

Тройная комбинация атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба при метастатической меланоме кожи с мутацией в гене BRAF: 4-летний анализ выживаемости в реальной клинической практике

И.В. Самойленко^{1,2}, i.samoylenko@ronc.ru, Ю.М. Колонтарева², Е.В. Когай², Н.В. Жукова³, И.А. Утяшев⁴, М.Е. Иванников⁵, К.В. Меньшиков⁶, М.В. Зинкевич⁷, К.В. Орлова^{1,2}, Ю.В. Вахабова⁸, М.В. Волконский⁹, Н.А. Беляева¹⁰, Е.А. Шмальц¹¹, Е.В. Карабина¹², Т.Л. Московкина¹³, К.А. Мошкова¹⁴, О.В. Плишкина¹⁵, В.Д. Сычев¹⁶, О.С. Чепухова¹⁷, В.В. Чернова¹⁸, А.Н. Юрченков⁹, К.Г. Бабина¹⁹, Н.А. Савелов⁹, Л.В. Демидов^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

² Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23

³ Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5

⁴ Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1

⁵ Одинцовская областная больница; 143007, Московская обл., Одинцово, Красногорское шоссе, д. 17

⁶ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

⁷ Ленинградский областной клинический онкологический диспансер; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37–39

⁸ Европейский медицинский центр; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35

⁹ Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30

¹⁰ Оренбургский областной клинический онкологический диспансер; 460021, Россия, Оренбург, проспект Гагарина, д. 11

¹¹ Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32

¹² Тульский областной клинический онкологический диспансер; 300040, Россия, Тула, ул. Плеханова, д. 201-А

¹³ Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, д. 33

¹⁴ Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1

¹⁵ Центр онкологии и медицинской радиологии; 610045, Россия, Киров, проспект Строителей, д. 23

¹⁶ Тамбовский областной онкологический клинический диспансер; 392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В

¹⁷ Мурманский областной онкологический диспансер; 183047, Россия, Мурманск, ул. Павлова, д. 6, корп. 2

¹⁸ Областной клинический онкологический диспансер; 390011, Россия, Рязань, ул. Спортивная, стр. 11

¹⁹ Волгоградский областной клинический онкологический диспансер; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 78

Резюме

Введение. Комбинированная иммuno-таргетная терапия является новым зарегистрированным подходом для лечения метастатической меланомы. Выделение подгрупп пациентов, способных получить больше пользы от одновременного, чем от последовательного, применения тройной комбинации препаратов, представляет актуальный научный интерес для медицинского сообщества.

Цель. Представить 4-летний обновленный анализ эффективности и безопасности тройной терапии атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб (AVC) у пациентов с BRAF-мутированной распространенной меланомой в реальной клинической практике в РФ.

Материалы и методы. В проспективное неинтенционное исследование было включено 59 пациентов с метастатической меланомой BRAF+, получавших тройную комбинацию вемурафениб, кобиметиниб, атезолизумаб. Первичная конечная точка – 24-месячная общая выживаемость (OB). Дополнительно оценивали выживаемость без прогрессирования (ВБП), частоту объективного ответа (ЧОО) и факторы риска по влиянию на OB. Настоящая работа – 4-летнее обновление ранее опубликованного анализа.

Результаты. Медиана OB во всей популяции составила 23,67 мес. (95% ДИ 13,19–NR), мВБП во всей популяции – 14,97 мес. (95% ДИ 8,00–24,39). Объективный ответ зарегистрирован у 57,6% пациентов. Многомерный анализ Кокса выявил значимое влияние возраста, наличия метастазов в легких и большой опухолевой массы (10–15 см vs ≤6 см) на OB. Наличие метастазов в печени сокращало медиану выживаемости более чем в 2,5 раза, но достоверного влияния не было доказано. ИМТ, ECOG ≥ 2, метастазы в ЦНС, линия терапии, PD-L1 не оказывали статистически значимого влияния на OB. Профиль токсичности соответствовал описанному ранее для исследуемой комбинации.

Заключение. Тройная терапия демонстрирует высокую клиническую эффективность у пациентов с метастатической BRAF+ меланомой в реальной клинической практике в проанализированной популяции пациентов, в том числе с неблагоприятным прогнозом – поражение ЦНС, печени, прием терапии во 2-ю и последующую линии. Прогностически негативными факторами, оказывающими влияние на выживаемость, оказались возраст, наличие метастазов в легких и размер опухолевой массы.

Ключевые слова: меланома, BRAF-мутация, тройная терапия, ингибиторы BRAF/MEK, иммунотерапия, общая выживаемость, реальная клиническая практика

Благодарности. Выражаем благодарность Мошкиной Анастасии за постоянную помощь в ходе исследования.

Для цитирования: Самойленко ИВ, Колонтарева ЮМ, Когай ЕВ, Жукова НВ, Утяшев ИА, Иванников МЕ, Меньшиков КВ, Зинкевич МВ, Орлова КВ, Вахабова ЮВ, Волконский МВ, Беляева НА, Шмальц ЕА, Карабина ЕВ, Московкина ТЛ, Мошкова КА, Плишкина ОВ, Сычев ВД, Чеплухова ОС, Чернова ВВ, Юрченков АН, Бабина КГ, Савелов НА, Демидов ЛВ. Тройная комбинация атезолизумаба, vemurafenib и cobimetinib при метастатической меланоме кожи с мутацией в гене BRAF: 4-летний анализ выживаемости в реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2025;19(21):110–122. <https://doi.org/10.21518/ms2025-537>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in BRAF metastatic melanoma: updated 4-year OS analyses

Igor V. Samoylenko^{1,2✉}, i.samoylenko@ronc.ru, Yulia M. Kolontareva², Ekaterina V. Kogay², Natalia V. Zhukova³, Igor A. Utyashev⁴, Mikhail E. Ivannikov⁵, Konstantin V. Menshikov⁶, Maksim V. Zinkevich⁷, Kristina V. Orlova^{1,2}, Yuliya V. Vakhanova⁸, Mikhail V. Volkonskiy⁹, Natalia A. Beliaeva¹⁰, Ekaterina A. Shmaltz¹¹, Elena V. Karabina¹², Tatyana L. Moskovkina¹³, Kseniya A. Moshkova¹⁴, Olga V. Plishkina¹⁵, Vitaliy D. Sychev¹⁶, Oksana S. Cheplukhova¹⁷, Vera V. Chernova¹⁸, Aleksandr N. Yurchenkov⁹, Kseniia G. Babina¹⁹, Nikita A. Savelov⁹, Lev V. Demidov^{1,2}

¹ Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

² The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

³ City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya St., St Petersburg, 197022, Russia

⁴ Branch Office of “Hadassah Medical Ltd”; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Skolkovo Innovation Center Territory, Moscow, 121205, Russia

⁵ Odintsovo Region Hospital; 17, Krasnogorskoe Shosse, Odintsovo, Moscow Region, 143007, Russia

⁶ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

⁷ Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 37–39, Liteyny Ave., St Petersburg, 191014, Russia

⁸ European Medical Center; 35, Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia

⁹ Moscow City Oncological Hospital No. 62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia

¹⁰ Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11, Gagarin Ave., Orenburg, 460021, Russia

¹¹ Multidisciplinary Clinical Medical Center “Medical City”; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia

¹² Tula Regional Clinical Oncology Dispensary; 201-A, Plekhanov St., Tula, 300040, Russia

¹³ Kurgan Regional Oncology Center; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia

¹⁴ Research Institute of Clinical Oncology “Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary”; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia

¹⁵ Oncology and Medical Radiology Center; 23, Stroiteley Ave., Kirov, 610045, Russia

¹⁶ Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary; 29V, Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia

¹⁷ Murmansk Regional Oncology Dispensary; 6, Bldg. 2, Pavlov St., Murmansk, 183047, Russia

¹⁸ Regional Clinical Oncology Dispensary; Bldg. 11, Sportivnaya St., Ryazan, 390011, Russia

¹⁹ Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia

Abstract

Introduction. Combined immune-targeted therapy is a new registered approach for treating metastatic melanoma. Identifying subgroups of patients who may benefit more from simultaneous rather than sequential administration of triple combination drugs is of current scientific interest to the medical community.

Aim. To present a 4-year updated analysis of the efficacy and safety of triple therapy with atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib (AVC) in patients with BRAF-mutated advanced melanoma in real-world clinical practice in Russia.

Materials and methods. A prospective non-interventional study included 59 patients with metastatic BRAF+ melanoma receiving the triple combination of vemurafenib, cobimetinib, atezolizumab. The primary endpoint was 24-month OS. Additionally, PFS, ORR, and risk factors influencing OS were evaluated. This paper is a 4-year update of a previously published analysis.

Results. The median OS in the entire population was 23.67 months (95% CI 13.19–NR), and the median PFS in the entire population was 14.97 months (95% CI 8.00–24.39). An objective response was recorded in 57.6% of patients. Cox multivariate analysis revealed a significant impact of age, presence of lung metastases, and large tumor mass (10–15 cm vs ≤6 cm) on OS. The presence of liver metastases reduced median survival by more than 2.5 times, but no significant effect was proven. BMI, ECOG ≥ 2, CNS metastases, line of therapy, and PD-L1 did not have a statistically significant effect.

Conclusion. Triple therapy demonstrates high clinical efficacy in patients with metastatic BRAF+ melanoma in real-world clinical practice in the analyzed population of patients with an unfavorable prognosis – CNS involvement, liver involvement, and second-line and subsequent therapy. Age, the presence of lung metastases, and tumor size were found to be prognostic factors affecting survival.

Keywords: melanoma, BRAF mutation, triple therapy, BRAF/MEK inhibitors, immunotherapy, overall survival, real-world clinical practice

Acknowledgments. We would like to express our gratitude to Anastasia Moshkina for her constant assistance during the research.

For citation: Samoylenko IV, Kolontareva YuM, Kogay EV, Zhukova NV, Utyashev IA, Ivannikov ME, Menshikov KV, Zinkevich MV, Orlova KV, Vakhabova YuV, Volkonskiy MV, Beliaeva NA, Shmalts EA, Karabina EV, Moskovkina TL, Moshkova KA, Plishkina OV, Sychev VD, Cheplukhova OS, Chernova VV, Yurchenkov AN, Babina KG, Savelov NA, Demidov LV. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in BRAF metastatic melanoma: updated 4-year OS analyses. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(21):110–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-537>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на относительно невысокую заболеваемость в России (около 12 тыс. новых случаев в год в Российской Федерации, что не позволяет отнести эту болезнь к 10 наиболее часто встречающихся видов онкологии), меланома, особенно метастатическая, является трудноизлечимым новообразованием [1–3]. Исторически распространенная меланома считалась резистентным к химиотерапии злокачественным новообразованием с плохим прогнозом и медианой общей выживаемости (мОВ) менее 12 мес. Было исследовано несколько схем моно и комбинированной химиотерапии, биохимиотерапии с включением цитокинов, но не было продемонстрировано никаких преимуществ в выживаемости [4–8].

Путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) является одним из ключевых драйверов пролиферации меланоцитарных опухолей. BRAF относится к серин/треонин-специфическим протеинкиназам и участвует в активации сигнального каскада MAPK/ERK. Активирующие мутации гена BRAF выявляются приблизительно у половины больных меланомой [9, 10]. Среди них более 90% приходится на кодон 600, и среди них более 90% представляют собой одноклеточные мутации, приводящие к замене глутаминовой кислоты на валин (BRAFV600E: нуклеотид 1799 T > A; кодон GTG > GAG) [11, 12].

Стандартное лечение пациентов с распространенной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E/K состоит из комбинации ингибитора BRAF и ингибитора MEK, включая такие комбинации, как vemurafenib плюс кобиметиниб, дабрафениб плюс траметиниб или энкорафениб плюс биниметиниб [13–15]. Комбинации ингибиторов BRAF и MEK продемонстрировали улучшение выживаемости и переносимости по сравнению с монотерапией ингибиторами BRAF в исследованиях III фазы [13–17].

Иммунотерапия также является одной из ключевых терапевтических стратегий при меланоме что связано с высокой иммуногенностью этой опухоли. Мишенями современных иммунных воздействий служат несколько регуляторных звеньев иммунного ответа, включая PD-1/PD-L1, CTLA-4 и LAG-3, блокада которых позволяет усиливать противоопухолевую активность Т-клеток [9, 10, 17–20]. Иммунотерапия связана

с нежелательными явлениями со стороны иммунной системы (irAE), что может ограничивать применение данного подхода у определенной когорты пациентов [21–23].

Данные большинства исследований демонстрируют, что использование комбинированной таргетной терапии дает ограниченный во времени эффект по крайней мере у 60–75% пациентов, поэтому этот тип лечения считается оптимальным в основном у пациентов, которые не подходят для иммунотерапии [24, 25].

В последнее время появились результаты исследований, изучающих эффективность комбинированного иммuno-таргетного подхода для пациентов с распространенной меланомой.

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрирован комбинированный режим терапии, сочетающий комбинацию таргетных препаратов vemurafenib и кобиметиниб с иммуноонкологическим препаратом атезолизумабом. В регистрационном клиническом исследовании III фазы IMspire150 добавление атезолизумаба продемонстрировало преимущество по сравнению с комбинацией vemurafeniba и кобиметиниба. При первичном анализе данных и среднем сроке наблюдения 18,9 мес. мВБП по оценке исследователей была значительно дольше в группе тройной терапии по сравнению с контрольной группой vemurafenib + кобиметиниб (15,1 против 10,6 мес.; коэффициент риска [HR] 0,78; 95% ДИ 0,63–0,97; $p = 0,025$) [26]. При последующем анализе с более длительным наблюдением – около 29 мес. – в экспериментальной группе было продемонстрировано численное улучшение медианы ОВ: 39,0 мес. (95% ДИ 29,9–NE) в группе тройной терапии по сравнению с 25,8 мес. (22,0–34,6) в группе плацебо. Однако это различие не достигло заранее определенного порога статистической значимости (HR 0,84; 95% ДИ 0,66–1,06; $p = 0,14$), что во многом объясняется высокой эффективностью последующих линий терапии. Пациенты в контрольной группе (VC + плацебо), не получавшие иммунотерапию в 1-й линии, при прогрессировании имели возможность получить высокоеффективную иммунотерапию (включая комбинацию ингибиторов контрольных точек CTLA-4 и PD-L1). Этот эффективный «кроссовер» нивелирует потенциальное преимущество в ОВ от назначения тройной комбинации в 1-й линии, затрудняя демонстрацию ее превосходства в конечной ОВ [27].

Особый интерес представляет популяция пациентов с метастазами в головной мозг (МГМ). Тройная комбинация (вемурафениб, кобиметиниб и атезолизумаб) показала обнадеживающие результаты в исследовании II фазы Tricotel [28]. Это исследование включало пациентов с BRAF V600-мутированной меланомой и активными МГМ (симптомными или требующими терапии), которые часто исключаются из регистрационных исследований. У всех пациентов, получивших лечение AVC в когорте с мутацией BRAFV600, частота объективного интракраниального ответа (iORR) составила 42% (95% ДИ 29–54) по оценке независимого наблюдательного комитета (ННК) и 49% (37–62) по оценке исследователей. Медиана интракраниальной выживаемости без прогрессирования (iPFS) составила 5,3 мес. (95% ДИ 3,8–7,2) по оценке ННК и 5,6 мес. (5,4–7,4) по оценке исследователей. В post-hoc-анализе пациентов с симптомными метастазами в ЦНС на исходном уровне ($n = 26$) iORR составила 35% (95% ДИ 17–56) по оценке ННК и 38% (20–59) по оценке исследователей [28]. Эти данные подтверждают необходимость поиска специфических популяций, которые в наибольшей степени выигрывают от тройного иммуно-тартгетного подхода.

Несмотря на наличие обширных и все более убедительных данных о клинической эффективности иммуно-тартгетных комбинаций у пациентов с прогрессирующей меланомой с мутацией BRAF, данные реальной практики довольно скучны. Реальная популяция пациентов с метастатической меланомой недостаточно представлена в клинических исследованиях. Например, из рандомизированных клинических исследований часто исключаются пациенты с МГМ, редкими мутациями и другими факторами риска (например, низкий функциональный статус пациента или предшествующие линии терапии) [29–31].

Именно поэтому результаты исследований реальной клинической практики (RWE) должны более точно определять эффективность лечения на практике, включая выявление подгрупп пациентов, которые обычно исключаются или недостаточно представлены в исследованиях, но могут предоставить клинически ценную информацию о том, что на самом деле происходит в повседневной практике, а также о причинах расхождений между ожидаемыми и достигнутыми результатами [30]. Таким образом, реальные данные имеют важное значение, поскольку они дополняют результаты, полученные в ходе рандомизированных контролируемых испытаний [30].

С учетом этого мы провели наблюдательное неинтенционное исследование с целью изучения использования тройной комбинации атезолизумаб, вемурафениб и кобиметиниб (AVC) в реальной клинической практике в клинических онкологических центрах в России, где выбор терапии осуществлялся без ограничений по линиям терапии и тяжести заболевания.

Цель – представить обновленный анализ эффективности и безопасности когорты A1 более крупного наблюдательного исследования MelPRO-0921 (Isabella) после 4-летнего периода наблюдения. Первичный анализ данных был представлен ранее [32]. На момент первого среза данных (май 2023 г.) медиана ОВ не была достигнута.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. ISABELLA Clinical Outcomes and Biomarkers in Patients With Stage 0-IV Melanoma in Biologics in Clinical Practice – многоцентровое мультицентровое амбициозное неинтенционное исследование в условиях реальной клинической практики. Назначение тройной терапии осуществлялось лечащим врачом по собственному клиническому решению; протокол не включал процедуры рандомизации и назначения терапии в соответствии с ним.

Индексное событие и окно включения. Индексным событием для когорты A1 считался старт тройной терапии атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб (AVC) хотя бы 1 из 3 препаратов этой схемы. Для сохранения проспективного характера наблюдения пациент подписывал информированное согласие в день начала терапии или в течение 12 нед. (<84 дней) после нее. Это ограничение вводилось для минимизации ретроспективной составляющей.

Процедуры и вмешательства. Исследование не подразумевало дополнительных лечебных вмешательств. Из специфических процедур исследования выполнялась оценка качества жизни и исследование тканевых опухолевых биомаркеров в архивных парафиновых блоках. Опросники заполнялись только при условии, что это являлось частью рутинной практики центра; применялись validatedные инструменты EQ-5D-MEL и EORTC QLQ-C30 (в предусмотренных центром версиях и языках), обычно на исходном визите и при последующих визитах по графику центра. Результаты опросников не использовались для назначения или изменения терапии. Все прочие обследования и лечение выполнялись в рамках стандартной клинической практики и по решению врача. Для пациентов когорты A1, получавших атезолизумаб, при возможности запрашивался архивный парафиновый блок опухоли для централизованной оценки экспрессии PD-L1; результаты PD-L1 не влияли на назначение терапии. Сбор данных проводился из медицинской документации и опросников; электронный ввод – в систему сбора данных Metrics¹ (регистрационное удостоверение ПО № 2025681640).

Популяция и критерии включения подробнее уже описаны нами ранее [32].

Для включения в когорту A1 пациенты должны были иметь гистологически подтвержденную метастатическую меланому кожи IV стадии или неоперабельной III C/D стадии, включая случаи метастазов меланомы кожи с неизвестным первичным очагом. Дополнительным условием являлось подтверждение наличия мутации BRAF у пациента и назначение лечащим врачом комбинации вемурафениб, кобиметиниб, атезолизумаб (AVC) до включения в исследование. Включение в исследование требовало письменного информированного согласия всех участников. Все участники должны были иметь статус функционального состояния по шкале Кооперативной онкологической группы (ECOG) ≤3 на момент индексного события и быть в возрасте старше 18 лет.

Посещения пациентами исследовательских центров проводились в соответствии с рутинной клинической

¹ Данные Metrics. Режим доступа: crf.melanoma.pro.

практикой, с наблюдательными визитами, запланированными каждые 3–4 мес. в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Фиксировались данные о статусе лечения, эффективности терапии (частота ответа и прогрессирование заболевания), состоянии пациента (шкала ECOG), сообщаемых симптомах и качестве жизни, а также нежелательных явлениях. История терапии (все линии, длительность, причины прекращения) и необходимые ретроспективные элементы истории болезни фиксировались при исходном визите.

Характеристики пациентов. В период с марта 2021 г. по май 2025 г. в когорте А1 было зарегистрировано 59 пациентов из 19 центров в 14 регионах России. Медиана периода наблюдения составила 36,1 мес. (95% ДИ 32,4–43,3) по методу обратного Каплана – Майера, минимальный

период составил 1,7 мес., максимальный 51,6 мес. Средняя продолжительность терапии по данной схеме составила 387 дней. Средняя длительность терапии хотя бы одним из 3 препаратов – 827 дней.

Исходные характеристики пациентов, включая демографические показатели, клинические параметры и характеристики опухоли представлены в табл. 1.

Число пациентов, получивших адьювантную терапию ($n = 12$; 20,3%), не совпадает с числом назначенных режимов, поскольку часть пациентов последовательно получала >1 вида терапии. В частности, у одного пациента интерферон- α был заменен на пембролизумаб из-за непереносимости; еще у одного после прогрессирования на фоне ниволумаба и повторной резекции рецидива начат темозоломид.

■ **Таблица 1.** Исходные характеристики пациентов

■ **Table 1.** Baseline characteristics of patients

Показатель	Количество пациентов	Общее количество (%)
Всего пациентов	59	100
Пол		
Мужчины	27	45,8
Возраст, медиана (мин макс) 50,3 года (20,5–85,6)		
ECOG		
0	21	35,6
1	30	50,9
2	6	10,2
3	2	3,4
Стадия на момент включения в исследование		
III (C/D) нерезектабельный	1	1,7
IV M1a	8	13,6
IV M1b	3	5,1
IV M1c	15	25,4
IV M1d	32	54,2
Локализация метастазов		
Кожа / регионарные лимфатические узлы / мягкие ткани	40	67,8
Печень	12	20,3
Кости	17	28,8
Легкие	34	57,6
Другие зоны локализации	30	50,9
ЦНС	32	54,23
Тип метастазов в ЦНС (среди всех пациентов с метастазами в ЦНС, $n = 32$)		
С наличием симптомов со стороны ЦНС	18	56,3*
Без симптомов со стороны ЦНС	12	37,5*
Нет данных	2	6,25*

Примечание. * – среди пациентов с метастазами в ЦНС.

Показатель	Количество пациентов	Общее количество (%)
Оценка размера опухоли		
0–5 см	22	37,3
6–10 см	12	20,3
10–15 см	8	13,6
Более 15 см	15	25,4
Нет данных	2	3,4
Количество очагов		
3 и менее	15	25,4
4	8	13,6
5 и более	34	57,6
Данные отсутствуют	2	3,4
Тип мутации BRAF V600		
V600E	57	96,6
V600K	1	1,7
V600NOS	1	1,7
Линия терапии		
1-я	41	69,5
2-я	7	11,9
3-я	6	10,2
4-я	2	3,4
5-я	3	5,0
Адьювантная терапия в анамнезе		
Не было	47	79,7
Дабрафениб и траметиниб	2	3,4
Интерферон альфа 2b или 2a	6	10,1
Блокаторы PD1 (пембролизумаб или ниволумаб)	5	8,5
Химиотерапия (темозоломид)	1	1,7

Средний возраст пациентов составил 50,8 года (95% ДИ 47,2–54,5), большинство, 54,2% ($n = 32$), – женщины. У абсолютного большинства пациентов были диагностированы отдаленные метастазы – 58 из 59 (98%).

Среднее количество метастатических сайтов – 5,07. Метастазы в ЦНС имелись у 54,23% ($n = 32$) пациентов, в легких – у 57,62% ($n = 34$), в печени – у 21,1% ($n = 12$). Абсолютное большинство пациентов (96,6%, $n = 57$) имели мутацию BRAF V600E. Большинство пациентов (69,5%, $n = 41$) получали терапию АСВ в 1-й линии.

Интересно, что ПЭТ-КТ в режиме все тело с ФДГ и в/в контрастированием было проведено у 47 пациентов (79,7%) за время наблюдения, а МРТ головного мозга с в/в контрастированием – только у 30 пациентов (50,8%).

Поскольку ранее были получены данные о влиянии АС на пациентов с симптомными метастазами в ЦНС, то в предыдущей публикации былоделено особое внимание анализа влияния комбинации АС на подгруппу пациентов с симптомными и бессимптомными метастазами в ЦНС [7]. У 18 человек (56,3% пациентов с метастазами в ЦНС) отмечалась неврологическая симптоматика. Эти симптомы варьировали от общемозговых проявлений, таких как головные боли и головокружение, до более специфических неврологических нарушений, включая менингеальные или очаговые симптомы, требующие назначения глюкокортикоидов и/или противосудорожных препаратов. К сожалению, не удалось собрать данные о дозах глюкокортикоидов до начала лечения или в период комбинированной иммунотерапии.

Следует также отметить, что уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ) не были указаны у 26 пациентов (44%). Непоследовательность измерения уровня ЛДГ остается распространенной проблемой во многих онкологических центрах России.

Сбор данных включал стандартные методы ведения пациентов в обычных клинических условиях во время их посещений исследовательских центров. Для пациентов, которым было назначено или которые уже получали атезолизумаб, был запрошен архивный парафиновый блок опухоли для анализа экспрессии PD-L1, проведенного с использованием платформы Dako 22C3 в центральной лаборатории.

Протокол исследования и клинические характеристики пациентов на момент включения подробно описаны в предыдущей публикации [32].

Первичная конечная точка эффективности исследования – 24-месячная общая выживаемость (ОВ) – определяемая как интервал от даты индекса до смерти от любой причины.

Для оценки факторов, влияющих на выживаемость, использован метод Каплана – Мейера. Многомерный анализ проведен с помощью регрессии Кокса. Анализировались все доступные параметры, включая локализацию метастазов, пол, возраст, статус ECOG, линия терапии АСВ. Особый интерес представлял анализ влияния уровня PD-L1 экспрессии на выживаемость.

Статистический анализ

Поскольку исследование не предполагает проверки заранее сформулированной статистической гипотезы, расчет выборки и статистической мощности считается

неприменимым. Таким образом, размер выборки определялся на основе консенсуса между авторами протокола с целью включения в исследование не менее 50 пациентов в течение установленного периода набора участников.

Кривые выживаемости строили по методу Каплана – Мейера. Влияние клинико-биологических факторов на исходы оценивали с помощью регрессии пропорциональных рисков Кокса (предопределенные ковариаты: пол, возраст, ECOG, ЛДГ, стадия M, метастазы в центральную нервную систему, легкие и печень, линия терапии АСВ, PD-L1). Частотные показатели представлены солями и 95% доверительными интервалами. Отсутствующие значения учитывались как пропуски; объем пропусков указан в соответствующих анализах.

Статистический анализ выполнен с использованием программного обеспечения с открытым исходным кодом JASP (версия 0.19.3, Intel; сборка от 03.01.2025) под управлением macOS Sequoia 15.6 (x86_64).

Этика и регистрация

Протокол неинтервенционного исследования MELPRO-0921, информационный лист и форма информированного согласия были рассмотрены и одобрены этическим комитетом «БиоЭтика» (Санкт-Петербург): выписка №2 из протокола №176 от 14.10.2021 (одобрены документы исследования и его проведение; запланирован плановый пересмотр). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, Федеральными законами РФ №323-ФЗ и №152-ФЗ и национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 («Надлежащая клиническая практика»). Все участники подписали письменное информированное согласие на участие, обработку медицинских данных и (при наличии) использование архивного парафинового блока для централизованной оценки PD-L1; персональные данные обрабатывались в обезличенном / псевдонимизированном виде. В центрах-участниках при необходимости получены локальные одобрения этических комитетов. Регистрация исследования: ClinicalTrials.gov, NCT05402059.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность терапии

Объективный ответ

Объективный ответ удалось оценить у 53 пациентов. Объективный ответ на тройную терапию был достигнут у 57,7% пациентов (34 из 59). Стабилизацию заболевания удалось достичь еще у 20,3% пациентов. Таким образом, контроль над заболеванием был получен в 78% случаев (табл. 2).

Выживаемость без прогрессирования (PFS)

При расчете показателя выживаемости без прогрессирования для всей популяции количество событий (прогрессирование заболевания) составило 43 среди 59 пациентов. Медиана ВБП составила 14,97 мес. (95% ДИ 8,0–24,39) (рис. 1).

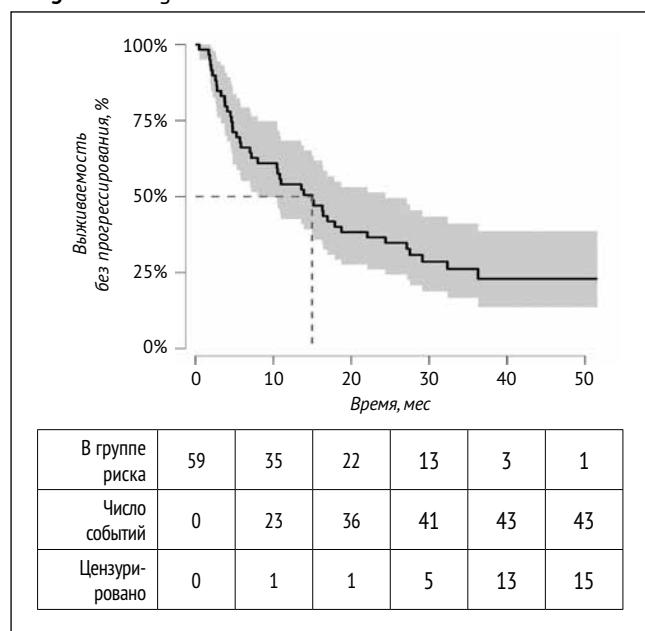
Общая выживаемость (OS)

При 4-летнем срезе данных было зарегистрировано 36 событий и достигнута медиана ОВ для всей когорты. Она составила 23,67 мес. (95% ДИ 13,19–NR) (рис. 2).

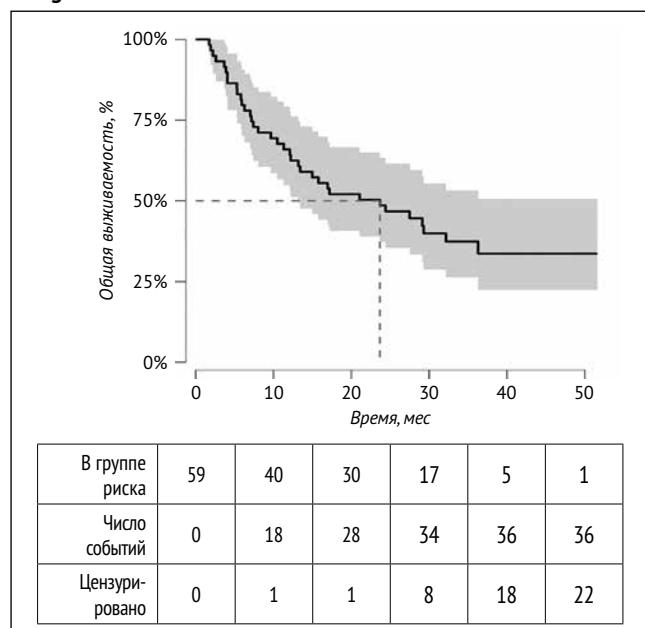
- **Таблица 2.** Распределение пациентов по наилучшему ответу на терапию АВС (BOR)
Table 2. Response rates in patients treated with atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as best overall response (BOR)

Наилучший ответ на терапию (BOR)	Число пациентов	Процент, %
Полный ответ (ПО)	8	13,6
Частичный ответ (ЧО)	26	44,1
Стабилизация заболевания (СД)	12	20,3
Прогрессирование заболевания (ПД)	7	11,9
Нет данных / не оценен	6	10,2
Всего	59	100,0

- **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования
Figure 1. Progression free survival



- **Рисунок 2.** Общая выживаемость
Figure 2. Overall survival



Влияние прогностических факторов на общую выживаемость

Метастазы в ЦНС

Анализ выживаемости в зависимости от наличия метастазов в ЦНС показал мОВ = 13,42 мес. (95% ДИ 7,17–NR) у пациентов с наличием метастазов в ЦНС и 36,29 мес. (95% ДИ 27,5–NR) у пациентов без метастазов в ЦНС. Присутствие метастазов в ЦНС не показало статистически значимого влияния на ОВ в мультивариантной модели Кокса ($p = 0,068$). Интересно отметить, что мОВ в реальной практике для пациентов без метастазов в ЦНС оказалась близкой к мОВ регистрационного исследования III фазы IMspire 150 (36,3 по сравнению с 39,0 мес.).

В предыдущем анализе мОВ для пациентов без метастазов в ЦНС не была достигнута, и логарифмический анализ показал достоверное влияние этого параметра на ОВ (Логранг-тест, $p = 0,008$). При текущем срезе медианные показатели были достигнуты, однако, статистически значимого влияния не определялось.

Метастазы в легких

При наличии метастазов в легких мОВ составила 11,3 мес. (95% ДИ 7,4–32,16), в подгруппе с отсутствием метастазов в легких медианные значения не были достигнуты. Наличие метастазов в легких при использовании Логранг-теста ассоциировалось с достоверно худшей ОВ ($p = 0,002$) (рис. 3).

Метастазы в печени

Метастазы в печени были зарегистрированы у 12 пациентов. Расчетная мОВ в данной подгруппе составила 10,725 мес. (95% ДИ 7,17–NR), что было более чем в 2,5 раза ниже, чем в подгруппе пациентов без метастатического поражения печени (мОВ = 29,12 мес., 95% ДИ 14,970–NR). Наличие метастазов в печени являлось статистически значимым негативным прогностическим фактором при использовании Логранг-теста ($p = 0,033$) (рис. 4).

Линия терапии

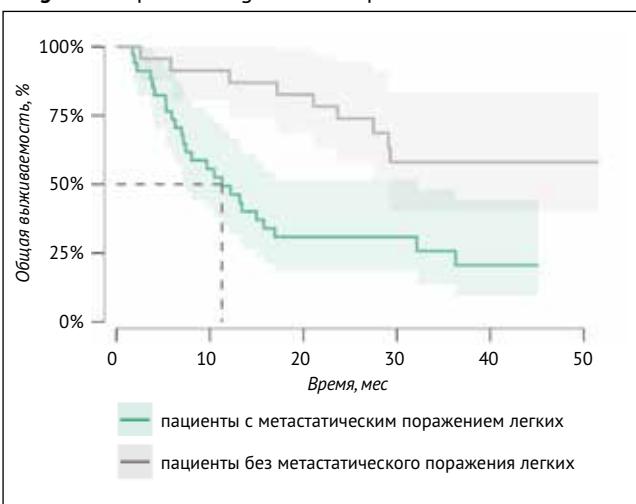
Анализ выживаемости в зависимости от линии терапии, в которую назначался АВС, показал, что 41 пациент получал комбинацию в 1-ю линию. При этом расчетная мОВ в этой подгруппе составила 23,67 мес. (95% ДИ 12,1–NR). Во 2-ю и последующую линию тройную комбинацию получали 18 пациентов, мОВ у них составила 16,96 мес. (95% ДИ 13,42–NR) (рис. 5). При этом фактор линии терапии не показал статистически достоверного влияния на ОВ при использовании Логранг-теста ($p = 0,754$). Аналогичные результаты для параметра линии терапии были получены при предыдущем анализе.

Уровень PD-L1 экспрессии

Анализ PD-L1 также не показал статистической значимости по оказываемому влиянию на ОВ ($p = 0,043$). Такой вывод мог быть спровоцирован большим количеством отсутствующих данных – у 24 пациентов оценка PD-L1 экспрессии не была выполнена – и численным преобладанием в группе PD-L1 негативных пациентов, что делает ее показатели более статистически устойчивыми. Из 35 проведенных диагностических исследований у 9 пациентов выявлялась позитивная экспрессия PD-L1, у 11 пациентов – негативная.

● Рисунок 3. Влияние наличия метастазов в легких на общую выживаемость

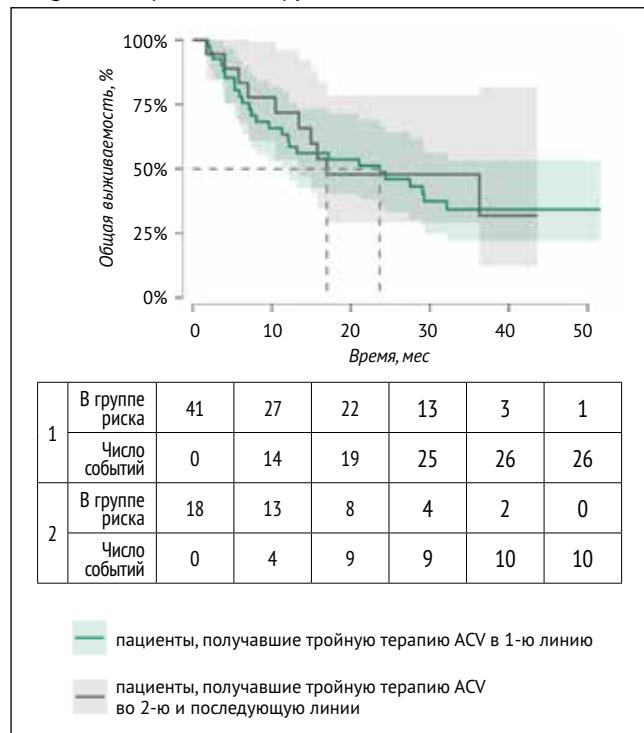
● Figure 3. Impact of lung metastasis presence on overall survival



Примечание. Два наблюдения исключены из анализа в связи с отсутствием необходимых данных.

● Рисунок 5. Влияние линии терапии на общую выживаемость

● Figure 5. Impact of therapy line on overall survival



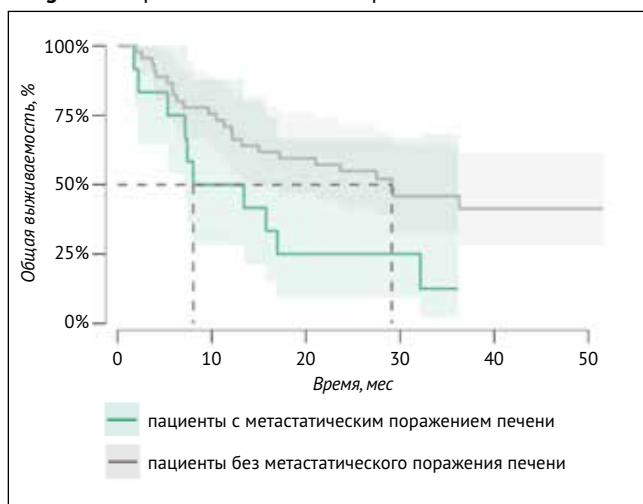
Примечание. Два наблюдения исключены из анализа в связи с отсутствием необходимых данных.

Статус ECOG

При непараметрическом анализе выживаемости в зависимости от статуса ECOG было показано, что функциональный статус (ECOG) является статистически значимым фактором, влияющим на выживаемость (рис. 6). Логранговый тест показывает высокую значимость различий между кривыми выживаемости ($p < 0,001$). При ECOG 0 наблюдались наилучшие показатели (мОВ = 36,290), при ECOG 1 – медиана ОВ = 15,770, при ECOG 2 наиболее низкие показатели (медиана ОВ = 4,895).

● Рисунок 4. Влияние наличия метастазов в печени на общую выживаемость

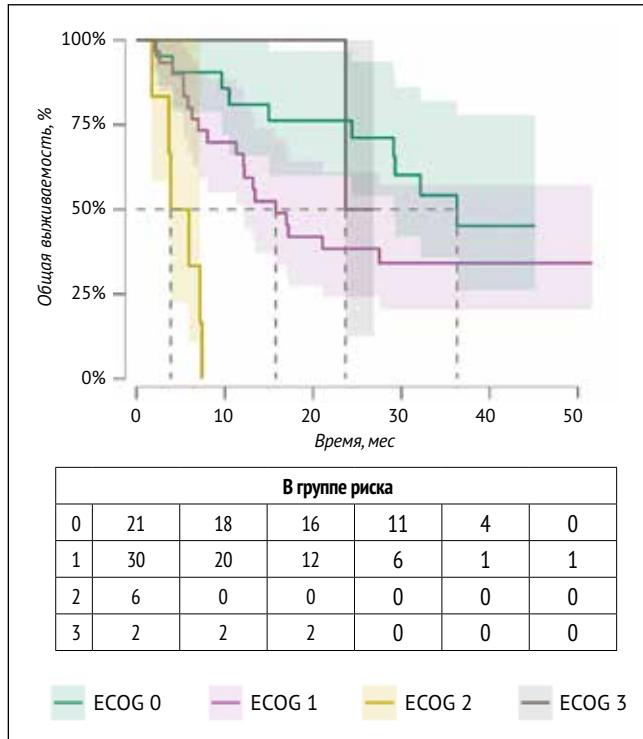
● Figure 4. Impact of liver metastasis presence on overall survival



Примечание. Два наблюдения исключены из анализа в связи с отсутствием необходимых данных.

● Рисунок 6. Общая выживаемость в зависимости от статуса ECOG

● Figure 6. Impact of ECOG status on overall survival



Оценка влияния различных факторов на общую выживаемость с помощью многовариантной модели Кокса

При оценке влияния факторов на ОВ в многовариантной модели Кокса статистически значимо ассоциированы с ухудшением прогноза оказались: возраст (HR за 10 лет = 1,40; 95% ДИ 1,03–1,90; $p = 0,033$), наличие метастазов в легких (HR = 3,95; 95% ДИ 1,43–10,87; $p = 0,008$) и опухолевая масса 10–15 см по сравнению с ≤6 см (HR = 7,93; 95% ДИ 2,01–31,36; $p = 0,003$). Категория 6–10 см показала пограничную значимость (HR = 3,09;

$p = 0,052$), а >15 см – статистически незначима ($HR = 2,52$; $p = 0,129$), вероятно, из-за небольшого количества событий в данной группе. Пол, ИМТ, ECOG ≥ 2 , метастазы в ЦНС / печень, линия терапии достоверной связи с ОВ не продемонстрировали. График многофакторной модели Кокса представлен ниже (рис. 7). Переменную ЛДГ из модели исключили, поскольку из-за 26 пропусков (44%) ее включение резко сокращало число полных случаев и вызывало нестабильность оценок (широкие ДИ / взрывающиеся HR) (табл. 3).

Профиль безопасности

Профиль нежелательных явлений (НЯ) подробно описан в первой публикации [32]. Здесь мы приводим обновление результатов, связанных, в том числе, с увеличением периода наблюдения за пациентами. Наиболее часто регистрировались кожные (42,4%) и печеночные НЯ (25,4%). На третьем месте по распространенности отмечались НЯ со стороны опорно-двигательного аппарата – 13,6%. Среди отдельно регистрируемых НЯ преобладали кожная токсичность, анемия, артрит и фотосенсибилизация (рис. 8).

Нежелательные явления 3-й и более степени тяжести регистрировались у 19/59 (32,2%) пациентов. Из них 2 и более – у 5/59 (8,5%), 3 и более – у 2/59 (3,4%). Таким образом, 40/59 (67,8%) пациентов не испытывали тяжелых НЯ (≥ 3 -й степени). У 74,6% пациентов не требовалось отмены терапии в связи с НЯ.

Таким образом, спектр побочных явлений соответствовал известным профилям безопасности препаратов, входящих в тройную комбинацию, новых побочных явлений не было зарегистрировано. Летальных НЯ (CTCAE 5-й степени) не зарегистрировано.

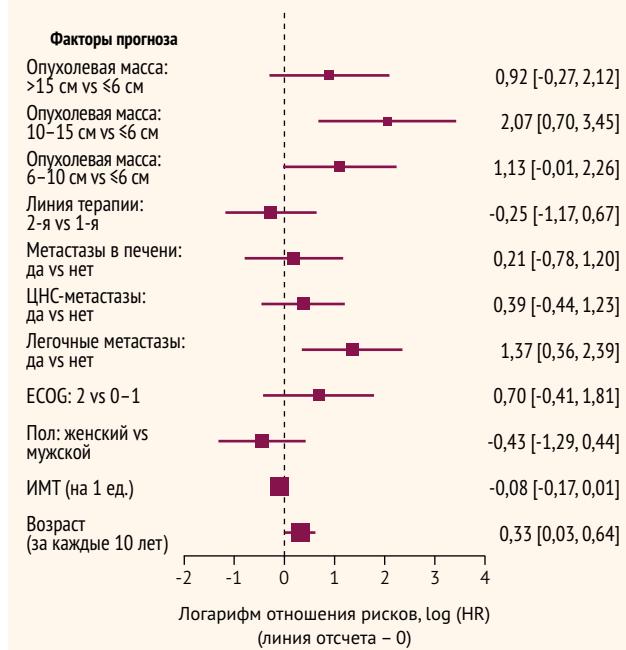
■ Таблица 3. Модель пропорциональных рисков Кокса

■ Table 3. Cox proportional hazards model

Фактор	Отношение рисков HR	95% ДИ для HR		p
		Нижняя граница	Верхняя граница	
Возраст (инкремент на 1 год)	1,034	1,003	1,066	0,033
ИМТ, (инкремент на 1 ед)	0,926	0,846	1,013	0,094
Пол (женский)	0,653	0,275	1,555	0,336
ECOG (0–1 vs 2 и более)	2,018	0,666	6,120	0,215
Метастазы в легких (нет vs есть)	0,253	0,092	0,700	0,008
Метастазы в ЦНС (нет vs есть)	0,674	0,293	1,554	0,355
Метастазы в печени (нет vs есть)	0,811	0,301	2,186	0,679
Линия терапии (>1 vs 1)	0,779	0,311	1,950	0,594
Опухолевая нагрузка (6–10 см vs <6 см)	3,086	0,993	9,593	0,052
Опухолевая нагрузка (10–15 см vs <6 см)	7,931	2,005	31,363	0,003
Опухолевая нагрузка (>15 см vs <6 см)	2,519	0,764	8,302	0,129

■ Рисунок 7. Отношение рисков смерти в многофакторной модели Кокса

■ Figure 7. Death hazard ratio in the multivariate Cox model



■ Рисунок 8. Нежелательные явления на фоне терапии АВС по органам и системам (1 и более случаев)

■ Figure 8. Adverse events on ABC therapy by organs and systems



ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании IMspire 150 добавление атезолизумаба к комбинации вемурафениб + кобиметиниб достоверно улучшило выживаемость без прогрессирования (ВБП), первичную конечную точку, достигнув 15,1 мес. в группе тройной терапии с HR = 0,79 (95% ДИ 0,64–0,97) по сравнению с комбинированной таргетной терапией [5]. Другие конечные точки, такие как продолжительность ответа (DoR) и общая выживаемость (OS), также были более высокими в группе тройной терапии по сравнению с двойной (DoR 21,0 vs 12,6 мес. и 2-летняя OS 62% vs 53%, HR = 0,84 (0,66–1,06)), что указывает на потенциальную пользу добавления иммунотерапии (ингибитора PD-L1) к таргетной терапии для пациентов с метастатической меланомой [5].

Однако исследование IMspire 150 имело ограничения, фокусируясь только на лечении 1-й линии и исключая пациентов с МГМ, которые в реальной клинической практике встречаются довольно часто [5].

В нашем исследовании мы изучили применение описанной тройной комбинации в реальных условиях, где она не ограничивается только 1-й линией и может назначаться пациентам с поражением головного мозга. Среди 59 пациентов, включенных в наше исследование, у 32 (54,23%) были метастазы в ЦНС, и 30,5% (18 пациентов) получали тройную комбинацию во 2-й и последующих линиях терапии. Несмотря на это, медиана ВБП во всей популяции составила 14,97 мес. (95% ДИ 8,0–24,39), что довольно близко к регистрационному исследованию IMspire 150 (15,1 мес.). Другие показатели эффективности оказались также сопоставимы, хотя и несколько ниже полученных в регистрационном исследовании: COO – 57,7 vs 66,3%, медиана OS 23,67 vs 28,8 мес. в IMspire150 [5].

Наше исследование подтверждает высокую эффективность тройной терапии AVC у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* в реальной клинической практике в Российской Федерации. Важно отметить, что в нашу когорту вошло значительное число пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами: метастазы в ЦНС (54,23%), множественные метастазы – 5 и более очагов – у 57,6% пациентов, размер опухоли более 15 см – у 25,4%, во 2-ю и последующую линию терапии получали 30,5% пациентов.

Многовариантный анализ Кокса подтвердил известные негативные прогностические факторы по влиянию на OS – размер опухолевого поражения и возраст. Метастатическое поражение легких также статистически значимо

оказывало негативное влияние на OS ($p = 0,002$). В то же время, ИМТ, ECOG ≥ 2 , метастазы в ЦНС / печени, линия терапии не являлись статистически значимыми факторами, влияющими на показатель OS.

Наличие метастазов в печени по результатам Логранг-теста оказывало негативное влияние на выживаемость, снижая более чем в 2,5 раза абсолютные медианные показатели ($p = 0,033$), однако, в многовариантном анализе Кокса эта взаимосвязь не подтвердилась ($p = 0,679$).

Зависимость эффективности тройной комбинации от PD-L1 экспрессии было одной из гипотез исследования. Потенциально определение уровня PD-L1 экспрессии могло использоваться как биомаркер при отборе пациентов для тройной комбинированной иммуно-таргетной терапии. Тем не менее, статистически значимой взаимосвязи экспрессии PD-L1 с OS выявлено не было, что, однако, могло быть вызвано статистической ошибкой в связи с отсутствующими данными для 24 пациентов.

Профиль безопасности терапии был управляемым, а частота НЯ 3–4-й степени (32,2%) соответствовала ожидаемой.

Ограничения исследования. Ретроспективный дизайн и относительно небольшой размер выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование подтвердило воспроизводимость результатов исследования III фазы в реальной клинической практике, охватывая когорту пациентов, имевшую неблагоприятные факторы прогноза – такие как 2-я и последующая линии терапии, большое количество очагов метастазирования (в среднем 5), большой размер опухолевого поражения, метастазы в головной мозг. Несмотря на это, показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в реальной клинической практике соответствовали полученным в регистрационном исследовании при применении тройной комбинации в 1-й линии. При анализе параметров, влияющих на общую выживаемость, достоверное негативное прогностическое влияние отмечалось для показателей возраста, размера опухолевого поражения (10–15 см) и наличия метастазов в легких. Исследование столкнулось с ограничениями в оценке корреляции с вероятностным биомаркером PDL-1 экспрессии в связи с существенным недостатком в доступном размере выборки для анализа.



Поступила / Received 15.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2025

Принята в печать / Accepted 18.11.2025

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, Золотарев НЮ (ред). *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (выживаемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. 276 с. Режим доступа: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2024/08/zis-2023-elektronnaya-versiya.pdf>.
2. Ascierto PA, Dréno B, Larkin J, Ribas A, Liszkay G, Maio M et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27(19):5225–5235. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0809>.
3. Hamid O, Robert C, Daud A, Hwu WJ, Kefford R et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019;30(4):582–588. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011>.
4. Yang AS, Chapman PB. The history and future of chemotherapy for melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(3):583–597. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.03.006>.
5. Del Prete SA, Maurer LH, O'Donnell J, Forcier RJ, LeMarbre P. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen

- in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep.* 1984;68(11):1403–1405. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6541973/>.
6. Lattanzi SC, Tosteson T, Chertoff J, Maurer LH, O'Donnell J, LeMarbre PJ et al. Dacarbazine, cisplatin and carbustine, with or without tamoxifen, for metastatic melanoma: 5-year follow-up. *Melanoma Res.* 1995;5(5):365–369. <https://doi.org/10.1097/00008390-199510000-00010>.
 7. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, Saxman S, Destro AN, Panageas KS et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 1999;17(9):2745–2751. <https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.9.2745>.
 8. Cybulska-Stopa B, Skoczek M, Ziobro M, Switaj T, Falkowski S, Morysiński T et al. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage III and IV. *Contemp Oncol.* 2012;16(6):532–545. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.32487>.
 9. Babacan NA, Eroglu Z. Treatment Options for Advanced Melanoma After Anti-PD-1 Therapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(4):38. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0894-z>.
 10. Haanen J, Ermstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. *Ann Oncol.* 2020;31(6):724–744. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.285>.
 11. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob JJ, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med.* 2012;10:85. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-10-85>.
 12. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002;417(6892):949–954. <https://doi.org/10.1038/nature00766>.
 13. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, Gonzalez R, Lewis KD, Hamid O et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(1):46–53. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4180>.
 14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance A, Mandala M, Liszkay G et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimatinib (BINI) vs. vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(15 Suppl):9504. https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9504.
 15. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626–636. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>.
 16. Davis J, Wayman M. Encorafenib and Binimatinib Combination Therapy in Metastatic Melanoma. *J Adv Pract Oncol.* 2022;13(4):450–455. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.4.7>.
 17. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A et al. 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. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1389–1398. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00087-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00087-X).
 18. Hamid O, Ismail R, Puzanov I. Intratumoral Immunotherapy—Update 2019. *Oncologist.* 2020;25(3):e423–e438. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0438>.
 19. Kremenovic M, Schenk M, Lee DJ. Clinical and molecular insights into BCG immunotherapy for melanoma. *J Intern Med.* 2020;288(6):625–640. <https://doi.org/10.1111/joim.13037>.
 20. Twitty CG, Huppert LA, Daud AI. Prognostic Biomarkers for Melanoma Immunotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(3):25. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0886-z>.
 21. Ellithi M, Etnair R, Chang GV, Abdallah MA. Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: Itis-Ending Adverse Reactions and More. *Cureus.* 2020;12(2):e6935. <https://doi.org/10.7759/cureus.6935>.
 22. Urwyler P, Earshaw I, Bermudez M, Perucha E, Wu W, Ryan S et al. Mechanisms of checkpoint inhibition-induced adverse events. *Clin Exp Immunol.* 2020;200(2):141–154. <https://doi.org/10.1111/cei.13421>.
 23. Spain L, Wong R. The neurotoxic effects of immune checkpoint inhibitor therapy for melanoma. *Melanoma Manag.* 2019;6(2):MMT16. <https://doi.org/10.2217/mmt-2019-0001>.
 24. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):186–197. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
 25. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C et al. 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. *J Clin Oncol.* 2022;40(36):4178–4188. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02659>.
 26. Gutzmer R, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S et al. 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. *Lancet.* 2020;395(10240):1835–1844. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X).
 27. Ascierto PA, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S et al. 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. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):33–44. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00687-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00687-8).
 28. Dummer R, Queirolo P, Gerard Duhard P, Hu Y, Wang D, de Azevedo SJ et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib in patients with melanoma with CNS metastases (TRICOTEL): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2023;24(12):e461–e471. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00334-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00334-0).
 29. Lakdawalla DN, Shafrin J, Hou N, Peneva D, Vine S, Park J et al. Predicting Real-World Effectiveness of Cancer Therapies Using Overall Survival and Progression-Free Survival from Clinical Trials: Empirical Evidence for the ASCO Value Framework. *Value Health.* 2017;20(7):866–875. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.04.003>.
 30. Suvarna VR. Real world evidence (RWE) – Are we (RWE) ready? *Perspect Clin Res.* 2018;9(2):61–63. https://doi.org/10.4103/picr.PICR_36_18.
 31. Donia M, Kimper-Karl ML, Hoyer KL, Bastholt L, Schmidt H, Svane IM. The majority of patients with metastatic melanoma are not represented in pivotal phase III immunotherapy trials. *Eur J Cancer.* 2017;74:89–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.017>.
 32. Samoylenko IV, Kolontareva YM, Kogay EV, Zhukova NV, Utyashev IA, Ivannikov ME et al. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in the Russian Federation: results of the A1 cohort of the ISABELLA study. *Front Oncol.* 2024;14:1395378. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1395378>

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Самойленко

Концепция и дизайн исследования – И.В. Самойленко, К.В. Орлова

Написание текста – Ю.М. Колонтарева

Сбор и обработка материала – М.Е. Иванников, К.В. Меньшиков, М.В. Зинкевич, Ю.В. Вахабова, М.В. Волконский, Н.А. Беляева, Е.А. Шмальц, Е.В. Карабина, Т.Л. Московкина, К.А. Мошкова, О.В. Плишкина, В.Д. Сычев, О.С. Чепухова, В.В. Чернова, К.Г. Бабина, Н.А. Савелов, Л.В. Демидов, И.А. Утяшев, Н.В. Жукова, А.Н. Юрченков, Е.В. Когай

Обзор литературы – Ю.М. Колонтарева

Анализ материала – И.В. Самойленко

Статистическая обработка – И.В. Самойленко

Редактирование – И.В. Самойленко, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, Н.В. Жукова, А.Н. Юрченков, Е.В. Когай

Утверждение окончательного варианта статьи – М.Е. Иванников, К.В. Меньшиков, М.В. Зинкевич, Ю.В. Вахабова, М.В. Волконский, Н.А. Беляева, Е.А. Шмальц, Е.В. Карабина, Т.Л. Московкина, К.А. Мошкова, О.В. Плишкина, В.Д. Сычев, О.С. Чепухова, В.В. Чернова, К.Г. Бабина, Н.А. Савелов, Л.В. Демидов

Contribution of authors:

Concept of the article – Igor V. Samoylenko

Study concept and design – Igor V. Samoylenko, Kristina V. Orlova

Text development – Yulia M. Kolontareva

Collection and processing of material – Mikhail E. Ivannikov, Konstantin V. Menshikov, Maksim V. Zinkevich, Yuliya V. Vakhabova,

Mikhail V. Volkonskiy, Natalia A. Beliaeva, Ekaterina A. Shmalts, Elena V. Karabina, Tatyana L. Moskovkina, Kseniya A. Moshkova,

Olga V. Plishkina, Vitaliy D. Sychev, Oksana S. Cheplukhova, Vera V. Chernova, Ksenia G. Babina, Nikita A. Savelov, Lev V. Demidov,

Igor A. Utyashev, Natalia V. Zhukova, Aleksandr N. Yurchenkov, Ekaterina V. Kogay

Literature review – Yulia M. Kolontareva

Material analysis – Igor V. Samoylenko

Statistical processing – Igor V. Samoylenko

Editing – Igor V. Samoylenko, Kristina V. Orlova, Igor A. Utyashev, Natalia V. Zhukova, Aleksandr N. Yurchenkov, Ekaterina V. Kogay

Approval of the final version of the article – Mikhail E. Ivannikov, Konstantin V. Menshikov, Maksim V. Zinkevich, Yulia V. Vakhitova,

Mikhail V. Volkonskiy, Natalia A. Beliaeva, Ekaterina A. Shmalts, Elena V. Karabina, Tatyana L. Moskovkina, Kseniya A. Moshkova,

Olga V. Plishkina, Vitaliy D. Sychev, Oksana S. Cheplukhova, Vera V. Chernova, Ksenia G. Babina, Nikita A. Savelov, Lev V. Demidov

Информация об авторах:

Самойленко Игорь Вячеславович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>; i.samoylenko@ronc.ru

Колонтарева Юлия Михайловна, сотрудник, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-1326-6620>

Когай Екатерина Вячеславовна, сотрудник, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; katarina.shahray@gmail.com

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., врач-онколог, заведующая экспертым сектором, Городской клинический онкологический диспансер; 197022, Россия, Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, д. 3/5; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnrv@yandex.ru

Утишев Игорь Агиямович, к.м.н., врач-онколог, директор департамента клинических исследований лидер группы по меланому, опухолям кожи и саркомам, Институт онкологии Хадасса, Филиал компании «Хадасса Медикал Лтд»; 121205, Россия, Москва, территория инновационного центра «Сколково», Большой бульвар, д. 46, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0002-4814>; i.utyashev@hadassah.moscow

Иванников Михаил Евгеньевич, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Одинцовская областная больница; 143007, Московская обл., Одинцово, Красногорское шоссе, д. 17; mikkyoncolo@mail.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., врач-онколог отдела химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Зинкевич Максим Вячеславович, к.м.н., врач-онколог, заведующий онкологической поликлиникой, Ленинградский областной клинический онкологический диспансер; 191014, Россия, Санкт-Петербург, Литейный проспект, д. 37–39; <https://orcid.org/0009-0005-9106-955X>; mv.zynkevych@lokod.ru

Орлова Кристина Вячеславовна, д.м.н., врач – детский онколог, врач-онколог отделения опухолей кожи, старший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; Ассоциация специалистов по проблемам меланомы (Меланома.ПРО); 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 23; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; krisman03@gmail.com

Вахабова Юлия Вячеславовна, к.м.н., врач-онколог, Европейский медицинский центр; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 35; <https://orcid.org/0000-0002-2209-4410>; alt78@yandex.ru

Волконский Михаил Викторович, врач-онколог, заведующий дневным стационаром противоопухолевой лекарственной терапии, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; mux19@yandex.ru

Беляева Наталья Александровна, врач-онколог, Оренбургский областной клинический онкологический диспансер; 460021, Россия, Оренбург, проспект Гагарина, д. 11; <https://orcid.org/0000-0001-9616-0030>; natalab.83@mail.ru

Шмальц Екатерина Александровна, врач-онколог поликлинического отделения, Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; 625041, Россия, Тюмень, ул. Барнаульская, д. 32; medgorod@med-to.ru

Карабина Елена Владимировна, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Тульский областной клинический онкологический диспансер; 300040, Россия, Тула, ул. Плеханова, д. 201-А; <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>; kev-251@yandex.ru

Московкина Татьяна Леонидовна, врач-онколог дневного стационара при стационаре (противоопухолевой лекарственной терапии (химиотерапии), Курганский областной онкологический диспансер; 640014, Россия, Курган, ул. Карбышева, д. 33; Tatyana.hvalya@gmail.com

Мошкова Ксения Анатольевна, врач-онколог поликлиники, Научно-исследовательский институт клинической онкологии «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»; 603163, Россия, Нижний Новгород, ул. Деловая, д. 11/1; Kseniya.lapa@mail.ru

Плишкина Ольга Владимировна, врач-онколог дневного стационара противоопухолевой лекарственной терапии, Центр онкологии и медицинской радиологии; 610045, Россия, Киров, проспект Строителей, д. 23; oplishkina@yandex.ru

Сычев Виталий Дмитриевич, врач-онколог, заместитель главного врача по поликлинической работе, Тамбовский областной онкологический клинический диспансер; 392000, Россия, Тамбов, ул. Московская, д. 29В; <https://orcid.org/0000-0002-9498-3719>; Acidventura68@gmail.com

Юрченков Александр Николаевич, врач-онколог химиотерапевтического отделения Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; <https://orcid.org/0000-0002-2088-5577>; dr.yurchenkov@gmail.com

Чеплухова Оксана Сергеевна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Мурманский областной онкологический диспансер; 183047, Россия, Мурманск, ул. Павлова, д. 6, корп. 2; cheplukhova@gmail.com

Чернова Вера Васильевна, заведующая дневным стационаром хирургических методов лечения и противоопухолевой лекарственной терапии, Областной клинический онкологический диспансер; 390011, Россия, Рязань, ул. Спортивная, стр. 11; zamvera@yandex.ru

Бабина Ксения Геннадьевна, заведующая химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отделением, Волгоградский областной клинический онкологический диспансер; 400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, д. 78; k.babina@mail.ru

Савёлов Никита Александрович, заведующий патологоанатомическим отделением, Московская городская онкологическая больница №62; 143515, Московская область, городской округ Красногорск, пос. Истра, д. 27, стр. 1–30; <https://orcid.org/0009-0006-3627-1621>; nik.savelov@yandex.ru

Демидов Лев Вадимович, д.м.н., профессор, главный научный консультант отделения опухолей кожи, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>; demidov.lev@gmail.ru

Information about the author:

- Igor V. Samoylenko**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Skin Tumour Department, Department of Medicinal Treatment, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>; i.samoylenko@ronc.ru
- Yulia M. Kolontareva**, Employee, The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1326-6620>
- Ekaterina V. Kogay**, Employee, The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; katarina.shahray@gmail.com
- Natalia V. Zhukova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Expert Sector, City Clinical Oncology Dispensary; 3/5, 2nd Berezovaya Alleya St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>; drnvz@yandex.ru
- Igor A. Utyashev**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Director of the Clinical Research Department, Leader of the Melanoma, Skin Tumors and Sarcoma Group, Hadassah Cancer Institute, Branch Office of "Hadassah Medical Ltd"; 46, Bldg. 1, Bolshoy Boulevard, Skolkovo Innovation Center Territory, Moscow, 121205, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0002-4814>; i.utyashev@hadassah.moscow
- Mikhail E. Ivannikov**, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Odintsovo Region Hospital; 17, Krasnogorskoe Shosse, Odintsovo, Moscow Region, 143007, Russia; mikkyoncolo@mail.ru
- Konstantin V. Menshikov**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Chemotherapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru
- Maksim V. Zinkevich**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Head of the Oncology Clinic, Leningrad Regional Clinical Oncological Dispensary; 37–39, Liteyny Ave., St Petersburg, 191014, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-9106-955X>; mv.zynkevych@lokod.ru
- Kristina V. Orlova**, Dr. Sci. (Med.), Doctor – Pediatric Oncologist, Oncologist of the Skin Tumor Department, Senior Researcher, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Employee, The Russian Melanoma Professional Association (Melanoma.PRO); 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>; krisman03@gmail.com
- Yuliya V. Vakhabova**, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, European Medical Center; 35, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2209-4410>; alt78@yandex.ru
- Mikhail V. Volkonskiy**, Oncologist, Head of the Day Hospital for Antitumor Drug Therapy, Moscow City Oncological Hospital No.62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia; mux19@yandex.ru
- Natalia A. Beliaeva**, Oncologist, Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary; 11, Gagarin Ave., Orenburg, 460021, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9616-0030>; natabel83@mail.ru
- Ekaterina A. Shmalts**, Oncologist at the Clinic, Multidisciplinary Clinical Medical Center "Medical City"; 32, Barnaulskaya St., Tyumen, 625041, Russia; medgorod@med-to.ru
- Elena V. Karabina**, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Tula Regional Clinical Oncology Dispensary; 201-A, Plekhanov St., Tula, 300040, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6062-5318>; kev-251@yandex.ru
- Tatyana L. Moskovkina**, Oncologist of the Day Hospital at the Hospital (Antitumor Drug Therapy (Chemotherapy), Kurgan Regional Oncology Center; 33, Karbyshev St., Kurgan, 640014, Russia; Tatyana.hvalya@gmail.com
- Kseniya A. Moshkova**, Oncologist at the Clinic, Research Institute of Clinical Oncology "Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary"; 11/1, Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603163, Russia; Kseniya.lapa@mail.ru
- Olga V. Plishkina**, Oncologist at the Day Hospital for Antitumor Drug Therapy, Oncology and Medical Radiology Center; 23, Stroiteley Ave., Kirov, 610045, Russia; oplishkina@yandex.ru
- Vitaliy D. Sychev**, Oncologist, Deputy Chief Physician for Outpatient Work, Tambov Regional Oncology Clinical Dispensary; 29V, Moskovskaya St., Tambov, 392000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9498-3719>; Acidventura68@gmail.com
- Aleksandr N. Yurchenkov**, Oncologist of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncological Hospital No.62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2088-5577>; dr.yurchenkov@gmail.com
- Oksana S. Cheplukhova**, Oncologist in the Department of Antitumor Drug Therapy, Murmansk Regional Oncology Dispensary; 6, Bldg. 2, Pavlov St., Murmansk, 183047, Russia; cheplukhova@gmail.com
- Vera V. Chernova**, Head of the Day Hospital for Surgical Treatment Methods and Antitumor Drug Therapy, Regional Clinical Oncology Dispensary; Bldg. 11, Sportivnaya St., Ryazan, 390011, Russia; zamvera@yandex.ru
- Kseniia G. Babina**, Head of the Chemotherapy (Antitumor Drug Therapy) Department, Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78, Zemlyachka St., Volgograd, 400138, Russia; k.babina@mail.ru
- Nikita A. Savelov**, Head of the Pathological Anatomy Department, Moscow City Oncological Hospital No.62; 27, Bldg. 1–30, Istra Settlement, Krasnogorsk Urban District, Moscow Region, 143515, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-3627-1621>; nik.savelov@yandex.ru
- Lev V. Demidov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Scientific Advisor of the Skin Tumors Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>; demdiov.lev@gmail.com