениб + траметиниб + ниволумаб, дабрафениб + траметиниб + пембролизумаб, дабрафениб + траметиниб + пролголимаб.

При отсутствии мутации в гене *BRAF*, без метастатического поражения головного мозга чаще всего была назначена монотерапия анти-PD1 (в среднем 70%): пролголимаб (в среднем 49%) либо пембролизумаб (в среднем 35%); на втором месте комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1) (в среднем 30%), преимущественно за счет комбинации ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг (38%).

Выбор терапии пациентам с метастатическим поражением головного мозга. Для пациентов вне зависимости от мутации в гене *BRAF* с метастатическим поражением головного мозга первое место в частоте назначений заняла комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1) (в среднем 56%), преимущественно за счет комбинации ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг (38%), за которой следует таргетная терапия (в среднем 52%), преимущественно за счет комбинации дабрафениб + траметиниб (в среднем 56%) и комбинации вемурафениб + кобиметиниб (в среднем 24%). Следующее место заняла монотерапия анти-PD1 (в среднем 24%): пролголимаб (14%), пембролизумаб и ниволумаб в 3% случаев соответственно. Далее по частоте назначений тройная терапия (в среднем в 5% случаев), за счет комбинации вемурафениб + кобиметиниб + атезолизумаб (в среднем 20%).

При наличии мутации в гене *BRAF* пациентам с метастатическим поражением головного мозга чаще всего назначают таргетную терапию (в среднем в 52%), из нее чаще всего комбинацию дабрафениб + траметиниб (в среднем 48%), на втором месте монотерапия анти-PD1 (в среднем 48%), пролголимаб (в среднем 22%) либо пембролизумаб (в среднем 21%). Третье место занимает комбинированная иммунотерапия (анти-CTLA4 + анти-PD1) (в среднем 32%), преимущественно за счет комбинации ипилимумаба 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг (38%).

При отсутствии мутации в гене *BRAF* пациентам с метастатическим поражением головного мозга подавляющее большинство назначений приходится на комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA4 + анти-PD1) (в среднем 59% случаев), за счет комбинации ипилимумаба 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг (в среднем 96%), за которой следует монотерапия анти-PD1 (в 41% случаев), пролголимаб (в среднем 24%), пембролизумаб (в среднем 19%) либо ниволумаб (в среднем 17%). На третьем месте назначение химиотерапии (в 8% случаев). Таргетная терапия не была отмечена респондентами.

6.3 Резюме

С целью увеличения продолжительности жизни пациентов с метастатической меланомой необходимо использовать иммунотерапию до таргетной терапии при наличии мутации в гене *BRAF*. Как было продемонстрировано в рамках данной работы, такой подход позволяет не только увеличить продолжительность жизни пациентов, но в случае использования пролголимаба, например, снизить затраты: стоимость одного сохраненного года жизни на 156 тыс. руб. (5%) ниже, чем при стратегии, начинающейся с комбинации дабрафениб и траметиниб. Это подтверждает клинико-экономическую целесообразность применения последовательности терапии, начинающейся с монотерапии анти-PD1 (пролголимаб): эффективность данной опции выше, а прямые медицинские затраты на единицу эффекта ниже.

Обеспечение пациентов с метастатической меланомой лекарственной терапией с включением ипилимумаба варьирует от субъекта к субъекту с самыми высокими показателями в ЦФО, а также отсутствием закупок в части субъектов Российской Федерации. Из клинического опыта, представленного анализа и проведенных наблюдательных исследований, порядка 30% от всех пациентов с метастатической меланомой получают его, зачастую не в рамках первой линии терапии. Отмечено увеличение количества закупаемого препарата в период с 2020 по 2023 гг., при отсутствии закупок в части субъектов Российской Федерации. Данные опроса подтверждают данные с сайта государственных закупок, где порядка 30% пациентов получают иммунотерапию с включением ипилимумаба. Наиболее часто в рутинной клинической практике используется монотерапия анти-PD1 и комбинированная таргетная терапия. Поэтому дополнение доказательной базы в отношении сравнения этих опций лечения напрямую как с клинической, так и с экономической точек зрения позволяет более обоснованно делать выбор в отношении последовательности лечения в рутинной практике в Российской Федерации. И в условиях невозможности использования комбинированной иммунотерапии с включением анти-CTLA4 по медицинским или другим показаниям (учитывая потенциальную токсичность) целесообразно отдавать предпочтение монотерапии анти-PD1 в качестве терапии первой линии, в том числе у пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определение прогностических и предсказательных факторов у пациентов с метастатической меланомой является важным. Одним из основных аспектов, определяющих чувствительность к таргетной терапии, является проведение молекулярно-генетического исследования – определение мутации в гене *BRAF* и других мутаций. В рамках этой работы было показано, что это напрямую зависит от локализации первичной опухоли и возраста. Например, наиболее часто мутация в гене *BRAF* встречается у более молодых пациентов с меланомой кожи и без ВПО при локализации первичной опухоли на туловище. Используя эти знания, мы можем «прогнозировать» выявление мутации в гене *BRAF* у пациентов. Особенную важность это приобретает у пациентов с наличием симптомов болезни и отсутствием времени. Однако около 20% пациентов в Российской Федерации, получающих лекарственную терапию, имеют неизвестный статус мутации в гене *BRAF*. Среднее время определения мутации составляет 15 дней (максимально до 35 дней). Обращает внимание, что чаще рекомендуют определение мутации в гене *BRAF* при наличии лаборатории в своем учреждении, которая выполняет подобный анализ.

Среди пациентов с меланомой слизистой наиболее часто встречались мутации *C-KIT* и *NRAS*. В подгруппе пациентов с увеальной меланомой ожидаемо не было выявлено мутаций в генах *BRAF*, *c-KIT*, *NRAS*. Однако назначение тестирования до сих пор производится. Мы не рекомендуем назначать молекулярно-генетическое исследование определения мутации в генах *BRAF*, *C-KIT*, *NRAS* пациентам с увеальной меланомой.

Отдельно стоит отметить определение мутации в гене *BRAF* без указания подтипа, что составляет 19,8% от всех пациентов с мутацией. Мы рекомендуем проведение молекулярно-генетического исследования, позволяющего разделять подтипы мутаций в гене *BRAF* V600, что может помочь с планированием лекарственной терапии и ожидаемыми результатами от лечения. По итогам данной работы будет запланирована работа с регионами для улучшения молекулярно-генетического тестирования при меланоме, что повысит качество оказания медицинской помощи и ее эффективность.

Одним из значимых факторов прогноза, который включен в систему стадирования, является уровень ЛДГ в сыворотке крови. Так, по данным исследований, хорошо прослеживается связь между уровнем ЛДГ и риском смерти: чем выше уровень ЛДГ, тем хуже прогноз и выше риск смерти. Даже при проведении современной лекарственной терапии с включением иммунотерапии и таргетной терапии прогноз жизни у пациентов с уровнем ЛДГ выше ВГН хуже. Показатели эффективности проводимой терапии ниже. И у пациентов из этой группы при наличии возможностей необходимо использовать в первую линию терапии

наиболее подходящее и эффективное лечение для их клинической ситуации, так как зачастую второго шанса получить лекарственную терапию уже может не быть. Поэтому для планирования лечебной тактики и выбора оптимального варианта терапии целесообразно определение уровня ЛДГ до начала терапии. Это простой анализ, который доступен в каждом учреждении в Российской Федерации, и срок исполнения занимает от нескольких часов до 2 суток в зависимости от удаленности лаборатории и анализатора от места забора крови у пациента. Исследование, проведенное в 2018–2019 годах, показало, что уровень ЛДГ был определен у 53,4% (204/383) пациентов. В 2020–2022 годы – у 67,8% (469/693) пациентов. Мы видим увеличение количества пациентов, которым проводится данный анализ с течением времени, однако до сих пор у порядка трети пациентов уровень ЛДГ неизвестен и не определяется. Мы рекомендуем включать в стандартный биохимический анализ крови уровень ЛДГ для лучшего прогноза и понимания клинической ситуации и ожидаемых результатов от терапии.

Проведенный нами сетевой метаанализ эффективности терапии первой линии лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой демонстрирует, что одной из наиболее эффективных вариантов лекарственной терапии является комбинированная иммунотерапия анти-CTLA4 в сочетании с анти-PD1 (ипи 3 мг/кг + ниво 1 мг/кг). Так, комбинированная иммунотерапия ипи 3 мг/кг + ниво 1 мг/кг демонстрирует преимущество по сравнению с монотерапией анти-PD1 (ниво) в отношении как ОВ, так и ВВП. В то время как иммунотерапия анти-PD1 в монорежиме (ниво) демонстрирует преимущество по сравнению с комбинированной таргетной терапией в отношении ОВ при сроке 2, 3 года и 5 лет, что является значимым результатом для практического здравоохранения. Это доказательство позволяет более уверенно отдавать предпочтение проведению иммунотерапии анти-PD1 в качестве терапии первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Почему это важно? Как показал опрос среди специалистов, анализ сайта государственных закупок и результаты количества пациентов, лишь около трети пациентов получают иммунотерапию с включением ипилимумаба. Преимущественно это пациенты с метастатическим поражением головного мозга. По результатам исследований ADMIRE и FORA, их еще меньше. В 2018–2019 годах по данным нашего исследования ADMIRE, иммунотерапию с включением ипилимумаба получили 23 пациента из 393, что составляет порядка 6%. В более позднем исследовании FORA ипилимумаб (в целом безотносительно линии терапии) получили 8,4% пациентов (58/693, из которых 26 получили его до терапии пролголимабом и 32 пациента после). Сразу обращает на себя внимание, что даже в более позднем исследовании из тех пациентов, которые получали ипилимумаб, чаще его получали во вторую и последующие линии терапии. А представленная в РКИ эффективность, которую ожидают специалисты при назначении ипилимумаба,

справедлива для первой линии терапии и для пациентов с критериями отбора в исследование Checkmate-067.

Еще один интересный аспект, на который необходимо обратить внимание, 21,6% пациентов в исследовании FORA получили химиотерапию до терапии пролголимабом, несмотря на все известные данные об эффективности современных лекарственных препаратов. Это еще раз демонстрирует ограниченную доступность современной лекарственной терапии. Мы не рекомендуем использовать химиотерапию у пациентов с метастатической меланомой в качестве терапии первой линии. Она может быть рассмотрена лишь как паллиативная опция при прогрессировании на фоне иммунотерапии или таргетной терапии.

По данным последних исследований, проведенных в Европе, большой процент пациентов имеет ограниченный доступ к инновационным препаратам для лечения метастатической меланомы. В 2019 году были опубликованы данные онлайн-опроса о доступе к рекомендуемым вариантам лекарственной терапии первой линии метастатической меланомы в соответствии с текущими рекомендациями (NCCN, ESMO, EADO) среди экспертов по меланоме из 27 европейских стран, США, Китая, Австралии, Аргентины, Бразилии, Чили и Мексики [27]. Было показано, что расчетное количество пациентов без доступа в этих странах составило 13 768. Рекомендуемая комбинация ИПК BRAF + ИПК MEK и иммунотерапия анти-PD1 были полностью возмещены/покрыты в 19 из 34 (55,8%) и 17 из 34 (50%) стран, а комбинация анти-CTLA4 + анти-PD1 была полностью покрыта в 6 из 34 (17,6%) стран. Таким образом, с учетом ограниченной доступности комбинированной иммунотерапии с включением ипилимумаба в мире и в Российской Федерации, в большинстве случаев у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* необходимо делать выбор между монотерапией анти-PD1 и комбинированной таргетной терапией ИПК BRAF/MEK, которые возмещаются и доступны большему числу пациентов, в том числе и по параметрам переносимости. Поэтому за основу этой работы легло сравнение данных подходов к терапии с различных сторон: проведение метаанализа всех опций первой линии терапии, проведение наблюдательных исследований по таргетной терапии и монотерапии анти-PD1 и дальнейшее не прямое сравнение двух вариантов в рамках первой линии терапии в рутинной клинической практике, клинико-экономический анализ последовательностей лекарственной терапии. Это позволило дополнить имеющуюся базу доказательств в лечении пациентов с метастатической меланомой. Пролголимаб в качестве монотерапии анти-PD1 был выбран не случайно. Он является первым оригинальным отечественным моноклональным антителом изотипа *IgG1* с модифицированным Fc-фрагментом. Отличительными особенностями препарата от других препаратов этого класса являются наличие в Fc-фрагменте мутации *LALA*, которая минимизирует эффекторные свойства антитела и предохраняет PD1-экспрессирующие

лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками, а также полная блокада эпитопа связывания рецептора PD1 с лигандом PD-L1. Он был зарегистрирован на основании результатов II фазы исследования MIRACULUM [215]. Однако недостаток данных регистрационного исследования II фазы и необходимость изучения эффективности данного режима в реальной практике поставили вопрос перед профессиональным сообществом о проведении подобного исследования для подтверждения эффективности и безопасности терапии. Согласно стратегии на период с 2021 по 2026 год, NICE стремится использовать данные реальной клинической практики для устранения пробелов в доказательной базе и обеспечения доступности инновационных разработок для пациентов. С целью реализации этого намерения исследования, основанные на данных реальной клинической практики, следует проводить прозрачным и добросовестным образом, используя соответствующие задачам исследования данные, а также учитывая потенциальные систематические ошибки и другие ограничения.

Для прозрачного сбора данных и обеспечения высокого качества доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, NICE опубликовал рекомендации по оптимальному проведению исследований. Такой подход крайне важен для повышения доверия к исследованиям, основанным на данных реальной клинической практики, и использования соответствующих полученных доказательств при принятии решений [230]. По данным исследования FORA, мы подтвердили эффективность, что интересно и во 2, и последующие линии лечения с достаточно высокой частотой ответов. Стоит обратить внимание, что при проведении ТТ до терапии пролголимабом частота объективного ответа ниже (33,3%), чем при проведении первой линии терапии пролголимабом (43,2%).

В 2024 году Kirkwood J. и соавт. опубликовали финальные результаты регистрового исследования реальной клинической практики иммунотерапии OPTIMIZE [258]. Данные были собраны для пациентов, получавших монотерапию анти-PD1 (ниволумаб или пембролизумаб; n=147) или комбинированную иммунотерапию ниволумаб + ипилимумаб (n=81) в 2015–2017 годах и наблюдались в течение ≥ 3 лет. Частота объективного ответа в группе ниволумаба составила 33%, контроль над заболеванием удалось достичь у 56% пациентов. Что соотносится с полученными нами данными для популяции ИТТ, где частота объективного эффекта составила 33,9%, а контроль над заболеванием – 59,2%.

Медиана ОВ в группе ниволумаба в реальной практике составила 35,7 (95% ДИ: 23,2–НД), в нашем наблюдательном исследовании FORA – 32 мес. (расчетная), при этом для пациентов первой линии не достигнута. Другие результаты наблюдательных исследований демонстрируют более низкие показатели выживаемости (Таблица 7.1) [39, 123, 258, 260].

Таблица 7.1 – Сводные данные опубликованных результатов наблюдательных исследований реальной клинической практики использования иммунотерапии при метастатической меланоме

Все пациенты с оценкой		FORA, 2024 (пролголимаб) n=700	Kirkwood, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб n=147 против комби ипи + ниво)	Kirkwood, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб против комби ипи + ниво n=81)	Kuzmanoprotivzki, 2022 (опыт одного центра) (ниволумаб/ пембролизумаб) n=119	Mohr, 2022 (анализ регистра ADOReg) (пембролизумаб) n=664	Monestier S , 2021 (ниволумаб) N=400
Возраст		62 лет (18 – 93)	69 лет (19–94)	61год (23–88)	69 лет (57–75)	70 лет (22–96)	66 лет (средний)
Пол	Женщины	54,4%	29%	40%	42,9%	40,1%	38,8%
	Мужчины	45,6%	71%	60%	57,1%	59,9%	61,3%
ECOG 0-1		100%	92%	99%	100%	98.3%	62,2%
Уровень ЛДГ		Норма – 44,2% Выше ВГН – 23,6% Нет данных – 32,2%	Норма – 63%, Выше ВГН – 37%	Норма – 48%, Выше ВГН – 52%	66,7%	92,4%	60,5%
Мутация в гене <i>BRAF</i> +		30,3%	38%	48%	33,3%	26,1%	32,4%
Длительность наблюдения		12 мес. (0–36)	46,6 мес. (39,8–57,5)	46,7 мес. (40,0–58,1)	10,4 мес. (4–25,8)	36,1 мес. (33,5–38,3)	Медиана терапии 9,9 мес. (± 10,8)
Медиана ОВ		32 мес.	35,7 мес. (23,3 – НД)	НД (24,1 – НД)	29,9 мес. (18,7–41,3)	30,5 мес. (25–35,4)	14,1 мес. (11,9–17,9)

Продолжение таблицы 7.1

Медиана ВБП	8 мес. (6,5–9,5)	Нет данных	Нет данных	12,6 мес. (4,6–20,7)	3,9 мес. (3,5–4,9)	3,3 мес. (3–4,2)
	Метастатическая меланома (все локализации: меланома кожи 90,6%, слизистой – 4,8% и увеальная – 4,6%	Метастатическая меланома (все локализации) Меланома кожи – 94%, слизистая – 2%, увеальная – 4%	Метастатическая меланома (все локализации) Меланома кожи – 88%, слизистая – 6%, увеальная – 6%	Метастатическая меланома кожи	Метастатическая меланома (все локализации)	Метастатическая меланома (все локализации)

Результаты непосредственной эффективности иммунотерапии пролголимабом, по данным нашего наблюдательного исследования, согласуются с ранее опубликованными данными об эффективности терапии пролголимабом в рамках клинического исследования MIRACULUM, несмотря на значительное большее число пациентов, получивших данный вариант терапии в реальной клинической практике, – эффективность терапии высокая. Переносимость терапии удовлетворительная.

В исследовании ADMIRE статистически значимыми факторами, которые имели ассоциацию с общей выживаемостью, оказались пол (у лиц мужского пола риск смерти выше в 1,54 раза) ($p=0,008$), уровень ЛДГ (при увеличении ЛДГ более 2 ВГН риск увеличивался в 2,73 раза), число органов с метастазами (при увеличении на 1 орган риск увеличивался в 1,23 раза) ($p<0,001$), а также проведение ИТ до либо после ТТ (при проведении ИТ как до, так и после ТТ риск смерти снижался), что в целом согласуется с данными ранее опубликованных исследований. Разные популяции пациентов были включены в исследование FORA и ADMIRE: таргетная терапия чаще назначалась более молодым пациентам и с наличием метастатического поражения головного мозга, а иммунотерапия анти-PD1 – более пожилым пациентам и преимущественно без метастатического поражения головного мозга.

Важным выводом исследования ADMIRE является разная ОБ в зависимости от подтипа мутации в гене *BRAF*: медиана ОБ была выше у пациентов с подтипом мутации *BRAF* V600E по сравнению с другими мутациями *BRAF* V600 (20,5 мес. против 11,9 мес. ($p=0,0268$)). В 2022 году были представлены результаты исследования IMspire150, где у пациентов с мутацией V600E медиана ОБ была выше, чем в общей популяции пациентов в группе тройной терапии (медиана ОБ V600E 42,2 мес. и 28,8 мес.) [228]. Мы рекомендуем использовать в рутинной практике тесты, позволяющие различать подтипы мутаций V600 между собой.

В ADMIRE обращают на себя внимание 24-месячные показатели общей выживаемости, значительно более низкие, чем в регистрационных исследованиях. 24-месячная ОБ – 18,6 (12,8; 25,3). Это связано с характеристикой пациентов, включенных в исследование реальной клинической практики (метастатическое поражение головного мозга, уровень ECOG и др.). Выживаемость без прогрессирования среди пациентов, у которых иммунотерапия была начата до ТТ, была существенно выше по сравнению с пациентами, у которых иммунотерапия была начата после ТТ. Медианы составили 20,9 месяцев и 7,6 месяцев соответственно. Это еще раз подчеркивает важность последовательности использования ИКТИ до кТТ. В зависимости от очередности линии ТТ статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Это подтверждает понимание о том, что таргетная терапия с точки зрения возможности достижения объективного эффекта применима как в первую линию терапии, так и в последующие после ИКТИ, в отличие от обратной последовательности. В исследовании KEYNOTE-006 7-летняя

ОВ на терапии пембролизумабом у пациентов с мутацией в гене BRAF без предшествующей терапии ИПК BRAF и MEK до терапии пембролизумабом составила 49,7%, без мутации BRAF – 36,5%, а в подгруппе пациентов с мутацией BRAF, которые получали кТТ до пембролизумаба – 28,3% [275].

Проведенное нами исследование сравнения терапии пролголимабом и комбинированной таргетной терапии в реальной клинической практике выявило, что разница в средней ожидаемой продолжительности жизни при терапии пролголимабом по сравнению с ИПК BRAF ± ИПК MEK составляет 1,9 мес. (95% ДИ: -0,7; 4,5), а в средней ожидаемой продолжительности жизни без прогрессирования – 2,6 мес. (95% ДИ: -0,3; 5,6) за 30 мес. При оценке ожидаемой продолжительности жизни было получено, что в среднем ожидаемая продолжительность жизни при терапии пролголимабом больше во всех точках, чем при таргетной терапии, кроме 6 мес. Это также объясняется механизмом реализации противоопухолевого эффекта. При проведении клинико-экономического анализа сравнения последовательностей терапии был выбран также пролголимаб как наиболее доступный по цене анти-PD1 ингибитор в Российской Федерации. Так, в горизонте моделирования 5 лет схема терапии пролголимаб – ИПК BRAF/MEK позволяет сохранить 3,19 года жизни пациенту в среднем при 2,75 годах сохраненной жизни на последовательности терапии ИПК BRAF/MEK – пролголимаб. Прирост 5-летней ОВ на одного пациента в размере 16% обеспечивается за счет роста прямых медицинских затрат на 11%, что связано с тем, что пациенты получают пожизненную терапию (в соответствии с инструкцией). При этом, если сегодня мы говорим о том, что иммунотерапия позволяет долго контролировать болезнь и без продолжения лечения, как было показано в исследовании KEYNOTE-006 (два года терапии пембролизумабом и остановка), а также как указано в клинических рекомендациях ESMO (что мы обсудили в главе обзора литературы), продолжительность терапии ИКТИ в случае достижения полного ответа должна быть не менее 6 мес., с отменой терапии в случае наличия подтверждающего полный ответ контрольного исследования. При частичном ответе или стабилизации заболевания целесообразно проведение иммунотерапии анти-PD1 в течение 2 лет с последующей отменой. Если мы будем рассчитывать модель на 2 года, то затраты на лечение еще больше сократятся, и большее число пациентов сможет получить эффективную терапию. Текущий расчет производился в соответствии с действующей инструкцией – до прогрессирования.

Сравнение цен на анти-PD1 препараты представлено в таблице 7.2.

Таблица 7.2 – Сравнение цен на анти-PD1 препараты

Препарат	Цена за 1 мг в рублях	Доза на цикл кратность цикла	Стоимость одного введения, руб.	Стоимость 12 мес. лечения, руб.
Пролголимаб	1648	1 мг/кг (70 мг) 1 раз в 14 дней	115 360	2 999 360
Ниволумаб	833	3 мг/кг (210 мг) 1 раз в 14 дней	174 930	4 548 180
Пембролизумаб	1259	200 мг 1 раз в 21 день	251 800	4 280 600

Приводя в пример расчет стоимости для других анти-PD1 ингибиторов в 2021 и 2022 году, стоимость была еще выше. В настоящее время отмечено снижение стоимости с появлением биоаналогов пембролизумаба. Но даже, несмотря на взятую самую низкую стоимость с 2020 по 2024 г., очевидно, что пролголимаб выигрывает по стоимости у других анти-PD1 ингибиторов, при этом не уступая им по эффективности. Это еще одна из причин, по которой фармакоэкономический анализ был произведен с пролголимабом. Стоимость пембролизумаба 1 мг в 2021–2022 году составляла 1662 рубля, ниволумаба – 854 рубля, пролголимаба не менялась.

После терапии пролголимабом пациенты получали разные варианты терапии в рутинной практике. Частота ответов была выше на таргетной терапии в сравнении с другими вариантами лечения, например, химиотерапией или иммунотерапией. Это еще раз подчеркивает важность проведения исследований последовательностей терапии и вклад каждого варианта терапии. Что касается комбинированной иммунотерапии: на конференции Ассоциации «Меланома.Про» в апреле 2024 года было представлено сообщение доктора Юрченкова А.Н. из ГКОБ 62 (г. Москва), где он представил анализ использования комбинированной иммунотерапии на примере работы крупной онкологической больницы Москвы. С 2016 года по январь 2023 года, то есть более чем за 7-летний период, ретроспективно было включено 212 пациентов, из которых 143 (67%) пациента получили ипи + ниво в первую линию терапии и 69 (33%) пациентов – во вторую линию. Сразу обращает на себя внимание, что за 7-летний период было включено в анализ 212 пациентов. В настоящее время данные находятся в обработке. С учетом ограниченности возможностей использования ипилимумаба по разным причинам представляется важным проведение дополнительных исследований в реальной клинической практике и клинико-экономических исследований для выделения подгруппы пациентов, которые получают наибольшую пользу, и где использование комбинированной ИТ необходимо рассматривать в первую очередь. Иначе, судя по проведенным исследованиям, ипилимумаб назначают в рамках второй и последующих линий, после комбинированной ТТ, при реализации симптомных метастазов в головной мозг, что значительно снижает потенциал его эффективности и

приводит к увеличению расходов при отсутствии влияния на продолжительность жизни и, как следствие, отсутствие снижения смертности.

Наше исследование также интересно еще и тем, что последующую терапию после прогрессирования в исследовании FORA получили 55,8% пациентов. Что возвращает нас к мысли о том, что не всем пациентам будет проведена вторая линия лечения. Еще одним аспектом этой работы, на который важно обратить внимание, является то, что в примерно 20% случаев в качестве терапии первой линии в период с 2020 по 2022 год пациенты получали только лишь химиотерапию. Целесообразно назначать эффективную первую линию терапии (ИКТИ или ИПК BRAF/MEK), ограничить использования малоэффективной химиотерапии и делать выбор, имея достаточно данных, характеризующих распространенность заболевания и другие важные для прогноза факторы. Мы рекомендуем выполнять адекватную оценку распространенности опухолевого процесса, включая исследование головного мозга, определять уровень ЛДГ и мутацию в гене *BRAF* для того, чтобы сделать осознанный выбор первой линии лекарственной терапии.

Таким образом, наша работа значимо дополнила общую картину выбора последовательности назначения иммунотерапии и таргетных препаратов в лечении пациентов с метастатической меланомой в зависимости от мутации в гене *BRAF*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование существенно расширило понимание об эффективности лекарственной терапии при метастатической меланоме и о молекулярно-биологических аспектах, влияющих на эффективность лекарственной терапии. Было показано, что чем выше уровень ЛДГ от верхней границы нормы, тем хуже прогноз, показатели выживаемости и эффективности терапии. Это делает целесообразным включение этого анализа в рутинную практику для всех пациентов с метастатической меланомой, что позволит более точно оценивать клиническую картину и выбирать оптимальную тактику лечения. Продemonстрирована целесообразность внедрения в клинико-лабораторную практику молекулярно-генетических тестов, позволяющих различать подтипы мутаций в гене *BRAF* V600 и проводить молекулярно-генетическое исследование с определением мутации в гене *BRAF* абсолютно всем пациентам с метастатической меланомой. Однако, несмотря на важность молекулярно-генетического тестирования, около 20% пациентов продолжают получать лекарственную терапию без определения мутации в гене *BRAF*, что подчеркивает необходимость улучшения доступности и сроков тестирования. Важным аспектом работы также стало выявление зависимостей между локализацией первичной опухоли, возрастом пациентов и частотой наличия мутации в гене *BRAF*. Показано, что мутация в гене *BRAF* встречается чаще у молодых пациентов при меланоме кожи с локализацией на туловище, что позволяет прогнозировать определение мутации и оптимизировать терапию.

Результаты сетевого метаанализа подтвердили, что комбинированная иммунотерапия анти-CTLA4 и анти-PD1 демонстрирует преимущество у пациентов с мутацией в гене *BRAF* перед всеми остальными опциями лечения. Однако доступность комбинированной иммунотерапии в мире ограничена, а иногда и доступность монотерапии анти-PD1 и комбинированной таргетной терапии. Около 20% пациентов, по данным нашего исследования, не получали современную эффективную лекарственную терапию первой линии (а получали химиотерапию). В связи с этим как для Российской Федерации, так и для всего мира остается актуальным вопрос выбора между комбинированной таргетной терапией и иммунотерапией анти-PD1 в качестве терапии первой линии, которые имеют более благоприятный профиль переносимости. Было показано, что иммунотерапия анти-PD1 имеет лучшие результаты общей выживаемости по сравнению с комбинированной таргетной терапией при применении в первой линии лечения пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* (5-летняя ОВ составила 44% (ниволумаб) и 42% (пембролизумаб), 34% (комбинированная таргетная терапия дабрафенибом и траметинибом).

Таргетная терапия в рутинной клинической практике характеризуется высокими цифрами непосредственной эффективности вне зависимости от линии терапии. В то время как иммунотерапия анти-PD1 после таргетной терапии характеризуется более низкими показателями непосредственной эффективности. На основании проведенных исследований было показано, что последовательность назначения иммунотерапии анти-PD1 до таргетной терапии ИПК BRAF/MEK характеризуется лучшими показателями эффективности и выживаемости пациентов.

Важным выводом стало подтверждение эффективности первого российского иммунотерапевтического препарата анти-PD1 пролголимаба в реальной клинической практике, что расширило возможности использования современных препаратов. Он показал высокую эффективность, удовлетворительную переносимость, а учитывая полученные данные фармакоэкономического анализа, это делает его перспективным вариантом терапии для пациентов с метастатической меланомой.

Проведенная работа вносит вклад в понимание оптимальной последовательности лечения пациентов с метастатической меланомой в зависимости от молекулярно-биологических факторов. Проведенный в ходе исследования анализ, разработанный алгоритм и рекомендации направлены на улучшение качества оказания медицинской помощи, оптимизацию использования ресурсов здравоохранения и увеличение продолжительности жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Показана распространенность следующих молекулярно-генетических подтипов меланомы пациентов, получающих анти-PD1 иммунотерапию в Российской Федерации: с мутацией в гене *BRAF* – 37,4%, в гене *c-KIT* – 0,9%, в гене *NRAS* – 18,3%, с экспрессией PD-L1 – 47,8%. Тестирование на мутационный статус гена *BRAF* в рутинной практике не проводится у 11,2% пациентов, а указание локализации мутации неизвестно у 19,8%, что требует изменения клинической и лабораторной практики, назначения тестирования всем пациентам с метастатической меланомой и внедрения тестов, позволяющих различать мутации V600 между собой.

2. По результатам метаанализа РКИ показатели 5-летней общей выживаемости при применении в первой линии лечения пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб с ниволумабом) были наилучшими и составили 57%, монотерапии анти-PD1 антителами – 44% (ниволумаб) и 42% (пембролизумаб), наименьшие показатели отмечены при применении комбинированной таргетной терапии – 34% (дабрафениб + траметиниб и энкорафениб + биниметиниб) и 28% (вемурафениб + кобиметиниб), а также монотерапии ИПК *BRAF* – 26% (дабрафениб) и 23% (вемурафениб).

3. Наилучшие показатели выживаемости при применении таргетной терапии (ИПК *BRAF* +/- ИПК *MEK*) в рутинной клинической практике достигнуты при подтипе *BRAF* V600E по сравнению с другими V600 мутациями – 24-мес. ОВ 43% (34,7–51,0) по сравнению с 36,8% (15,7–58,3) соответственно (ОР = 0,57 (0,34–0,94), $p=0,0268$); при использовании в первой линии (24-мес. ВБП – 18,6% в первой линии и 7,6% в 3 и более линии (ОР = 1,59 (1,18–2,15), $p=0,0073$), 24-мес. ОВ в первой линии – 50,2% (40,8–58,9) и 32,7% (18,8–47,2) в 3 и более линии (ОР = 1,58 (1,08–2,32), $p=0,0446$)), значимых различий между первой и второй линиями не получено (ОР = 1,33 (0,91–1,94)).

4. Повторное назначение таргетной терапии (преимущественно комбинации ИПК *BRAF* + *MEK*) после ранее зарегистрированного прогрессирования заболевания на ИПК *BRAF* + /- ИПК *MEK* приводит к медиане ВБП – 5,0 мес. (95% ДИ: 2,5–7,0) и медиане ОВ – 13,2 мес. (95% ДИ: 10,5–НД).

5. Выявлены следующие факторы негативного прогноза при проведении таргетной терапии ИПК *BRAF* + *MEK* в отношении общей выживаемости: мужской пол (ОР = 1,54; $p=0,008$), уровень ЛДГ > 2 ВГН (ОР = 2,73; $p=0,002$), поражении более 1 органа метастазами (ОР = 1,23; $p<0,001$). При проведении иммунотерапии шанс достижения объективного ответа

ниже при проведении 3 линии и последующих по сравнению с первой (ОШ = 1,24; 95% ДИ: 1,03–1,5; $p=0,026$).

6. Наибольшая эффективность пролголимаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации показана при метастатической меланоме кожи и без ВПО, с 12-мес. ВБП 41% и 12-мес. ОВ 74% вне зависимости от линии терапии. При этом частота объективного ответа ниже (33,3% против 43,2%) при использовании пролголимаба после таргетной терапии (ИПК BRAF + MEK).

7. Не отмечено статистически значимых различий в 30-месячной ОВ между пациентами, которым проводилась терапия пролголимабом или таргетная терапия в рутинной клинической практике (ОР = 0,82 (95% ДИ: 0,47–1,42) $p=0,476$).

8. По результатам фармакоэкономического анализа в отсутствии доступа к комбинированной иммунотерапии с включением анти-CTLA4 антител эффективным подходом у пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* признано применение монотерапии анти-PD1 в первой линии и при прогрессировании назначение комбинированной таргетной терапии (в горизонте моделирования 5 лет схема терапии пролголимаб (монотерапия анти-PD1) – ИПК BRAF/MEK позволяет сохранить 3,19 года жизни пациенту в среднем при 2,75 годах сохраненной жизни на обратной последовательности).

9. Валидирована тест-система, позволяющая выделять цоДНК у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*. Конкордантность с опухолевым материалом составила 87,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано внедрять в клинико-лабораторную практику молекулярно-генетические тесты, позволяющие различать подтипы мутаций в гене *BRAF* V600 и проводить молекулярно-генетическое исследование с определением мутации в гене *BRAF* абсолютно всем пациентам с метастатической меланомой (за исключением пациентов с увеальной меланомой), которым планируется или уже назначена лекарственная терапия (даже если в качестве терапии первой линии назначается иммунотерапия).

2. Рекомендовано в качестве терапии первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, когда назначение комбинированной иммунотерапии не рассматривается, отдавать предпочтение монотерапии анти-PD1 у пациентов без «висцерального криза» и без метастатического поражения головного мозга.

3. С целью снижения смертности от меланомы в Российской Федерации и увеличения общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой целесообразно использовать наиболее эффективные варианты лекарственной терапии в первых линиях лечения. Не рекомендуется назначать химиотерапию дакарбазином и/или другими цитостатиками в качестве терапии первой линии при лечении метастатической меланомы (что до сих пор проводится в реальной практике в Российской Федерации по данным проведенных нами исследований 2020–2022 гг.). Химиотерапию целесообразно рассматривать в качестве лишь паллиативной опции при прогрессировании на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТИ) или таргетной терапии ИПК *BRAF* и *MEK*.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БРВ – безрецидивная выживаемость
- БСЛУ – биопсия сторожевого лимфоузла
- ВБОМ – выживаемость без отдаленных метастазов
- ВВП – выживаемость без прогрессирования
- ВВП – внутренний валовый продукт
- ВГН – верхняя граница нормы
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГМ – головной мозг
- ДИ – доверительный интервал
- ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты
- ЗНО – злокачественное новообразование
- ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета
- ИПК – ингибитор протеинкиназы
- КЗ – коэффициент затратоемкости
- КИ – клиническое исследование
- КР – клинические рекомендации
- КСГ – клинико-статистические группы
- кТТ – комбинированная таргетная терапия
- ЛАЭ – лимфаденэктомия
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МАИР – международное агентство по изучению рака
- МК – меланома кожи
- МКА – моноклональное антитело
- МНН – международное непатентованное наименование
- МСВ – меланома-специфическая выживаемость
- НД – нет данных
- НЯ – нежелательные явления
- ОВ – общая выживаемость
- ОО – объективный ответ
- ОР – отношение рисков
- ОШ – отношение шансов
- ПБ – прогрессирование болезни
- ПГП – порог готовности платить

ПКР – плоскоклеточный рак кожи

ПО – полный ответ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СБ – стабилизация болезни

СНЯ – серьезное нежелательное явление

США – Соединенные Штаты Америки

ТТ – таргетная терапия

ФО – федеральный округ

ЦВЕ – Центральная и Восточная Европа

ЦНС – центральная нервная система

цодНК – циркулирующая опухолевая ДНК

ЦОК – циркулирующие опухолевые клетки

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЧО – частичный ответ

ЧОО – частота объективного ответа

AACR – American Association for Cancer Research – Американская ассоциация исследований рака

AJCC – American Joint Committee on Cancer – Американский объединенный комитет по раку

ASCO – American Society of Clinical Oncology – Американское общество клинической онкологии

BRAF – Serine/threonine–protein kinase B-raf

CEA – cost effectiveness analysis – анализ экономической эффективности

CSD – cumulative sun damage

CTLA – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

CUA – cost utility analysis – соотношение затраты-полезность

EADO – European Association of Dermato-Oncology

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа

EMA – European Medicines Agency – Европейское медицинское агентство

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейская организация по исследованию и лечению рака

ESMO – European Society for Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии

FAS – Full Analysis Set – вся анализируемая популяция

FDA – Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств

FFPE – Formalin-Fixed Paraffin-Embedded – фиксированные в формалине парафинизированные образцы

ICER – incremental cost-effectiveness ratio – инкрементальный показатель отношения затраты-эффективность

IQR – Interquartile range – Межквартильный размах

ITT – Intention-to-treat – популяция в соответствии с назначенным лечением

LYG – Life-years gained – прибавка в годах жизни

MSS – Melanoma-specific survival – меланома специфическая выживаемость

NCCN – National Comprehensive Cancer Network– Национальная комплексная онкологическая сеть

NHS – National Health Service – Национальная служба здравоохранения Великобритании

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

QALY – quality-adjusted life-years – годы жизни с поправкой на качество или годы качественной жизни

RMST – Restricted Mean Survival Time – площадь под кривой выживаемости до определенной временной точки

ROC – receiver operating characteristic

SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results

SUCRA – показатель отражает вероятность того, что данная опция терапии является наилучшей по сравнению со всеми остальными

TMB – Tumor mutational burden – мутационная нагрузка опухоли

TNM – tumor, nodus and metastasis – международная классификация стадий злокачественных новообразований

UICC – Union for International Cancer Control – Международный союз по борьбе с раком

WHO – World Health Organization – Всемирная организация здравоохранения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьев, Н.А. Клинико-экономическое исследование применения комбинации энкорафениба и биниметиниба в первой линии терапии метастатической или неоперабельной меланомы кожи с мутацией V600 в гене *BRAF* в Российской Федерации / Н.А. Авксентьев, Ю.В. Макарова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 3. – С. 375-385.
2. Аксененко, М.Б. Анализ частоты мутаций генов *NRAS* и *C-KIT* у больных *BRAF*-негативной меланомой кожи / М.Б. Аксененко, А.В. Комина, Т.Г. Рукша // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 6. – С. 324-327.
3. Аксененко, М.Б. Определение мутации *BRAF* V600E у пациентов с меланомой кожи: клинико-морфологические особенности / М.Б. Аксененко, С.С. Бекузаров, Т.Г. Рукша // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 5. – С. 38-43.
4. Алиев, М.Д. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации / М.Д. Алиев, А.А. Буланов, А.В. Бутенко [и др.]. – Москва: Практическая медицина, 2023. – 144 с. – ISBN 978-5-98811-606-6.
5. Данные реальной клинической практики: правовое поле в РФ – журнал посвящен изучению лекарств в реальной клинической практике. – URL: https://www.myrwd.ru/jour/announcement/view/220?locale=ru_RU. – Текст: электронный.
6. Зырянов, С.К. Клинико-экономический анализ последовательностей терапии пролголимабом и ингибиторами *BRAF/MEK* у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи / С.К. Зырянов, К.В. Орлова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 550-569.
7. Игнатова, А.В. Особенности мутаций в генах *KIT*, *NRAS* и *BRAF* при меланоме слизистых оболочек верхних дыхательно-пищеварительных путей (исследование с участием 21 пациента) / А.В. Игнатова // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 69-74.
8. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с. – ISBN 978-5-85502-280-3.
9. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – 239 с. – ISBN 978-5-85502-283-4.

10. Кит, О.И. Ассоциация мутационного статуса гена *BRAF* и клинико-морфологических особенностей меланомы кожи / О.И. Кит // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3. – С. 67-71.
11. Кит, О.И. Связь клинико-морфологических особенностей и мутационного статуса гена *BRAF* в качестве прогностического фактора у больных меланомой кожи / О.И. Кит // Медицинская генетика. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 19-24.
12. Клинико-экономический анализ применения ингибиторов рецептора PD-1 и комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* для лечения метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF V600* / Д.Ю. Белоусов, А.Е. Чеберда, Е.В. Афанасьева, О.А. Гладков // Качественная клиническая практика. – 2018. – № 2. – С. 13-28.
13. Ковчина, К.М. Мутации в генах *KIT*, *GNAQ*, *BRAF* и *RAS* у больных увеальной меланомой / К.М. Ковчина // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2011. – № 3. – С. 48-52.
14. Колбина, А.С. Исследования реальной клинической практики. Обновленные рекомендации 2023 года / А.С. Колбина. – Москва: Издательство ОКИ, 2023. – 222 с. – ISBN 978-5-907715-17-2.
15. Крысанов, И.С. Клинико-экономическая оценка применения комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб с комбинацией ниволумаб и ипилимумаб в терапии метастатической меланомы с подтвержденной *BRAF*-мутацией у взрослых пациентов / И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова // Фармация и фармакология. – 2022. – Т. 10, № 3. – С. 278-288.
16. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене *BRAF* / Г.А. Франк, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева [и др.] // Архив патологии. – 2014. – Т. 76, № 3. – С. 65-73.
17. Повторное применение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа у пациентов с метастатической меланомой кожи: обзор литературы и клинический пример / К.В. Орлова, А.Е. Ахметьянова, И.В. Самойленко [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 16. – С. 20-28.
18. Строяковский, Д.Л. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1 / Д.Л. Строяковский // Злокачественные опухоли. – 2023. – Т. 13, № 3s2-1. – С. 291-310.
19. Шах-Пароньянц, Ю.С. Системная терапия метастатической меланомы кожи с мутацией в гене *BRAF* / Ю.С. Шах-Пароньянц // Research'n Practical Medicine Journal. – 2023. – Vol. 10, № 1. – P. 27-35.

20. Эффективность иммунотерапии (пролголимаб) и таргетной терапии (вемурафениб и кобиметиниб, траметиниб и дабрафениб) у взрослых пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой кожи: скорректированное не прямое сравнение / К.В. Сапожников, В.Д. Соколова, Н.А. Саблева, Д.Г. Толкачева // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 426-439.
21. 5-year outcomes with cobimetinib plus vemurafenib in *BRAF* V600 mutation-positive advanced melanoma: extended follow-up of the coBRIM study / P.A. Ascierto, B. Dréno, J. Larkin [et al.] // Clin Cancer Res. – 2021. – Vol. 27 (19). – P. 5225–5235. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809.
22. 828P Effectiveness and safety of daBRAFenib and trametinib in patients with *BRAF* V600 mutated metastatic melanoma in the real-world setting: Final results of the non-interventional COMBI-r study / C. Berking, E. Livingstone, M. Weichenthal [et al.] // Annals of Oncology. – 2022. – Vol. 33. – P. S927.
23. A Health Technology Assessment of the New Drugs for Inoperable or Metastatic Malignant Melanoma Patients: NIPH Systematic Reviews / E. Pike, E. B. Torkilseng, I. Saeterdal [et al.] – Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH), 2015 p.– ISBN 978-82-8121-993-9.
24. A matching-adjusted indirect comparison of combination nivolumab plus ipilimumab with *BRAF* plus *MEK* inhibitors for the treatment of *BRAF*-mutant advanced melanoma / A.A. Tarhini, K. Toor, K. Chan [et al.] // ESMO Open. – 2021. Vol. 6, № 2. – P. 100050.
25. Abstract 3790: Preclinical profile of LGX818: A potent and selective RAF kinase inhibitor / D.D. Stuart, N. Li, D.J. Poon [et al.] // Cancer Research. – 2012. – Vol. 72, № 8. – P. 3790-3790.
26. Abstract CT069: Randomized phase 3 study (STARBOARD) evaluating encorafenib (enco) + binimetinib (bini) + pembrolizumab (pembro) for first-line treatment of unresectable locally advanced or metastatic *BRAF* V600-mutant melanoma / D. Schadendorf, R. Dummer, C. Robert [et al.] // Cancer Research. – 2023. – Vol. 83, № 8. – P. CT069-CT069.
27. Access to innovative medicines for metastatic melanoma worldwide: Melanoma World Society and European Association of Dermato-oncology survey in 34 countries / L.K. Sekulovic, J. Guo, S. Agarwala [et al.] // European Journal of Cancer. – 2018. – Vol. 104. – P. 201-209.
28. Access to melanoma drugs in Spain: a cross-sectional survey / M. Gonzalez-Cao, T. Puertolas, J.L. Manzano [et al.] // Clin Transl Oncol. – 2024. – Vol. 26 (10). – P. 2572–2583. – doi: 10.1007/s12094-024-03501-9.

29. Access to novel cancer medicines in four countries in Central and Eastern Europe in relation to clinical benefit / T. Hofmarcher, P. Szilagyi, A. Gustafsson [et al.] // *ESMO Open*. – 2023. – Vol. 8, № 4. – P. 101593.
30. Acquired resistance to anti-MAPK targeted therapy confers an immune-evasive tumor microenvironment and cross-resistance to immunotherapy in melanoma / L. Haas, A. Elewaut, C.L. Gerard [et al.] // *Nature Cancer*. – 2021. – Vol. 2, № 7. – P. 693-708.
31. Activity and safety of third-line *BRAF*-targeted therapy (TT) following first-line TT and second-line immunotherapy (IT) in advanced melanoma / V. Atkinson, K. Batty, G.V. Long [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38, № 15. – P. 10049-10049.
32. Adjuvant *daBRAF*enib plus Trametinib in Stage III *BRAF*-Mutated Melanoma / G.V. Long, A. Hauschild, M. Santinami [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 19. – P. 1813-1823.
33. Akbani, R. Genomic classification of cutaneous melanoma / R. Akbani // *Cell*. – 2015. – Vol. 161 (7). – P. 1681–1696.
34. An analysis of lactate dehydrogenase (LDH) levels in advanced stage IV melanoma of the skin: prognostic capabilities and demographic variability / A.D. Desai, S. Chinta, C. Yeh [et al.] // *Archives of Dermatological Research*. – 2022. – Vol. 315, № 4. – P. 799-806.
35. An observational study of drug utilization and associated outcomes among adult patients diagnosed with *BRAF*-mutant advanced melanoma treated with first-line anti-PD-1 monotherapies or *BRAF/MEK* inhibitors in a community-based oncology setting / P. Corrie, N. Meyer, R. Berardi [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 21. – P. 7863-7878.
36. An open label, non-randomised, phase IIb study of trametinib in combination with *daBRAF*enib in patients with unresectable (stage III) or distant metastatic (stage IV) *BRAF* V600-mutant melanoma: A subgroup analysis of patients with brain metastases / C. Dutriaux, C. Robert, J.J. Grob [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2022. – Vol. 175. – P. 254-262.
37. Analysis of *BRAF* mutation in primary and metastatic melanoma / M. Libra, G. Malaponte, P.M. Navolanic [et al.] // *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*. – 2005. – Vol. 4, № 10. – P. 1382-1384.
38. Analysis of the *BRAF* V600E mutation in primary cutaneous melanoma / J.S. Inumaru, K.I. Gordo, A.C. Fraga Junior [et al.] // *Genetics and molecular research: GMR*. – 2014. – Vol. 13, № 2. – P. 2840-2848.
39. Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma – Real-World Data from a 77-Month-Long Retrospective Observational Study / D. Кузманопров, N. Kiss, B. Tóth [et al.] // *Biomedicines*. – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 1737.

40. Anti-PD-1/L1 lead-in before MAPK inhibitor combination maximizes antitumor immunity and efficacy / Y. Wang, S. Liu, Z. Yang [et al.] // *Cancer Cell*. – 2021. – Vol. 39, № 10. – P. 1375-1387.
41. Arkenau, H.-T. Targeting *BRAF* for patients with melanoma / H.-T. Arkenau, R. Kefford, G.V. Long // *Br J Cancer*. – 2011. – Vol. 104 (3). – P. 392–398.
42. Assessment of clinical parameters associated with mutational status in metastatic malignant melanoma: a single-centre investigation of 141 patients / M. Schlaak, A. Bajah, T. Podewski [et al.] // *The British Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 168, № 4. – P. 708-716.
43. Association of circulating tumor DNA kinetics with disease recurrence in patients with stage IIIB/C/IV melanoma treated with adjuvant immunotherapy in Checkmate 238 / S.M. Swetter, H. Tsao, C.K. Bichakjian [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 16. – P. 9577-9577.
44. Associations of cumulative sun exposure and phenotypic characteristics with histologic solar elastosis / N.E. Thomas, A. Krickler, L. From [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2010. – Vol. 19, № 11. – P. 2932-2941.
45. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in *BRAF*-mutated melanoma patients / R.J. Sullivan, O. Hamid, R. Gonzalez [et al.] // *Nature Medicine*. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 929-935.
46. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced *BRAF* V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial / R. Gutzmer, D. Stroyakovskiy, H. Gogas [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10240. – P. 1835-1844.
47. Austin, P.C. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies / P.C. Austin // *Multivariate Behavioral Research*. – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 399-424.
48. Bai, X. Targeted and immunotherapies in *BRAF* mutant melanoma: where we stand and what to expect / X. Bai, K.T. Flaherty // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 185, № 2. – P. 253-262.
49. Balch, C.M. Melanoma of the skin / C.M. Balch // *AJCC Cancer Staging Manual*. – New York: Springer International Publishing, 2010. – P. 325-346.
50. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab / S.M.C. Broekaert, R. Roy, I. Okamoto [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 74.

51. Biomarkers of treatment benefit with atezolizumab plus vemurafenib plus cobimetinib in *BRAF* V600 mutation–positive melanoma / C. Robert, K.D. Lewis, R. Gutzmer [et al.] // *Annals of Oncology*. – 2022. – Vol. 33, № 5. – P. 544-555.
52. *BRAF* and *NRAS* Mutations are Heterogeneous and Not Mutually Exclusive in Nodular Melanoma / C. Chiappetta, I. Proietti, V. Soccodato [et al.] // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. – 2015. – Vol. 23, № 3. – P. 172-177.
53. *BRAF* Inhibition Is Associated with Enhanced Melanoma Antigen Expression and a More Favorable Tumor Microenvironment in Patients with Metastatic Melanoma / D.T. Frederick, A. Piris, A.P. Cogdill [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2013. – Vol. 19, № 5. – P. 1225-1231.
54. *BRAF* inhibitor rechallenge in patients with advanced *BRAF* V600-mutant melanoma / J. Roux, C. Pages, D. Malouf [et al.] // *Melanoma Research*. – 2015. – Vol. 25, № 6. – P. 559-563.
55. *BRAF* mutations in conjunctival melanoma: investigation of incidence, clinicopathological features, prognosis and paired premalignant lesions / A.C. Larsen, C. Dahl, C.M. Dahmcke [et al.] // *Acta Ophthalmologica*. – 2016. – Vol. 94, № 5. – P. 463-470.
56. *BRAF* mutations in cutaneous melanoma are independently associated with age, anatomic site of the primary tumor, and the degree of solar elastosis at the primary tumor site / J. Bauer, P. Büttner, R. Murali [et al.] // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 345-351.
57. *BRAF* V600E Immunohistochemistry Predicts Prognosis of Patients with Cutaneous Melanoma in Thai population / J. Meevassana, K. Anothaisatapon, S. Subbalekha [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2022. – Vol. 10, № 10. – P. e4605.
58. *BRAF* V600E Mutant Allele Frequency (MAF) Influences Melanoma Clinicopathologic Characteristics / X. Soria, F. Vilardell, Ó. Maiques [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 20. – P. 5073.
59. Cai, C. Estimated Cost-effectiveness of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib for Treatment of *BRAF* V600 Variation Metastatic Melanoma / C. Cai, I. Yunusa, A. Tarhini // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4, № 11. – P. e2132262.
60. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis / F. Conforti, L. Pala, V. Bagnardi [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 6. – P. 737-746.
61. Cell-free DNA levels in plasma of patients with non-small-cell lung cancer and inflammatory lung disease / A. Szpechcinski, J. Chorostowska-Wynimko, R. Struniawski [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 113, № 3. – P. 476-483.

62. Choi, J. The role of macrophages in the *in vitro* generation of extracellular DNA from apoptotic and necrotic cells / J. Choi, C.F. Reich, D.S. Pisetsky // Immunology. – 2005. – Vol. 115, № 1. – P. 55-62.
63. Circulating dna as a possible factor in oncogenesis / A. Bendich, T. Wilczok, E. Borenfreund / A. Bendich, T. Wilczok, E. Borenfreund [et al.] // Science. – 1965. – Vol. 148, № 3668. – P. 374-376.
64. Circulating Tumor DNA Correlates with Outcome in Metastatic Melanoma Treated by *BRAF* and *MEK* Inhibitors – Results of a Prospective Biomarker Study / A. Forschner, S. Weißgraeber, D. Hadaschik [et al.] // OncoTargets and Therapy. – 2020. – Vol. 13. – P. 5017-5032.
65. Circulating tumor DNA predicts survival in patients with resected high-risk stage II/III melanoma / R.J. Lee, G. Gremel, A. Marshall [et al.] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 490-496.
66. Circulating tumor DNA-based molecular residual disease detection for treatment monitoring in advanced melanoma patients / Z. Eroglu, S. Krinshpun, E. Kalashnikov [et al.] // Cancer. – 2023. – Vol. 129, № 11. – P. 1723-1734.
67. Circulating tumour DNA (ctDNA) in metastatic melanoma, a systematic review and meta-analysis / L. Gracie, Y. Pan, E.G. Atenafu [et al.] // European Journal of Cancer. – 2021. – Vol. 158. – P. 191-207.
68. Circulating tumour DNA and melanoma survival: A systematic literature review and meta-analysis / S. Gandini, I. Zanna, S.P. De Angelis [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2021. – Vol. 157. – P. 103187.
69. Circulating tumour DNA in patients with advanced melanoma treated with daBRAFenib or daBRAFenib plus trametinib: a clinical validation study / M.M. Syeda, J.M. Wiggins, B.C. Corless [et al.] // The Lancet Oncology. – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 370-380.
70. Circulating tumour DNA predicts response to anti-PD1 antibodies in metastatic melanoma / J.H. Lee, G.V. Long, S. Boyd [et al.] // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28, № 5. – P. 1130-1136.
71. Clinical and Economic Outcomes Associated with Treatment Sequences in Patients with *BRAF* – Mutant Advanced Melanoma / A. Tarhini, D. McDermott, A. Ambavan [et al.] // Immunotherapy. – 2019. – Vol. 11, № 4. – P. 283-295.
72. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in *BRAF*-mutant melanoma / G. Bollag, P. Hirth, J. Tsai [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 467, № 7315. – P. 596-599.
73. Clinical predictors of survival in real world practice in stage IV melanoma / H.P. Hu, C. Archer, D. Yip [et al.] // Cancer Reports. – 2023. – Vol. 6, № 2. – P. e1691.

74. Clinical, Molecular, and Immune Analysis of DaBRAFenib-Trametinib Combination Treatment for *BRAF* Inhibitor-Refractory Metastatic Melanoma: A Phase 2 Clinical Trial / G. Chen, J.L. McQuade, D.J. Panka [et al.] // *JAMA oncology*. – 2016. – Vol. 2, № 8. – P. 1056-1064.
75. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced *BRAF*(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial / P.A. Ascierto, G.A. McArthur, B. Dréno [et al.] // *Lancet Oncol*. – 2016. – Vol. 17 (9). – P. 1248–1260. – doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X.
76. Cobimetinib in combination with vemurafenib for treating unresectable or metastatic *BRAF* V600 mutation-positive melanoma. Final appraisal determination. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta414/documents/final-appraisal-determination-document>. – Текст : электронный.
77. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With *BRAF* V600–Mutant Melanoma / R. Dummer, K.T. Flaherty, C. Robert [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 36. – P. 4178-4188.
78. Combination DaBRAFenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced *BRAF* -Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134 / M.B. Atkins, S.J. Lee, B. Chmielowski [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 186-197.
79. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study / G.V. Long, A. Hauschild, M. Santinami [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 672-681.
80. Combination of daBRAFenib plus trametinib for *BRAF* and *MEK* inhibitor pretreated patients with advanced *BRAF* V600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial / M. Schreuer, Y. Jansen, S. Planken [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 464-472.
81. Combination of encorafenib and binimetinib followed by ipilimumab and nivolumab versus ipilimumab and nivolumab in patients with advanced *BRAF* -V600E/K-mutated melanoma: The primary analysis of an EORTC randomized phase II study (EBIN) / C. Robert, C. Dutriaux, F.B. Oppong [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2024. – Vol. 42, № 17. – P. LBA9503-LBA9503.
82. Combined *BRAF* (DaBRAFenib) and *MEK* inhibition (Trametinib) in patients with *BRAF* V600-mutant melanoma experiencing progression with single-agent *BRAF* inhibitor / D.B. Johnson, K.T. Flaherty, J.S. Weber [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, № 33. – P. 3697-3704.

83. Combined *BRAF* and *MEK* inhibition in melanoma with *BRAF* V600 mutations / K.T. Flaherty, J.R. Infante, A. Daud [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2012. – Vol. 367, № 18. – P. 1694-1703.
84. Combined *BRAF* and *MEK* inhibition versus *BRAF* inhibition alone in melanoma / G.V. Long, D. Stroyakovskiy, H. Gogas [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 20. – P. 1877-1888.
85. Combined *BRAF* and *MEK* inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in *BRAF*-mutant melanoma / A. Ribas, D. Lawrence, V. Atkinson [et al.] // Nature Medicine. – 2019. – Vol. 25, № 6. – P. 936-940.
86. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after *BRAF*-targeted therapy in advanced melanoma / R. Mason, H.C. Dearden, B. Nguyen [et al.] // Pigment Cell & Melanoma Research. – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. 358-365.
87. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain / H.A. Tawbi, P.A. Forsyth, A. Algazi [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2018. – Vol. 379, № 8. – P. 722-730.
88. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma / J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 373, № 1. – P. 23-34.
89. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial / F.S. Hodi, J. Chesney, A.C. Pavlick [et al.] // The Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17, № 11. – P. 1558-1568.
90. Combined PD-1, *BRAF* and *MEK* inhibition in advanced *BRAF*-mutant melanoma: safety run-in and biomarker cohorts of COMBI-i / R. Dummer, C. Lebbé, V. Atkinson [et al.] // Nature Medicine. – 2020. – Vol. 26, № 10. – P. 1557-1563.
91. Combined Therapy with DaBRAFenib and Trametinib in *BRAF* -Mutated Metastatic Melanoma in a Real-Life Setting: The INT Milan Experience / S. Cavaliere, L. Di Guardo, C. Cimminiello [et al.] // Tumori Journal. – 2016. – Vol. 102, № 5. – P. 501-507.
92. Combined vemurafenib and cobimetinib in *BRAF*-mutated melanoma / J. Larkin, P.A. Ascierto, B. Dréno [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 371, № 20. – P. 1867-1876.
93. Comparative efficacy and safety of targeted therapies for *BRAF*-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from a systematic literature review and a network meta-analysis / P. Corrie, N. Meyer, R. Berardi [et al.] // Cancer Treatment Reviews. – 2022. – Vol. 110. – P. 102463.

94. Comparison of daBRAFenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous *BRAF* Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial / J.J. Grob, M.M. Amonkar, B. Karaszewska [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2015. – Vol. 16, № 13. – P. 1389-1398.
95. Congenital Melanocytic Nevi Frequently Harbor *NRAS* Mutations but no *BRAF* Mutations / J. Bauer, J.A. Curtin, D. Pinkel [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2007. Vol. 127, № 1. – P. 179-182.
96. Correlation of *BRAF* Mutation Status in Circulating-Free DNA and Tumor and Association with Clinical Outcome across Four *IPK* *BRAF* and *IPK* *MEK* Clinical Trials / A. Santiago-Walker, R. Gagnon, J. Mazumdar [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 567-574.
97. Correlation of *BRAF* mutation status in circulating-free DNA and tumor and association with clinical outcome across four *BRAF*i and *MEK*i clinical trials / P. Ademi, S.-W. Walker, R. Gagnon [et al.] // *Clin Cancer Res*. – 2016. – Vol. 22 (3). – P. 567-574. – doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0321.
98. Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab Compared with Ipilimumab for the Treatment of *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma in Australia / M.A. Bohensky, K. Pasupathi, A. Gorelik [et al.] // *Value in Health*. – 2016. – Vol. 19, № 8. – P. 1009-1015.
99. Cost-Effectiveness Analysis of Sequential Treatment Strategies for Advanced Melanoma in Real Life in France / M. Kandel, A. Bardet, S. Dalle [et al.] // *Current Oncology*. – 2022. – Vol. 29, № 12. – P. 9255-9270.
100. Cost-Effectiveness of Drug Treatments for Advanced Melanoma: A Systematic Literature Review / D. Rubio-Rodriguez, S. De Diego Blanco, M. Perez [et al.] // *PharmacoEconomics*. – 2017. – Vol. 35, № 9. – P. 879-893.
101. Cost-Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibition in *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma / C.G. Kohn, S.B. Zeichner, Q. Chen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35, № 11. – P. 1194-1202.
102. Cost-Effectiveness of Nivolumab-Ipilimumab Combination Therapy Compared with Monotherapy for First-Line Treatment of Metastatic Melanoma in the United States / A. Oh, D.M. Tran, L.C. McDowell [et al.] // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 653-664.
103. Cost-Effectiveness of Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Ipilimumab-Naïve Patients with Advanced Melanoma in the United States / J. Wang, B. Chmielowski, J. Pellissier [et al.] // *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*. – 2017. – Vol. 23, № 2. – P. 184-194.

104. Crossover and rechallenge with pembrolizumab in recurrent patients from the EORTC 1325-MG/Keynote-054 phase 3 trial, pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma / A.M.M. Eggermont, A. Meshcheryakov, V. Atkinson [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 15. – P. 9500-9500.
105. Da Veiga, C.R. P. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies / C.R.P. Da Veiga, C.P. Da Veiga, A.P. Drummond-Lage // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2018. – Vol. 129. – P. 133-145.
106. DaBRAFenib (D) and trametinib (T) plus spartalizumab (S) in patients (pts) with previously untreated *BRAF* V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Three-year overall survival (OS) data from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial / R. Dummer, G.V. Long, H.A. Tawbi [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 16. – P. 9527-9527.
107. DaBRAFenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in *BRAF*-mutant melanoma / P.A. Ascierto, P.F. Ferrucci, R. Fisher [et al.] // *Nat Med*. – 2019. – Vol. 25 (6). – P. 941–946. – doi: 10.1038/s41591-019-0448-9.
108. DaBRAFenib; preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while *BRAF/MEK* tool combination reduced skin lesions / A.J. King, M.R. Arnone, M.R. Bleam [et al.] // *PloS One*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – P. e67583.
109. Detectable ctDNA at the time of treatment cessation of ipilimumab and nivolumab for toxicity predicts disease progression in advanced melanoma patients / L. Warburton, A. Reid, B. Amanuel [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1280730.
110. Detection of *BRAF* mutations in the tumour and serum of patients enrolled in the AZD6244 (ARRY-142886) advanced melanoma phase II study / R.E. Board, G. Ellison, M.C.M. Orr [et al.] // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 101, № 10. – P. 1724-1730.
111. Detection of mutated *BRAF* V600E variant in circulating DNA of stage III-IV melanoma patients / M. Daniotti, V. Vallacchi, L. Rivoltini [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2007. – Vol. 120, № 11. – P. 2439-2444.
112. Determinants of *BRAF* mutations in primary melanomas / J.L. Maldonado, J. Fridlyand, H. Patel [et al.] // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2003. – Vol. 95, № 24. – P. 1878-1890.
113. Diaby, V. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial / V. Diaby, G. Adunlin, A.J. Montero // *PharmacoEconomics*. – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 101-108.
114. Diagnosis-Specific Prognostic Factors, Indexes, and Treatment Outcomes for Patients with Newly Diagnosed Brain Metastases: A Multi-Institutional Analysis of 4,259 Patients / P.W. Sperduto, S.T. Chao, P.K. Sneed [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2010. – Vol. 77, № 3. – P. 655-661.

115. Dickson, P.V. Staging and prognosis of cutaneous melanoma / P.V. Dickson, J.E. Gershenwald // *Surgical Oncology Clinics of North America*. – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. 1-17.
116. Differences in time to patient access to innovative cancer medicines in six European countries / J.M. Vancoppenolle, N. Franzen, S.N. Koole [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2024. – Vol. 154, № 5. – P. 886-894.
117. Distinct clinical and pathological features are associated with the *BRAF*(T1799A(V600E)) mutation in primary melanoma / W. Liu, J.W. Kelly, M. Trivett [et al.] // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2007. – Vol. 127, № 4. – P. 900-905.
118. Distinct Molecular Profiles and Immunotherapy Treatment Outcomes of V600E and V600K *BRAF* – Mutant Melanoma / I. Pires da Silva, K.Y.X. Wang, J.S. Wilmott [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 1272-1279.
119. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K *BRAF*-mutant metastatic melanoma / A.M. Menzies, L.E. Haydu, L. Visintin [et al.] // *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 3242-3249.
120. Dolgin, E. Bringing down the cost of cancer treatment / E. Dolgin // *Nature*. – 2018. – Vol. 555, № 7695. – P. S26-S29.
121. Double Trouble: Immunotherapy Doublets in Melanoma – Approved and Novel Combinations to Optimize Treatment in Advanced Melanoma / F. Dimitriou, A. Hauschild, J.M. Mehnert [et al.] // *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. – 2022. – Vol. 42. – P. 745-766.
122. Economic evaluation of talimogene laherparepvec plus ipilimumab combination therapy против ipilimumab monotherapy in patients with advanced unresectable melanoma / A.R. Almutairi, N.S. Alkhatib, M. Oh [et al.] // *JAMA Dermatol*. – 2019. – Vol. 155 (1). – P. 22–28. – doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3958.
123. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: A multicenter, observational study / S. Monestier, S. Dalle, L. Mortier [et al.] // *International Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 148, № 11. – P. 2789-2798.
124. Effects of *BRAF* inhibitors on human melanoma tissue before treatment, early during treatment, and on progression / G.V. Long, J.S. Wilmott, L.E. Haydu [et al.] // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2013. – Vol. 26, № 4. – P. 499-508.
125. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study / J.

Chesney, K.D. Lewis, H. Kluger [et al.] // Journal for Immunotherapy of Cancer. – 2022. – Vol. 10, № 12. – P. e005755.

126. Efficacy and Safety of Rechallenge with *BRAF/MEK* Inhibitors in Advanced Melanoma Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.N. Piantti, M. Vilbert, T. Madeira [et al.] // Cancers. – 2023. – Vol. 15, № 15. – P. 3754.

127. Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients – Real world evidence / B. Cybulska-Stopa, P. Rogala, A.M. Czarnecka [et al.] // Advances in Medical Sciences. – 2020. – Vol. 65, № 2. – P. 316-323.

128. Efficacy of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) combination in patients with advanced melanoma (MEL) and elevated serum lactate dehydrogenase (LDH): a pooled analysis / J. Larkin, P.F. Ferrucci, R. Gonzalez [et al.] // Pigment Cell & Melanoma Research. – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 113-114.

129. EMRseq: Registry-based outcome analysis on 1,000 patients with *BRAF* V600–mutated metastatic melanoma in Europe treated with either immune checkpoint or *BRAF-/MEK* inhibition / M. Weichenthal, I.M. Svane, L.K. Sekulovic [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 16. – P. 9540-9540.

130. Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis / F. Mouliere, D. Chandrananda, A.M. Piskorz [et al.] // Science Translational Medicine. – 2018. – Vol. 10, № 466. – P. eaat4921.

131. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves / P. Guyot, A. Ades, M. Ouwers [et al.] // BMC Med Res Methodol. – 2012. – Vol. 12. – P. 9.

132. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee / L.K. Sekulovic, J. Guo, S. Agarwala [et al.] // Annals of Oncology. – 2020. – Vol. 31, № 11. – P. 1435-1448.

133. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040 / L. Rahib, M.R. Wehner, L.M. Matrisian [et al.] // JAMA network open. – 2021. – Vol. 4, № 4. – P. e214708.

134. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2019 / C. Garbe, T. Amaral, K. Peris [et al.] // European Journal of Cancer. – 2020. – Vol. 126. – P. 159-177.

135. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment – Update 2022 / C. Garbe, T. Amaral, K. Peris [et al.] // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 170. – P. 256-284.

136. Evaluating cost benefits of combination therapies for advanced melanoma / I.S. Jensen, E. Zacherle, C.M. Blanchette [et al.] // Drugs in Context. – 2016. – Vol. 5. – P. 1-14.

137. Evaluating the diagnostic potentials of circulating tumor DNA against melanoma: a systematic review and meta-analysis / J. Zhang, D. Qian, X. Xu [et al.] // *J Oncol.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 6233904. – doi: 10.1155/2022/6233904.
138. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF*-Mutant Melanoma / A. Ribas, A. Daud, A.C. Pavlick [et al.] // *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research.* – 2020. – Vol. 26, № 1. – P. 46-53.
139. Factors predictive of response, disease progression, and overall survival after daBRAFenib and trametinib combination treatment: a pooled analysis of individual patient data from randomised trials / G.V. Long, J.J. Grob, P. Nathan [et al.] // *The Lancet. Oncology.* – 2016. – Vol. 17, № 12. – P. 1743-1754.
140. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification / C.M. Balch, J.E. Gershenwald, S. Soong [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2009. – Vol. 27, № 36. – P. 6199-6206.
141. First-line *BRAF*/*MEK* inhibitors versus anti-PD-1 monotherapy in *BRAF* V600-mutant advanced melanoma patients: a propensity-matched survival analysis / J. Breeschoten, M. Wouters, D.L. Hilarius [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2021. – Vol. 124, № 7. – P. 1222-1230.
142. First-line immunotherapy versus targeted therapy in patients with *BRAF*-mutant advanced melanoma: a real-world analysis / A.C. Pavlick, R. Zhao, C.H. Lee [et al.] // *Future Oncology (London, England).* – 2021. – Vol. 17, № 6. – P. 689-699.
143. First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced NSCLC: 4-Year Outcomes from the Randomized, Open-Label, Phase 3 CheckMate 227 Part 1 Trial / L.G. Paz-Ares, S.S. Ramalingam, T.E. Ciuleanu [et al.] // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2022. – Vol. 17, № 2. – P. 289-308.
144. First-line pembrolizumab versus daBRAFenib/trametinib treatment for *BRAF* V600 – mutant advanced melanoma / J.S. Khalili, S. Liu, T.G. Rodríguez-Cruz [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2022. – Vol. 87, № 5. – P. 989-996.
145. First-line therapy-stratified survival in *BRAF*-mutant melanoma: a retrospective multicenter analysis / B. Schilling, A. Martens, M.H. Geukes Foppen [et al.] // *Cancer Immunology, Immunotherapy.* – 2019. – Vol. 68, № 5. – P. 765-772.
146. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with *BRAF* V600 E/K-mutant advanced or metastatic melanoma / C. Robert, K. Flaherty, P. Natha [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2019. – Vol. 109. – P. 61-69.
147. Five-Year Outcomes with DaBRAFenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma / C. Robert, J.J. Grob, D. Stroyakovoprотивkiy [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* – 2019. – Vol. 381, № 7. – P. 626-636.

148. Five-Year Outcomes with Nivolumab in Patients with Wild-Type *BRAF* Advanced Melanoma / C. Robert, G.V. Long, B. Brady [et al.] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 33. – P. 3937-3946.
149. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001 / O. Hamid, C. Robert, A. Daud [et al.] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 582-588.
150. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma / J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2019. – Vol. 381, № 16. – P. 1535-1546.
151. Flaherty, K.T. From genes to drugs: targeted strategies for melanoma / K.T. Flaherty, F.S. Hodi, D.E. Fisher // Nature Reviews. Cancer. – 2012. – Vol. 12., № 5. – P. 349-361.
152. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy / S.A. Leon, B. Shapiro, D.M. Sklaroff [et al.] // Cancer Research. – 1977. – Vol. 37, № 3. – P. 646-650.
153. Frequency and Spectrum of *BRAF* Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma / W.O. Greaves, S. Verma, K.P. Patel [et al.] // The Journal of Molecular Diagnostics. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 220-226.
154. Frequency of *BRAF* V600E Mutation in the Mexican Population of Patients with Metastatic Melanoma / E. Ruiz-Garcia, J.A. Matus-Santos, J.A. Guadarrama-Orozco [et al.] // Journal of Global Oncology. – 2018. – Vol. 4. – P. 1-5.
155. Frequency of mutations associated with targeted therapy in malignant melanoma patients / S. Cheng, P. Chu, M. Hinshaw [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 15. – P. 8597-8597.
156. Gao, D. Serum lactate dehydrogenase is a predictor of poor survival in malignant melanoma / D. Gao, X. Ma // Panminerva Medica. – 2017. – Vol. 59, № 4. – P. 332-337.
157. Gao, T. Cost-Effectiveness Analysis of DaBRAFenib Plus Trametinib and Vemurafenib as First-Line Treatment in Patients with *BRAF* V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma in China / T. Gao, J. Liu, J. Wu // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 12. – P. 6194.
158. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials / J.M. Unger, L.E. Flaherty, P.Y. Liu [et al.] // Cancer. – 2001. – Vol. 91, № 6. – P. 1148-1155.
159. Generalizability of clinical trials of advanced melanoma in the real-world, population-based setting / D. Sam, G. Gresham, O. Abdel-Rahman [et al.] // Medical Oncology. – 2018. – Vol. 35, № 7. – P. 110.

160. Genetic and morphologic features for melanoma classification / S.M.C. Broekaert, R. Roy, I. Okamoto [et al.] // *Pigment Cell & Melanoma Research*. – 2010. – Vol. 23, № 6. – P. 763-770.
161. Gershenwald, J.E. Melanoma of the skin / J.E. Gershenwald // *AJCC Cancer Staging Manual*. – New York: Springer International Publishing, 2017. – P. 563-585.
162. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040 / M. Arnold, D. Singh, M. Laversanne [et al.] // *JAMA Dermatol*. – 2022. – Vol. 158 (5). – P. 495–503. – doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160.
163. Gorry, C. Economic Evaluation of Systemic Treatments for Advanced Melanoma: A Systematic Review / C. Gorry, L. McCullagh, M. Barry // *Value in Health*. – 2020. – Vol. 23, № 1. – P. 52-60.
164. Grambsch, P. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals / P. Grambsch, T. Therneau // *Biometrika*. – 1994. – Vol. 81. – P. 515-526.
165. Grob, J.J. Is there any interest in a new *BRAF-MEK* inhibitor combination in melanoma? / J.J. Grob // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol. 19 (5). – P. 580-581. – doi: 10.1016/S1470-2045(18)30161-X.
166. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma / S.M. Swetter, H. Tsao, C.K. Bichakjian [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – Vol. 80, № 1. – P. 208-250.
167. Gutiérrez-Castañeda, L.D. Frequency of mutations in *BRAF*, *NRAS*, and *KIT* in different populations and histological subtypes of melanoma: a systemic review / L.D. Gutiérrez-Castañeda, J.A. Nova, J.D. Tovar-Parra // *Melanoma Research*. – 2020. – Vol. 30, № 1. – P. 62-70.
168. Haas, L. A new era of proactive melanoma therapy: hit hard, hit early / L. Haas, T. Wiesner, A.C. Obenaus // *The British Journal of Dermatology*. – 2018. – Vol. 178, № 4. – P. 817-820.
169. Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab / A. Ribas, F.S. Hodi, M. Callahan [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, № 14. – P. 1365-1366.
170. Highly Recurrent *TERT* Promoter Mutations in Human Melanoma / F.W. Huang, E. Hodis, M.J. Xu [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 339, № 6122. – P. 957-959.
171. Imai, K. Covariate balancing propensity score / K. Imai, M. Ratkovic // *Journal of the Royal Statistical Society Series B: Statistical Methodology*. – 2014. – Vol. 76 (1). – P. 243-263. – doi: 10.1111/rssb.12027.
172. Impact of baseline serum lactate dehydrogenase concentration on the efficacy of pembrolizumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma: data from KEYNOTE-006 / G.V. Long, C. Blank, A. Ribas [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 72. – P. S122-S123.

173. Impact of depth of response on survival in patients treated with cobimetinib ± vemurafenib: pooled analysis of BRIM-2, BRIM-3, BRIM-7 and coBRIM / K.D. Lewis, J. Larkin, A. Ribas [et al.] // British Journal of Cancer. – 2019. – Vol. 121, № 7. – P. 522-528.
174. Impact of initial treatment and prognostic factors on postprogression survival in *BRAF*-mutated metastatic melanoma treated with dacarbazine or vemurafenib ± cobimetinib: a pooled analysis of four clinical trials / P.A. Ascierto, A. Ribas, J. Larkin [et al.] // J Transl Med. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 294. – doi: 10.1186/s12967-020-02458-x.
175. Implementation of an NGS panel for clinical practice in paraffin-embedded tissue samples from locally advanced and metastatic melanoma patients / P. Castillo, M. Marginet, P. Jares [et al.] // Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy. 2020. – Vol. 1, № 2. – C. 101-108.
176. Improved overall survival in melanoma with combined da*BRAF*enib and trametinib / C. Robert, B. Karaszewska, J. Schachter [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2015. – Vol. 372, № 1. – P. 30-39.
177. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma / F.S. Hodi, S.J. O'day, D.F. McDermott [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2010. – Vol. 363, № 8. – P. 711-723.
178. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with *BRAF* V600E Mutation / P.B. Chapman, A. Hauschild, C. Robert [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364, № 26. – P. 2507-2516.
179. Improving melanoma classification by integrating genetic and morphologic features / A. Viros, J. Fridlyand, J. Bauer [et al.] // PLoS medicine. – 2008. – Vol. 5, № 6. – P. e120.
180. Improving survival in advanced melanoma patients: a trend analysis from 2013 to 2021 / O.J. van Not, A.J.M. van den Eertwegh, J.B. Haanen [et al.] // eClinicalMedicine. – 2024. – Vol. 69. – P. 102485.
181. Incidence of *BRAF* oncogene mutation and clinical relevance for primary cutaneous melanomas / M. Shinozaki, A. Fujimoto, D.L. Morton [et al.] // Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. – 2004. – Vol. 10, № 5. – P. 1753-1757.
182. Incidence of *BRAF* V600E Gene Mutation Among Lebanese Population in Melanoma and Colorectal Cancer: A Retrospective Study Between 2010 and 2019 / R. Masri, A. Al Housseiny, G. Aftimos [et al.] // Cureus. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 29315.
183. Indirect treatment comparison of da*BRAF*enib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients / A. Daud, J. Gill, S. Kamra [et al.] // Journal of Hematology & Oncology. – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 3.

184. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma / L.A. Garraway, H.R. Widlund, M.A. Rubin [et al.] // *Nature*. – 2005. – Vol. 436, № 7047. – P. 117-122.
185. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study / I.P. da Silva, T. Ahmed, I.L.M. Reijers [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 6. – P. 836-847.
186. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma / C. Robert, L. Thomas, I. Bondarenko [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364, № 26. – P. 2517-2526.
187. Keung, E.Z. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care / E.Z. Keung, J.E. Gershenwald // *Expert Review of Anticancer Therapy*. – 2018. – Vol. 18, № 8. – P. 775-784.
188. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, daBRAFenib, and trametinib in *BRAF* -mutant melanoma / P.F. Ferrucci, A.M. Di Giacomo, M. Del Vecchio [et al.] // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. – 2020. – Vol. 8, № 2. – P. e001806.
189. Larkin, J. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma / J. Larkin, F.S. Hodi, J.D. Wolchok // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373, № 13. – P. 1270-1271.
190. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004 / A.M. Arance, L. de la Cruz-Merino, T.M. Petrella [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 15. – P. 9504-9504.
191. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination / J. Yu, M.D. Green, S. Li [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 152-164.
192. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade / A.B. Warner, J.S. Palmer, A.N. Shoushtari [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2020. – Vol. 38, № 15. – P. 1655-1663.
193. Long-Term Outcomes in Patients with *BRAF* V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received DaBRAFenib Combined with Trametinib / G.V. Long, Z. Eroglu, J. Infante [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36, № 7. – P. 667-673.

194. Long-Term Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma / J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. Vol. 40, № 2. – P. 127-137.
195. Long-term survival from pembrolizumab (pembro) completion and pembro retreatment: Phase III KEYNOTE-006 in advanced melanoma / G.V. Long, J. Schachter, A. Arance [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – Vol. 38, № 15. – P. 10013-10013.
196. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy / C.N. Owen, A.N. Shoushtari, D. Chauhan [et al.] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2020. – Vol. 31, № 8. – P. 1075-1082.
197. Mandel, P. Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l' homme / P. Mandel, P. Métais // Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales. – 1948. – Vol. 142. – P. 241-243.
198. MAPKinase inhibition after failure of immune checkpoint blockade in patients with advanced melanoma – An evaluation of the multicenter prospective skin cancer registry ADOREG / S. Kreft, V. Glutsch, A. Zaremba [et al.] // European Journal of Cancer. – 2022. – Vol. 167. – P. 32-41.
199. Mayor, S. Differences in availability of cancer drugs across Europe / S. Mayor // The Lancet Oncology. – 2016. – Vol. 17, № 9. – P. 1196.
200. Melanoma (*BRAF* V600 mutation positive, unresectable metastatic) – vemurafenib: appraisal consultation document. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta269/documents/melanoma-BRAF-V600-mutation-positive-unresectable-metastatic-vemurafenib-final-appraisal-determination-document2>. – Текст : электронный.
201. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual / J.E. Gershenwald, R.A. Scolyer, K.R. Hess [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2017. – Vol. 67, № 6. – P. 472-492.
202. Microarray-based analysis of the *BRAF* V600 mutations in circulating tumor DNA in melanoma patients / M.A. Emelyanova, E.N. Telysheva, K.V. Orlova [et al.] // Cancer Genetics. – 2021. – Vol. 250-251. – P. 25-35.
203. Modeled Prognostic Subgroups for Survival and Treatment Outcomes in *BRAF* V600-Mutated Metastatic Melanoma: Pooled Analysis of 4 Randomized Clinical Trials / A. Hauschild, J. Larkin, A. Ribas [et al.] // JAMA oncology. – 2018. – Vol. 4, № 10. – P. 1382-1388.
204. Molecular Markers and Targets in Melanoma / C. Teixido, P. Castillo, C. Martinez-Vila [et al.] // Cells. – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 2320.

205. Multilevel network meta-regression for general likelihoods: synthesis of individual and aggregate data with applications to survival analysis / D.M. Phillippo, S. Dias, A.E. Ades [et al.] // *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* – 2024. – Vol. 183 (3). – P. 1189–1210.
206. Mutations of the *BRAF* gene in human cancer / H. Davies, G.R. Bignell, C. Cox [et al.] // *Nature.* – 2002. – Vol. 417, № 6892. – P. 949-954.
207. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Final Appraisal Determination: ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268/documents/melanoma-stage-iii-or-iv-ipilimumab-final-appraisal-determination-guidance2>. – Текст : электронный.
208. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guide to the single technology appraisal (STA) process. – London: NICE, 2006.
209. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024 / S.M. Swetter, D. Johnson, M.R. Albertini [et al.] // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2024. – Vol. 22 (5). – P. 290–298. – doi: 10.6004/jnccn.2024.0036.
210. Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients / M. Stroun, P. Anker, P. Maurice [et al.] // *Oncology.* – 1989. – Vol. 46, № 5. – P. 318-322.
211. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) против NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma (RELATIVITY-047): Overall survival (OS) and melanoma-specific survival (MSS) outcomes at 3 years / H.A. Tawbi, F.S. Hodi, E.J. Lipson [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2024. – Vol. 42, № 16. – P. 9524-9524.
212. Nivolumab and Relatlimab in Patients With Advanced Melanoma That Had Progressed on Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy: Results From the Phase I/IIa RELATIVITY-020 Trial / P.A. Ascierto, E.J. Lipson, R. Dummer [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2023. – Vol. 41, № 15. – P. 2724-2735.
213. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation / C. Robert, G.V. Long, B. Brady [et al.] // *New England Journal of Medicine.* – 2015. – Vol. 372, № 4. – P. 320-330.
214. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (Checkmate-067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial / F.S. Hodi, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // *The Lancet. Oncology.* – 2018. – Vol. 19, № 11. – P. 1480-1492.
215. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice / S. Tjulandin, L. Demidov, V. Moiseyenko [et al.] // *European Journal of Cancer.* – 2021. – Vol. 149. – P. 222-232.

216. *NRAS* and *BRAF* mutations in melanoma tumours in relation to clinical characteristics: a study based on mutation screening by pyrosequencing / E. Edlundh-Rose, S. Egyha, K. Omholt [et al.] // *Melanoma Research*. – 2006. – Vol. 16, № 6. – P. 471-478.
217. *NRAS* mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma / J.A. Jakob, R.L. Bassett Jr, C.S. Ng [et al.] // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118, № 16. – P. 4014-4023.
218. Number of nevi and early-life ambient UV exposure are associated with *BRAF*-mutant melanoma / N.E. Thomas, S.N. Edmiston, A. Alexander [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 2007. – Vol. 16, № 5. – P. 991-997.
219. Objective response to immune checkpoint inhibitor therapy in *NRAS*-mutant melanoma: A systematic review and meta-analysis / Z.J. Jaeger, N.S. Raval, N.K.A. Maverakis [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1090737.
220. Oncogenic *BRAF*(V600E) Promotes Stromal Cell-Mediated Immunosuppression Via Induction of Interleukin-1 in Melanoma / J.S. Khalili, S. Liu, T.G. Rodríguez-Cruz [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2012. – Vol. 18, № 19. – P. 5329-5340.
221. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial / M.S. Carlino, G.V. Long, D. Schadendorf [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 101. – P. 236-243.
222. Outcomes of Retreatment with Anti-PD-1 Monotherapy after Response to First course in Patients with Cutaneous Melanoma / E.D. Whitman, E. Scherrer, W. Ou [et al.] // *Future Oncology*. – 2020. – Vol. 16, № 20. – P. 1441-1453.
223. Overall survival (OS) with first-line atezolizumab (A) or placebo (P) in combination with vemurafenib (V) and cobimetinib (C) in *BRAF* V600 mutation-positive advanced melanoma: Second interim OS analysis of the phase 3 IMspire150 study / G.A. McArthur, R. Gutzmer, D. Stroyakovskiy [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2022. – Vol. 40, № 16. – P. 9547-9547.
224. Overall Survival and Durable Responses in Patients with *BRAF* V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving DaBRAFenib Combined with Trametinib / G.V. Long, J.S. Weber, J.R. Infante [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2016. – Vol. 34, № 8. – P. 871-878.
225. Overall survival at 5 years of follow-up in a phase III trial comparing ipilimumab 10 mg/kg with 3 mg/kg in patients with advanced melanoma / P.A. Ascierto, M. Del Vecchio, A. Mackiewicz [et al.] // *Journal for Immunotherapy of Cancer*. – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. e000391.
226. Overall survival in patients with *BRAF*-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised,

phase 3 trial / R. Dummer, P.A. Ascierto, H.J. Gogas [et al.] // *The Lancet. Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 1315-1327.

227. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma / J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 14. – P. 1345-1356.

228. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in *BRAF* V600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study / P.A. Ascierto, D. Stroyakovskiy, H. Gogas [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2023. – Vol. 24, № 1. – P. 33-44.

229. Overview. Melanoma: assessment and management. Guidance. NICE – This guideline covers the assessment and management of melanoma (a type of skin cancer) in children, young people and adults. It aims to reduce variation in practice and improve survival. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14>. – Текст: электронный.

230. Overview. NICE real-world evidence framework. Guidance. NICE – The NICE real-world evidence framework aims to improve the quality of real-world evidence informing our guidance. The framework does not set minimum standards for the acceptability of evidence. The framework is mainly targeted at those developing evidence to inform NICE guidance. It is also relevant to patients, those collecting data, and reviewers of evidence. – URL: <https://www.nice.org.uk/corporate/ecd9/chapter/overview>. – Текст: электронный.

231. Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma / D.J. Olson, Z. Eroglu, B. Brockstein [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2021. – Vol. 39, № 24. – P. 2647-2655.

232. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) / J. Schachter, A. Ribas, G.V. Long [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2017. – Vol. 390, № 10105. – P. 1853-1862.

233. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study / C. Robert, A. Ribas, J. Schachter [et al.] // *The Lancet Oncology*. – 2019. – Vol. 20, № 9. – P. 1239-1251.

234. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma / C. Robert, J. Schachter, G.V. Long [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, № 26. – P. 2521-2532.

235. Personalized follow-up of circulating DNA in resected stage III/IV melanoma: PERCIMEL multicentric prospective study protocol / L. Geoffrois, A. Harlé, N. Sahki [et al.] // *BMC Cancer*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – P. 554.

236. Pharmacoeconomic evaluation of ipilimumab (Yervoy®) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adult patients who have received prior therapy. – URL: <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Ipilimumab-Yervoy-summary.pdf>. – Текст : электронный.

237. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma / P.B. Chapman, L.H. Einhorn, M.L. Meyers [et al.] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 1999. – Vol. 17, № 9. – P. 2745-2751.

238. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group / M.B. Atkins, J. Hsu, S. Lee [et al.] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, № 35. – P. 5748-5754.

239. Plasma total cell-free DNA (cfDNA) is a surrogate biomarker for tumour burden and a prognostic biomarker for survival in metastatic melanoma patients / S. Valpione, G. Gremel, P. Mundra [et al.] // European Journal of Cancer. – 2018. – Vol. 88. – P. 1-9.

240. Point mutations of the N-ras gene in the blood plasma DNA of patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukaemia / V. Vasioukhin, P. Anker, P. Maurice [et al.] // British Journal of Haematology. – 1994. – Vol. 86, № 4. – P. 774-779.

241. Prediction and monitoring of relapse in stage III melanoma using circulating tumor DNA / L. Tan, S. Sandhu, R.J. Lee [et al.] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 804-814.

242. Pre-operative ctDNA predicts survival in high-risk stage III cutaneous melanoma patients / J.H. Lee, R.P. Saw, J.F. Thompson [et al.] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2019. – Vol. 30, № 5. – P. 815-822.

243. Pretreatment metastatic growth rate determines clinical outcome of advanced melanoma patients treated with anti-PD-1 antibodies: a multicenter cohort study / N.B. Wagner, M.M. Lenders, K. Köhl [et al.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. e002350.

244. Prevalence of *BRAF* V600E mutation in Chinese melanoma patients: Large scale analysis of *BRAF* and *NRAS* mutations in a 432-case cohort / L. Si, Y. Kong, X. Xu [et al.] // European Journal of Cancer. – 2012. – Vol. 48, № 1. – P. 94-100.

245. Prevalence of *BRAF*, *NRAS* and *C-KIT* mutations in Slovenian patients with advanced melanoma / M.E. Moltara, S. Novakovic, M. Boc [et al.] // Radiology and Oncology. – 2018. – Vol. 52, № 3. – P. 289-295.

246. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic *BRAF* in metastatic melanoma / G.V. Long, A.M. Menzies, A.M. Nagrial [et al.] // Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2011. – Vol. 29, № 10. – P. 1239-1246.
247. Prognostic Factors Analysis of 17,600 Melanoma Patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Staging System / C.M. Balch, S.J. Soong, J.E. Gershenwald [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2001. – Vol. 19, № 16. – P. 3622-3634.
248. Prognostic factors for overall survival (OS) in metastatic melanoma (MM) patients (pts) treated with immune checkpoint inhibitors: A single institution study of 696 pts / M.A. McKean, L.E. Haydu, J. Ma [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2017. – Vol. 35, № 15. – P. 9574-9574.
249. Prognostic Value of ctDNA Mutation in Melanoma: A Meta-Analysis / Y. Zheng, H. Sun, L. Cong [et al.] // Journal of Oncology. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-13.
250. Prognostic Value of Lactate Dehydrogenase, Melanoma Inhibitory Protein, and S-100B Protein in Patients with Malignant Melanoma / S. Fan, X. Liu, Y. Wu [et al.] // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2022. – Vol. 2022. – P. 1-7.
251. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of related prognostic factors / C.U. Brand, U. Ellwanger, W. Stroebe [et al.] // Cancer. – 1997. – Vol. 79, № 12. – P. 2345-2353.
252. Randomized Phase III Trial Evaluating Spaltalizumab Plus DaBRAFenib and Trametinib for *BRAF* V600–Mutant Unresectable or Metastatic Melanoma / R. Dummer, G.V. Long, C. Robert [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40, № 13. – P. 1428-1438.
253. Rationale for Immune Checkpoint Inhibitors Plus Targeted Therapy in Metastatic Melanoma: A Review / R. Dummer, P.A. Ascierto, P. Nathan [et al.] // JAMA Oncology. – 2020. – Vol. 6, № 12. – P. 1957-1966.
254. Real-World Evidence O. of the Commissioner – Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) played an increasing role in health care decisions. The 21st Century Cures Act, passed in 2016, placed additional focus on the use of these types of data to support regulatory decision making. – URL: <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>. – Текст: электронный.
255. Real-world experience with elective discontinuation of PD-1 inhibitors at 1 year in patients with metastatic melanoma / R. Pokorny, J.P. McPherson, B. Haaland [et al.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. e001781.
256. Real-world outcomes of advanced melanoma patients not represented in phase III trials / M.C.T. van Zeijl, R.K. Ismail, L.C. de Wreede [et al.] // International Journal of Cancer. – 2020. – Vol. 147, № 12. – P. 3461-3470.

257. Real-world outcomes of different lines and sequences of treatment in *BRAF*-positive advanced melanoma patients / A.B. Warner, A. Tarhini, B. Kang [et al.] // *Melanoma Research*. – 2023. – Vol. 33, № 1. – P. 38-49.
258. Real-World Outcomes with Immuno-Oncology Therapies in Advanced Melanoma: Final Results of the OPTIMIZe Registry Study / J.M. Kirkwood, L.A. Kottschade, R.R. McWilliams [et al.] // *Immunotherapy*. – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 29-42.
259. Real-world survival of patients with advanced *BRAF* V600 mutated melanoma treated with front-line *BRAF/MEK* inhibitors, anti-PD-1 antibodies, or nivolumab/ipilimumab / J.C. Moser, D. Chen, S. Hu-Lieskovan [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2019. Vol. 8, № 18. – P. 7637-7643.
260. Real-World Therapy with Pembrolizumab: Outcomes and Surrogate Endpoints for Predicting Survival in Advanced Melanoma Patients in Germany / P. Mohr, E. Scherrer, C. Assaf [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 7. – P. 1804.
261. Real-world treatment patterns and overall survival in *BRAF* -mutant melanoma patients treated with immunotherapy or targeted therapy / M.B. Atkins, C. Julian, M.H. Secrest [et al.] // *Future Oncology*. – 2022. – Vol. 18, № 18. – P. 2233-2245.
262. Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis / A. Inno, G. Roviello, A. Ghidini [et al.] // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2021. – Vol. 165. – P. 103434.
263. Rechallenge with *BRAF*-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study / S. Valpione, M.S. Carlino, J. Mangana [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 91. – P. 116-124.
264. Results of COLUMBUS Part 2: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus ENCO in *BRAF*-mutant melanoma / R. Dummer, P.A. Ascierto, H. Gogas [et al.] // *Annals of Oncology*. 2017. Vol. 28. Results of COLUMBUS Part 2. – P. v429-v430.
265. RG7204 (PLX4032), a selective *BRAF* V600E inhibitor, displays potent antitumor activity in preclinical melanoma models / H. Yang, B. Higgins, K. Kolinsky [et al.] // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70, № 13. – P. 5518-5527.
266. Royston, P. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects / P. Royston, M.K.B. Parmar // *Statistics in Medicine*. – 2002. – Vol. 21, № 15. – P. 2175-2197.
267. Schadendorf, D. Melanoma / D. Schadendorf // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392, № 10151. – P. 971-984.
268. Schwarzenbach, H. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients / H. Schwarzenbach, D.S.B. Hoon, K. Pantel / [et al.] // *Nature Reviews. Cancer*. 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 426-437.

269. SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy [ipilimumab (I)/nivolumab (N)] and combo target therapy [encorafenib (E)/binimetinib (B)] in patients with *BRAF* mutated metastatic melanoma: a phase II randomized study / P.A. Ascierto, M. Mandala, P.F. Ferrucci [et al.] // *Ann Oncol.* – 2021. – Vol. 32. – P. S1316–S1317.

270. Selective *BRAF* Inhibitors Induce Marked T-cell Infiltration into Human Metastatic Melanoma / J.S. Wilmott, G.V. Long, J.R. Howle [et al.] // *Clinical Cancer Research.* – 2012. – Vol. 18, № 5. – P. 1386-1394.

271. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated *BRAF* -Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial / P.A. Ascierto, M. Mandalà, P.F. Ferrucci [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2023. – Vol. 41, № 2. – P. 212-221.

272. Sequencing Treatment in *BRAF* V600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After *BRAF* Inhibition / D.B. Johnson, E. Pectasides, E. Feld [et al.] // *Journal of Immunotherapy.* – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 31-35.

273. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis / B. Weide, M. Elsässer, P. Büttner [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2012. – Vol. 107, № 3. – P. 422-428.

274. Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma / C. Robert, M.S. Carlino, C. McNeil [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2023. – Vol. 41, № 24. – P. 3998-4003.

275. Seven-Year Follow-Up of the Phase III KEYNOTE-006 Study: Pembrolizumab Versus Ipilimumab in Advanced Melanoma / C. Robert, M.S. Carlino, C. McNeil [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2023. – Vol. 41, № 24. – P. 3998-4003.

276. Sex Differences in Odds of Brain Metastasis and Outcomes by Brain Metastasis Status after Advanced Melanoma Diagnosis / G. Cioffi, M.S. Ascha, K.A. Waite [et al.] // *Cancers.* – 2024. – Vol. 16, № 9. – P. 1771.

277. Sex is an independent prognostic indicator for survival and relapse/progression-free survival in metastasized stage III to IV melanoma: a pooled analysis of five European organisation for research and treatment of cancer randomized controlled trials / Aю Joosse, Sю Collette, Sю Suciu [et al.] // *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* – 2013. – Vol. 31, № 18. – P. 2337-2346.

278. Sex-Based Differences in Melanoma Survival in a Contemporary Patient Cohort / T.J. Hieken, A.E. Glasgow, E.A.L. Enninga [et al.] // *Journal of Women's Health (2002).* – 2020. – Vol. 29, № 9. – P. 1160-1167.

279. Sex-Based Differences in Treatment with Immune Checkpoint Inhibition and Targeted Therapy for Advanced Melanoma: A Nationwide Cohort Study / M.K. van der Kooij, O.M. Dekkers, M.J.B. Aarts [et al.] // *Cancers*. – 2021. – Vol. 13, № 18. – P. 4639.
280. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2020 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *A Cancer Journal for Clinicians*. – 2020. – Vol. 70, № 1. – P. 7-30.
281. Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood / G.D. Sorenson, D.M. Pribish, F.H. Valone [et al.] // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. – 1994. – Vol. 3, № 1. – P. 67-71.
282. Staging and prognostic factors for stage IV melanoma: Initial results of an American Joint Committee on Cancer (AJCC) international evidence-based assessment of 4,895 melanoma patients / J.E. Gershenwald, D.L. Morton, J.F. Thompson [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 15. – P. 9035-9035.
283. STARBOARD: encorafenib + binimetinib + pembrolizumab for first-line metastatic/unresectable *BRAF* V600-mutant melanoma / D. Schadendorf, R. Dummer, C. Robert [et al.] // *Future Oncology*. – 2022. – Vol. 18, № 17. – P. 2041-2051.
284. Survival and clinical outcomes of patients with melanoma brain metastasis in the era of checkpoint inhibitors and targeted therapies / E. Vosoughi, J.M. Lee, J.R. Miller [et al.] // *BMC Cancer*. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 490.
285. Survival in adult patients with *BRAF* V600 mutation-positive advanced melanoma: a noninterventional ambispective study of patients with cobimetinib combined with vemurafenib during the French early access program: MELANIS study / N. Meyer, D. Pérol, A.B. Duval-Modeste [et al.] // *Melanoma Research*. – 2022. – Vol. 32, № 4. – P. 269-277.
286. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States, 1992–2011 / E.A.L. Enninga, J.C. Moser, A.L. Weaver [et al.] // *Cancer Medicine*. – 2017. – Vol. 6, № 10. – P. 2203-2212.
287. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition – Update 2019 / S. Ugurel, J. Röhm, P.A. Ascierto [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 130. – P. 126-138.
288. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial / P.A. Ascierto, G.V. Long, C. Robert [et al.] // *JAMA oncology*. – 2019. – Vol. 5, № 2. – P. 187-194.
289. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma / A. Sandru, S. Voinea, E. Panaitescu [et al.] // *Journal of Medicine and Life*. – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 572-576.

290. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update / R. Seth, S.S. Agarwala, H. Messersmith [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 30. – P. 4794-4820.
291. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced *BRAF* -Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials / T. Devji, O. Levine, B. Neupane [et al.] // *JAMA Oncology*. – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 366.
292. Targeted Agents or Immuno-Oncology Therapies as First-Line Therapy for *BRAF*-Mutated Metastatic Melanoma: A Real-World Study / J.J. Luke, S.R. Ghate, J. Kish [et al.] // *Future Oncology*. – 2019. – Vol. 15, № 25. – P. 2933-2942.
293. Targeting the MAPK and PI3K pathways in combination with PD1 blockade in melanoma / M.A. Deken, J. Gadiot, E.S. Jordanova [et al.] // *OncoImmunology*. – 2016. – Vol. 5, № 12. – P. e1238557.
294. T-cell invigoration to tumour burden ratio associated with anti-PD-1 response / A.C. Huang, M.A. Postow, R.J. Orlowski [et al.] // *Nature*. – 2017. – Vol. 545, № 7652. – P. 60-65.
295. TERT Promoter Mutation Status as an Independent Prognostic Factor in Cutaneous Melanoma / K.G. Griewank, R. Murali, J.A. Puig-Butille [et al.] // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2014. – Vol. 106, № 9. – P. 246.
296. *TERT* Promoter Mutations in Familial and Sporadic Melanoma / S. Horn, A. Figl, P.S. Rachakonda [et al.] // *Science*. – 2013. – Vol. 339, № 6122. – P. 959-961.
297. The association between MC1R genotype and *BRAF* mutation status in cutaneous melanoma: findings from an Australian population / E. Hacker, N.K. Hayward, T. Dumenil [et al.] // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2010. – Vol. 130, № 1. – P. 241-248.
298. The *BRAF* V600E mutation in single-institution study of Russian melanoma patients / L. Lyubchenko, M. Emelyanova, V. Shamanin [et al.] // *Cancer Biomarkers*. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 153-160.
299. The *BRAF*–MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells / H. Sumimoto, F. Imabayashi, T. Iwata [et al.] // *The Journal of Experimental Medicine*. – 2006. – Vol. 203, № 7. – P. 1651-1656.
300. The concepts of rechallenge and retreatment in melanoma: A proposal for consensus definitions / C. Gebhardt, P. Ascierto, V. Atkinson [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 138. – P. 68-76.
301. The cost-effectiveness of nivolumab monotherapy for the treatment of advanced melanoma patients in England / Y. Meng, N. Hertel, J. Ellis [et al.] // *The European Journal of Health Economics*. – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. 1163-1172.

302. The efficacy of re-challenge with *BRAF* inhibitors after previous progression to *BRAF* inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study / J.K. Tietze, A. Forschner, C. Loquai [et al.] // *Oncotarget*. – 2018. – Vol. 9, № 76. – P. 34336-34346.
303. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials / M. Donia, M.L. Kimper-Karl, K.L. Høyer [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 74. – P. 89-95.
304. The molecular profile of metastatic melanoma in Australia / M. Lyle, L.E. Haydu, A.M. Menzies [et al.] // *Pathology*. – 2016. Vol. 48, № 2. – P. 188-193.
305. The prognostic value of circulating tumor DNA in patients with melanoma: A systematic review and meta-analysis / S.N. Feng, X.T. Cen, R. Tan [et al.] // *Translational Oncology*. – 2021. – Vol. 14, № 6. – P. 101072.
306. The Role of Treatment Sequencing with Immune-Checkpoint Inhibitors and *BRAF/MEK* Inhibitors for Response and Survival of Patients with *BRAF* V600-Mutant Metastatic Melanoma – A Retrospective, Real-World Cohort Study / M. Haist, H. Stege, R. Ebner [et al.] // *Cancers*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 2082.
307. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across *daBRA*Fenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials / D. Schadendorf, G.V. Long, D. Stroiakovskiy [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2017. – Vol. 82. – P. 45-55.
308. TNM classification of malignant tumours / J. Brierley, M. K. Gospodarowicz, C. Wittekind; Eighth edition – Chichester, West Sussex, UK Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017. – 253 p.– ISBN 978-1-119-26357-9.
309. Triple Combination Therapy With PD-1/PD-L1, *BRAF*, and *MEK* Inhibitor for Stage III–IV Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Liu, X. Zhang, G. Wang [et al.] // *Frontiers in Oncology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 693655.
310. Understanding Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes among Metastatic Melanoma Patients in Alberta, Canada / D.E. O'Sullivan, D.J. Boyne, P. Gogna [et al.] // *Current Oncology*. – 2023. – Vol. 30, № 4. – P. 4166-4176.
311. Update of survival and cost of metastatic melanoma with new drugs: Estimations from the MelBase cohort / M. Kandel, C. Allayous, S. Dalle [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2018. – Vol. 105. – P. 33-40.
312. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib против vemurafenib or encorafenib in patients with *BRAF* V600-mutant melanoma / P.A. Ascierto, R. Dummer, H.J. Gogas [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 126. – P. 33-44.

313. US physician perspective on the use of biomarker and ctDNA testing in patients with melanoma / R.A. Fischer, I. Ryan, K. De La Torre [et al.] // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2024. – Vol. 196. – P. 104289.

314. Use of real-world evidence in regulatory decision making – EMA publishes review of its studies. European Medicines Agency (EMA). – URL: <https://www.ema.europa.eu/en/news/use-real-world-evidence-regulatory-decision-making-ema-publishes-review-its-studies>. – Текст: электронный.

315. Utility of circulating B-RAF DNA mutation in serum for monitoring melanoma patients receiving biochemotherapy / M. Shinozaki, S.J. O'Day, M. Kitago [et al.] // Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research. – 2007. – Vol. 13, № 7. – P. 2068-2074.

316. Van Buuren, S. Flexible imputation of missing data. Second edition / S. van Buuren // Chapman and Hall/CRC. – 2018. – URL: <https://stefvanbuuren.name/fimd>. – Текст : электронный.

317. White, I.R. Imputing missing covariate values for the Cox model / I.R. White, P. Royston // Stat Med. – 2009. – Vol. 28 (15). – P. 1982-1998. – doi: 10.1002/sim.3618.

318. WHO classification of skin tumours : World health organization classification of tumours / Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer ; 4th ed – Lyon: International agency for research on cancer, 2018. – ISBN 978-92-832-2440-2.

319. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes / N.K. Hayward, J.S. Wilmott, N. Waddell [et al.] // Nature. – 2017. Vol. 545, № 7653. – P. 175-180.

320. Wu, B. Frontline *BRAF* Testing–Guided Treatment for Advanced Melanoma in the Era of Immunotherapies: A Cost-Utility Analysis Based on Long-term Survival Data / B. Wu, L. Shi // JAMA Dermatology. – 2020. – Vol. 156, № 11. – P. 1177.