

# Финальные данные по эффективности исследования FORA «FOrteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России

К.В. Орлова<sup>✉1</sup>, М.Ю. Федянин<sup>1-3</sup>, К.Э. Симаненков<sup>4</sup>, А.С. Дергунов<sup>5</sup>, П.Р. Гольдшмидт<sup>6</sup>, А.Ф. Сайдуллаева<sup>5</sup>, Д.В. Богачева<sup>7</sup>, М.А. Яворская<sup>8</sup>, А.З. Азанов<sup>9</sup>, А.А. Феденко<sup>10</sup>, Л.В. Болотина<sup>10</sup>, Т.И. Дешкина<sup>10</sup>, К.Г. Бабина<sup>11</sup>, Е.А. Кузеванова<sup>12</sup>, Л.Г. Жукова<sup>13</sup>, П.С. Феоктистова<sup>13</sup>, Н.И. Польшина<sup>13</sup>, Е.В. Пеганова<sup>14</sup>, В.Е. Шикина<sup>15</sup>, М.М. Соболев<sup>16</sup>, О.В. Миронов<sup>17</sup>, В.А. Ващенко<sup>18</sup>, М.М. Ершова<sup>19</sup>, А.О. Межуева<sup>2</sup>, С.А. Орлова<sup>20</sup>, Д.А. Танцырев<sup>21</sup>, Д.К. Таскина<sup>22</sup>, А.А. Тетерич<sup>23</sup>, Е.В. Карабина<sup>24</sup>, Ю.В. Косталанова<sup>25</sup>, М.В. Богачева<sup>26</sup>, Н.В. Жукова<sup>27,28</sup>, Р.В. Орлова<sup>28</sup>, М.В. Зинькевич<sup>29</sup>, А.И. Казьмин<sup>7</sup>, М.В. Волконский<sup>30</sup>, Л.М. Воронкова<sup>31</sup>, А.С. Карпова<sup>32</sup>, М.Л. Малейко<sup>33</sup>, М.Н. Горшенина<sup>34</sup>, Е.И. Крючкова<sup>35</sup>, Ф.В. Моисеенко<sup>36</sup>, Ю.И. Мурзина<sup>37</sup>, Ш.И. Мусин<sup>38</sup>, А.Н. Оглоблин<sup>39</sup>, М.С. Перминова<sup>9</sup>, Р.А. Думбрава<sup>40</sup>, С.А. Емельянов<sup>41</sup>, С.А. Проценко<sup>42</sup>, А.В. Султанбаев<sup>38</sup>, А.В. Тарасова<sup>25</sup>, Е.Б. Шахнович<sup>43</sup>, М.В. Демченкова<sup>44</sup>, Ю.А. Лозовская<sup>45</sup>, Х.С. Мусаева<sup>46</sup>, Е.М. Павлова<sup>47</sup>, Р.А. Скотников<sup>24</sup>, В.В. Чернова<sup>48</sup>, А.С. Чичканова<sup>49</sup>, А.М. Ахматова<sup>50</sup>, М.А. Зафирова<sup>19</sup>, А.А. Мищенко<sup>40</sup>, Е.Н. Овсиенко<sup>41</sup>, В.А. Петрухненко<sup>51</sup>, О.А. Сюсюкайлова<sup>52</sup>, Я.А. Тюгина<sup>53</sup>, Е.А. Шумилкина<sup>20</sup>, Д.Л. Строяковский<sup>30</sup>, А.Н. Юрченко<sup>30</sup>, П.Л. Балдин<sup>54</sup>, А.С. Белова<sup>55</sup>, О.В. Дидук<sup>56</sup>, Е.А. Коновалова<sup>57</sup>, Л.Н. Лебедева<sup>58</sup>, Я.А. Ли<sup>59</sup>, В.В. Маштапа<sup>45</sup>, Я.А. Мироненкова<sup>47</sup>, К.В. Наровенкова<sup>60</sup>, О.А. Павликова<sup>34</sup>, Э.Л. Парсаданова<sup>61</sup>, И.С. Пимонова<sup>62</sup>, А.А. Ружникова<sup>58</sup>, И.Д. Сивунова<sup>63</sup>, Е.П. Соловьева<sup>58</sup>, М.И. Соснин<sup>64</sup>, Т.Х. Темирсултанова<sup>46</sup>, М.Ж. Тюлегенова<sup>65</sup>, А.В. Ходкевич<sup>60</sup>, Н.Р. Шакурова<sup>66</sup>, С.Н. Эфендиева<sup>67</sup>, К.Л. Авагимян<sup>45</sup>, Е.П. Анохина<sup>68</sup>, М.И. Антошкина<sup>69</sup>, С.М. Борзняница<sup>9</sup>, С.К. Джентемиров<sup>70</sup>, М.В. Дмитроченко<sup>35</sup>, А.В. Железняк<sup>49</sup>, Ю.В. Комоза<sup>60</sup>, А.С. Копанев<sup>71</sup>, Т.И. Корниенко<sup>17</sup>, М.А. Красильникова<sup>9</sup>, Д.А. Лухманова<sup>68</sup>, Н.С. Мазур<sup>19</sup>, П.М. Маркина<sup>49</sup>, Ж.С. Митапов<sup>72</sup>, С.Н. Осодоева<sup>72</sup>, И.А. Прокопенко<sup>45</sup>, И.М. Радюкова<sup>73</sup>, М.С. Рамазанова<sup>71</sup>, А.Р. Сафарова<sup>74</sup>, М.А. Сафронова<sup>35</sup>, Х.М. Хабриева<sup>75</sup>, Н.С. Цыганкова<sup>35</sup>, К.В. Чермакова<sup>45</sup>, Т.А. Чиркова<sup>76</sup>, И.В. Самойленко<sup>1</sup>, В.В. Назарова<sup>1</sup>, А.Е. Ахметьянова<sup>1</sup>, Л.В. Демидов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка”» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГУЗ «Липецкий областной онкологический диспансер», Липецк, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь, Россия;

<sup>6</sup>ГБУ РО «Онкологический диспансер», Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>7</sup>БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж, Россия;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» Минздрава Краснодарского края, Сочи, Россия;

<sup>9</sup>ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Кемерово, Россия;

<sup>10</sup>Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Орлова Кристина Вячеславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Федянин Михаил Юрьевич – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», рук. службы химиотерапевтического лечения ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», науч. консультант ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN-код: 4381-5628

Симаненков Константин Эдуардович – зав. 2-м отд-нием, врач-онколог ГУЗ ЛООД

Дергунов Александр Сергеевич – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ ТОКОД

Гольдшмидт Петр Рудольфович – зам. глав. врача по организационно-методической работе и лекарственному обеспечению ГБУ РО ОД

Сайдуллаева Александра Федоровна – зав. отд-нием химиотерапии, врач высшей категории ГБУЗ ТОКОД

✉ Kristina V. Orlova – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: krisman03@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0442-5917

Mikhail Fedyanin – D. Sci. (Med.), Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: fedianinmu@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5615-7806; SPIN code: 4381-5628

Konstantin E. Simanenkov – Department Head, Lipetsk Regional Oncological Dispensary

Aleksandr S. Dergunov – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

Petr R. Goldshmidt – Deputy Chief doctor, Oncological Dispensary

Aleksandra F. Saydullaeva – Department Head, Tver Regional Clinical Oncological Dispensary

- <sup>11</sup>ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер», Волгоград, Россия;
- <sup>12</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Саратов, Россия;
- <sup>13</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- <sup>14</sup>ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия;
- <sup>15</sup>ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;
- <sup>16</sup>ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- <sup>17</sup>ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», Тамбов, Россия;
- <sup>18</sup>ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;
- <sup>19</sup>ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия;
- <sup>20</sup>АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Чувашии, Чебоксары, Россия;
- <sup>21</sup>КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, Россия;
- <sup>22</sup>ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия;
- <sup>23</sup>ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер», Белгород, Россия;
- <sup>24</sup>ГУЗ «Тульский областной клинический онкологический диспансер», Тула, Россия;
- <sup>25</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия;
- <sup>26</sup>БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница №2», Вологда, Россия;
- <sup>27</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>28</sup>СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>29</sup>ГБУЗ «Ленинградский областной клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>30</sup>ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;
- <sup>31</sup>ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, Владикавказ, Россия;
- <sup>32</sup>ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», Чита, Россия;
- <sup>33</sup>ГБУ РО «Онкодиспансер г. Шахты», Шахты, Россия;
- <sup>34</sup>ГБУ РМЭ «Республиканский онкологический диспансер», Йошкар-Ола, Россия;
- <sup>35</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия;
- <sup>36</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>37</sup>ОГБУЗ «Онкологический диспансер», Биробиджан, Россия;
- <sup>38</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;
- <sup>39</sup>БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», Орел, Россия;
- <sup>40</sup>ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток, Россия;
- <sup>41</sup>БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г. Примушко» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск, Россия;
- <sup>42</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия;
- <sup>43</sup>ГБУЗ МО «Королевская городская больница», Королев, Россия;
- <sup>44</sup>ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер», Иркутск, Россия;
- <sup>45</sup>ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова», Курск, Россия;
- <sup>46</sup>Центр онкологии «АйМед», Грозный, Россия;
- <sup>47</sup>БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда, Россия;
- <sup>48</sup>ГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер», Рязань, Россия;
- <sup>49</sup>ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия;

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Богачева Дарья Вячеславовна** – врач-онколог БУЗ ВО ВОКОД

**Darya V. Bogacheva** – Oncologist, Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

**Яворская Марина Алексеевна** – зам. глав. врача по мед. части, врач-онколог ГБУЗ «ОД №2»

**Marina A. Yavorskaya** – Deputy Chief Doctor, Oncological Dispensary No. 2

**Азанов Артур Закирович** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии №3 ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

**Artur Z. Azanov** – Department Head, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

**Феденко Александр Александрович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием лекарственного лечения опухолей МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4927-5585

**Alexander A. Fedenko** – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4927-5585

**Болотина Лариса Владимировна** – д-р мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии». ORCID: 0000-0003-4879-2687

**Larisa V. Bolotina** – D. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre. ORCID: 0000-0003-4879-2687

**Дешкина Татьяна Игоревна** – канд. мед. наук, врач-онколог МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Tatyana I. Deshkina** – Cand. Sci. (Med.), Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre

**Бабина Ксения Геннадьевна** – зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ВОКОД

**Kseniya G. Babina** – Department Head, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary

- <sup>50</sup>ГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик, Россия;
- <sup>51</sup>КГБУЗ «Онкологический диспансер» Минздрава Республики Хакасия, Комсомольск-на-Амуре, Россия;
- <sup>52</sup>ГБУЗ РА «Адыгейский республиканский клинический онкологический диспансер им. М.Х. Ашхамафа», Майкоп, Россия;
- <sup>53</sup>ОБУЗ «Ивановский областной онкологический диспансер», Иваново, Россия;
- <sup>54</sup>Набережночелнинский онкологический диспансер – филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Набережные Челны, Россия;
- <sup>55</sup>ГОбУЗ «Новгородский областной клинический онкологический диспансер», Великий Новгород, Россия;
- <sup>56</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск, Россия;
- <sup>57</sup>ГОбУЗ «Мурманский областной онкологический диспансер», Мурманск, Россия;
- <sup>58</sup>ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск, Россия;
- <sup>59</sup>«Клиники Лядова», Химки, Россия;
- <sup>60</sup>ГАУЗ «Брянский областной онкологический диспансер», Брянск, Россия;
- <sup>61</sup>ГБУЗ «Сахалинский областной онкологический диспансер», Южно-Сахалинск, Россия;
- <sup>62</sup>Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;
- <sup>63</sup>ГБУЗ «Камчатский краевой онкологический диспансер», Петропавловск-Камчатский, Россия;
- <sup>64</sup>ГБУЗ МО «Красногорская городская больница №1», Красногорск, Россия;
- <sup>65</sup>ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург, Россия;
- <sup>66</sup>ОГАУЗ ТО «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия;
- <sup>67</sup>ГБУ РД «Республиканский онкологический центр», Махачкала, Россия;
- <sup>68</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия;
- <sup>69</sup>ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер», Саранск, Россия;
- <sup>70</sup>ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», Ставрополь, Россия;
- <sup>71</sup>КОГКБУЗ «Центр онкологии и медицинской радиологии», Киров, Россия;
- <sup>72</sup>ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер», Улан-Удэ, Россия;
- <sup>73</sup>БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия;
- <sup>74</sup>Альметьевский филиал ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан, Альметьевск, Россия;
- <sup>75</sup>ГБУ «Республиканский онкологический диспансер» Республики Ингушетия, Назрань, Россия;
- <sup>76</sup>Новокузнецкий филиал ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер им. М.С. Раппопорта», Новокузнецк, Россия

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Кузеванова Екатерина Андреевна** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ОКОД

**Жукова Людмила Григорьевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, зам. дир. по онкологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0003-4848-6938

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

**Польшина Наталья Ивановна** – врач-онколог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». ORCID: 0000-0001-5417-0425

**Пеганова Екатерина Вячеславовна** – врач-онколог ГБУЗ ЯОКОБ

**Шикина Валентина Евгеньевна** – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии, врач ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»

**Соболев Максим Михайлович** – врач-химиотерапевт ГБУЗ «ГКОБ №1»

**Миронов Олег Вячеславович** – врач-онколог, зав. химиотерапевтическим отд-нием ГБУЗ ТООКД

**Вашенко Вера Александровна** – врач-онколог ОГБУЗ КОО

**Ершова Мария Максимовна** – врач-онколог ГАУЗ СО СООД.

**Межуева Агния Олеговна** – зав. онкологическим отд-нием №7, врач-онколог ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка»

**Орлова Светлана Александровна** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог АУ РКОД

**Танцырев Денис Анатольевич** – зав. дневным стационаром КГБУЗ АКОД

**Таскина Дарья Константиновна** – врач-онколог ГАУЗ ЧОКЦО и ЯМ

**Тетерич Антонина Анатольевна** – зав. отд-нием дневного стационара химиотерапии №1 ОГБУЗ БООД

**Карабина Елена Владимировна** – зав. отд-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ТОКОД

**Ekaterina A. Kuzevanova** – Department Head, Regional Clinical Oncological Dispensary

**Liudmila G. Zhukova** – D. Sci. (Med.), Corr. Memb. RAS, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0003-4848-6938

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

**Natalya I. Polshina** – Oncologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. ORCID: 0000-0001-5417-0425

**Ekaterina V. Peganova** – Oncologist, Yaroslavl Clinical Oncology Hospital

**Valentina E. Shikina** – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

**Maksim M. Sobolev** – Chemotherapist, Moscow City Oncological Hospital No. 1

**Oleg V. Mironov** – Oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

**Vera A. Vaschenko** – Oncologist, Kostroma Oncological Dispensary

**Mariya M. Ershova** – Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

**Agniya O. Mezhueva** – Department Head, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"

**Svetlana A. Orlova** – Department Head, Republican Clinical Oncological Dispensary

**Denis A. Tantsyrev** – Head of the Day Hospital, Altai Regional Oncological Dispensary

**Darya K. Taskina** – Oncologist, Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine

**Antonina A. Teterich** – Department Head, Belgorod Regional Oncological Dispensary

**Elena V. Karabina** – Department Head, Tula Regional Clinical Oncological Dispensary

**Аннотация**

**Обоснование.** До внедрения новых лекарственных препаратов из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа для лечения неоперабельной и/или метастатической меланомы (НММ) результаты при использовании химиотерапии, как правило, были отрицательными. Медиана (Ме) общей выживаемости (ОВ) при НММ составляла не более 6–9 мес, а Ме выживаемости без прогрессирования (ВБП) – порядка 2 мес. Внедрение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и таргетной терапии кардинально изменило прогноз жизни пациентов с НММ. Разработка, исследование и регистрация нового оригинального ингибитора PD-1 – пролголимаба – в России в 2020 г. побудили профессиональное сообщество провести проспективное наблюдательное исследование на территории Российской Федерации, чтобы оценить эффективность и безопасность его применения в реальной практике.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность терапии пролголимабом у больных с НММ в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** С октября 2020 по октябрь 2022 г. исследовали 700 пациентов с НММ, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Основными критериями включения являлись: морфологически подтвержденный диагноз меланомы; метастатическая и/или неоперабельная форма; проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований; наличие подписанной пациентом формы информированного согласия. Основным критерием оценки эффективности терапии считалась частота объективных ответов в общей популяции и в популяции пациентов Intention-to-treat и Per Protocol, а критерием безопасности – частота развития нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени. Дополнительно оценивали показатели ВБП и ОВ. Статистический анализ проводили в пакете программ SPSS 25.0.

**Результаты.** Частота объективного ответа для популяции Per Protocol (с доступной рентгенологической оценкой) составила 42% (n=235/559). Прогрессирование болезни зарегистрировано у 26,7% (n=149) пациентов, стабилизация – у 31,3% (n=175), контроль над заболеванием – у 73,3% больных с НММ вне зависимости от линии терапии. При Ме наблюдения 12 мес (0–36) ВБП для всех пациентов вне зависимости от линии терапии составила 8 мес (95% доверительный интервал – ДИ 6,537–9,463), 6-месячная ВБП – 55%, 12-месячная ВБП – 41%. Ме ОВ для всех включенных пациентов составила 32 мес, 6-месячная ОВ – 82%, 12-месячная ОВ – 69%. В зависимости от линии терапии Ме ОВ составляла: 1-я линия – не достигнута, 2-я линия – 30 мес (95% ДИ 16,007–43,993), 3-я линия и последующие – 22 мес (95% ДИ 14,264–29,736); p=0,736. Согласно общим терминологическим критериям для НЯ STCAE 5.0, всего зарегистрировано 136/693 (19,6%) НЯ различной степени, в частности: 1–2-й – 105/693 (15,2%), 3–4-й – 25/693 (3,6%), без указания степени – 5/693 (0,7%), а также один случай летального исхода (0,1%) от тромбоземболии в сосудистом центре с сомнительной (по оценке врача-исследователя) связью с пролголимабом.

**Заключение.** Полученные результаты при Ме наблюдения 12 мес подтверждают высокую эффективность и удовлетворительную переносимость лечения пролголимабом у пациентов с НММ в реальной практике вне зависимости от линии терапии и других характеристик.

**Ключевые слова:** метастатическая меланома, пролголимаб, анти-PD-1, проспективное наблюдательное исследование, BRAF, FORA, меланома кожи

**Для цитирования:** Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., Дергунов А.С., Гольдшмидт П.Р., Сайдуллаева А.Ф., Богачева Д.В., Яворская М.А., Азанов А.З., Феденко А.А., Болотина Л.В., Дешкина Т.И., Бабина К.Г., Кузванова Е.А., Жукова Л.Г., Феоктистова П.С., Польшина Н.И., Пеганова Е.В., Шикина В.Е., Соболев М.М., Миронов О.В., Ващенко В.А., Ершова М.М., Межуева А.О., Орлова С.А., Танцырев Д.А., Таскина Д.К., Тетерич А.А., Карабина Е.В., Косталанова Ю.В., Богачева М.В., Жукова Н.В., Орлова Р.В., Зинькевич М.В., Казьмин А.И., Волконский М.В., Воронкова Л.М., Карпова А.С., Малейко М.Л., Горшенина М.Н., Крючкова Е.И., Моисеенко Ф.В., Мурзина Ю.И., Мусин Ш.И., Оглоблин А.Н., Перминова М.С., Думбрава Р.А., Емельянов С.А., Проценко С.А., Султанбаев А.В., Тарасова А.В., Шахнович Е.Б., Демченкова М.В., Лозовская Ю.А., Мусаева Х.С., Павлова Е.М., Скотников Р.А., Чернова В.В., Чичканова А.С., Ахматова А.М., Зафировна М.А., Мищенко А.А., Овсиенко Е.Н., Петрухненко В.А., Сюскокайлова О.А., Тюгина Я.А., Шумилкина Е.А., Строяковский Д.Л., Юрченков А.Н., Балдин П.Л., Белова А.С., Дидук О.В., Коновалова Е.А., Лебедева Л.Н., Ли Я.А., Маштапа В.В., Мироненкова Я.А., Наровенкова К.В., Павликова О.А., Парсаданова Э.Л., Пимонова И.С., Ружникова А.А., Сивунова И.Д., Соловьева Е.П., Соснин М.И., Темирсултанова Т.Х., Тюлеглова М.Ж., Ходкевич А.В., Шакурова Н.Р., Эфендиева С.Н., Авагимян К.Л., Анохина Е.П., Антошкина М.И., Борзняница С.М., Джентемиров С.К., Дмитроченко М.В., Железняк А.В., Комоза Ю.В., Копанев А.С., Корниенко Т.И., Красильникова М.А., Лухманова Д.А., Мазур Н.С., Маркина П.М., Митапов Ж.С., Осодоева С.Н., Прокопенко И.А., Радюкова И.М., Рамазанова М.С., Сафарова А.Р., Сафронова М.А., Хабриева Х.М., Цыганкова Н.С., Чермакова К.В., Чиркова Т.А., Самойленко И.В., Назарова В.В., Ахметьянова А.Е., Демидов Л.В. Финальные данные по эффективности исследования FORA «FORteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической практике в России. Современная Онкология. 2024;26(1):20–34. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202617

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Косталанова Юлия Владимировна** – канд. мед. наук, зав. химиотерапевтическим отд-нием №2 ГБУЗ СОКОД

**Yuliya V. Kostalanova** – Cand. Sci. (Med.), Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

**Богачева Марина Владимировна** – врач-онколог БУЗ ВО «ВОКБ №2»

**Marina V. Bogacheva** – Oncologist, Vologda Regional Clinical Hospital No. 2

**Жукова Наталья Владимировна** – канд. мед. наук, доц. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. химиотерапевтическим отд-нием №13 СПб ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0002-0619-2205

**Natalia V. Zhukova** – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg State University, City Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0002-0619-2205

**Орлова Рашида Вахидовна** – д-р мед. наук, проф., врач-онколог высшей категории, гл. специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ ГКОД. ORCID: 0000-0003-4447-9458

**Rashida V. Orlova** – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-4447-9458

**Зинькевич Максим Вячеславович** – канд. мед. наук, зав. поликлиническим отд-нием ГБУЗ ЛОКОД

**Maksim V. Zinkevich** – Cand. Sci. (Med.), Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary

**Казьмин Александр Иванович** – канд. мед. наук, зав. онкологическим отд-нием № 2 БУЗ ВО ВОКОД

**Aleksandr I. Kazmin** – Cand. Sci. (Med.), Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary

**Волконский Михаил Викторович** – зав. дневным стационаром ГБУЗ «МГОБ № 62». ORCID: 0000-0003-4060-5015

**Mikhail V. Volkonskiy** – Head of the Day Hospital, Moscow City Oncological Hospital No. 62. ORCID: 0000-0003-4060-5015

**Воронкова Лия Михайловна** – зав. отд-нием химиотерапии, врач-онколог ГБУЗ РОД

**Liya M. Voronkova** – Department Head, Republican Oncological Dispensary

**Карпова Анастасия Сергеевна** – врач-онколог ГУЗ ЗКОД

**Anastasiya S. Karpova** – Oncologist, Trans-Baikal Regional Oncological Dispensary

**Малейко Михаил Леонидович** – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУ РО «ОД г. Шахты»

**Mikhail L. Maleyko** – Cand. Sci. (Med.), Shakhty Oncological Dispensary

# Final data on the efficacy of the FORA study (FORteca Real practice Assessment): a multicenter prospective observational study on the real-world efficacy of prolgolimab in patients with metastatic melanoma in Russia

Kristina V. Orlova<sup>✉1</sup>, Mikhail Fedyanin<sup>1-3</sup>, Konstantin E. Simanenkov<sup>4</sup>, Aleksandr S. Dergunov<sup>5</sup>, Petr R. Goldshmidt<sup>6</sup>, Aleksandra F. Saydullaeva<sup>5</sup>, Darya V. Bogacheva<sup>7</sup>, Marina A. Yavorskaya<sup>8</sup>, Artur Z. Azanov<sup>9</sup>, Alexander A. Fedenko<sup>10</sup>, Larisa V. Bolotina<sup>10</sup>, Tatyana I. Deshkina<sup>10</sup>, Kseniya G. Babina<sup>11</sup>, Ekaterina A. Kuzevanova<sup>12</sup>, Liudmila G. Zhukova<sup>13</sup>, Polina S. Feoktistova<sup>13</sup>, Natalya I. Polshina<sup>13</sup>, Ekaterina V. Peganova<sup>14</sup>, Valentina E. Shikina<sup>15</sup>, Maksim M. Sobolev<sup>16</sup>, Oleg V. Mironov<sup>17</sup>, Vera A. Vaschenko<sup>18</sup>, Mariya M. Ershova<sup>19</sup>, Agniya O. Mezhueva<sup>2</sup>, Svetlana A. Orlova<sup>20</sup>, Denis A. Tantsyrev<sup>21</sup>, Darya K. Taskina<sup>22</sup>, Antonina A. Teterich<sup>23</sup>, Elena V. Karabina<sup>24</sup>, Yuliya V. Kostalanova<sup>25</sup>, Marina V. Bogacheva<sup>26</sup>, Natalia V. Zhukova<sup>27,28</sup>, Rashida V. Orlova<sup>28</sup>, Maksim V. Zinkevich<sup>29</sup>, Aleksandr I. Kazmin<sup>7</sup>, Mikhail V. Volkonskiy<sup>30</sup>, Liya M. Voronkova<sup>31</sup>, Anastasiya S. Karpova<sup>32</sup>, Mikhail L. Maleyko<sup>33</sup>, Mariya N. Gorshenina<sup>34</sup>, Elena I. Kryuchkova<sup>35</sup>, Fedor V. Moiseenko<sup>36</sup>, Yuliya I. Murzina<sup>37</sup>, Shamil I. Musin<sup>38</sup>, Andrey N. Ogloblin<sup>39</sup>, Mariya S. Perminova<sup>9</sup>, Regina A. Dumbrava<sup>40</sup>, Sergey A. Emelyanov<sup>41</sup>, Svetlana A. Protsenko<sup>42</sup>, Alexander V. Sultanbaev<sup>38</sup>, Anna V. Tarasova<sup>25</sup>, Elena B. Shakhnovich<sup>43</sup>, Marina V. Demchenkova<sup>44</sup>, Yuliya A. Lozovskaya<sup>45</sup>, Khedi S. Musaeva<sup>46</sup>, Elena M. Pavlova<sup>47</sup>, Roman A. Skotnikov<sup>24</sup>, Vera V. Chernova<sup>48</sup>, Angelina S. Chichkanova<sup>49</sup>, Adina M. Akhmatova<sup>50</sup>, Marina A. Zafirova<sup>19</sup>, Andrey A. Mischenko<sup>40</sup>, Elena N. Ovsienko<sup>41</sup>, Viktoriya A. Petrukhnenko<sup>51</sup>, Oksana A. Syusyukaylova<sup>52</sup>, Yana A. Tyugina<sup>53</sup>, Elena A. Shumilkina<sup>20</sup>, Daniil L. Stroyakovskiy<sup>30</sup>, Aleksandr N. Yurchenkov<sup>30</sup>, Pavel L. Baldin<sup>54</sup>, Anastasiya S. Belova<sup>55</sup>, Olga V. Diduk<sup>56</sup>, Elena A. Konovalova<sup>57</sup>, Lyudmila N. Lebedeva<sup>58</sup>, Yaroslav A. Li<sup>59</sup>, Viktoriya V. Mashtapa<sup>45</sup>, Yana A. Mironenkova<sup>47</sup>, Kristina V. Narovenkova<sup>60</sup>, Olga A. Pavlikova<sup>34</sup>, Elvira L. Parsadanova<sup>61</sup>, Irina S. Pimonova<sup>62</sup>, Anna A. Ruzhnikova<sup>58</sup>, Irina D. Sivunova<sup>63</sup>, Ekaterina P. Soloveva<sup>58</sup>, Maksim I. Sosnin<sup>64</sup>, Toita Kh. Temirsultanova<sup>46</sup>, Makhabbat Zh. Tyulegenova<sup>65</sup>, Aleksandra V. Khodkevich<sup>60</sup>, Nadezhda R. Shakurova<sup>66</sup>, Sureya N. Efendieva<sup>67</sup>, Karine L. Avagimyan<sup>45</sup>, Ekaterina P. Anokhina<sup>68</sup>, Mariya I. Antoshkina<sup>69</sup>, Stanislav M. Borzhanitsa<sup>9</sup>, Samir K. Dzhenemirov<sup>70</sup>, Marina V. Dmitrochenko<sup>35</sup>, Alla V. Zheleznyak<sup>49</sup>, Yuliya V. Komoza<sup>60</sup>, Aleksandr S. Kopanev<sup>71</sup>, Tatyana I. Kornienko<sup>17</sup>, Margarita A. Krasilnikova<sup>9</sup>, Darya A. Lukhmanova<sup>68</sup>, Natalya S. Mazur<sup>19</sup>, Polina M. Markina<sup>49</sup>, Zhargal S. Mitapov<sup>72</sup>, Svetlana N. Osodoeva<sup>72</sup>, Irina A. Prokopenko<sup>45</sup>, Irina M. Radyukova<sup>73</sup>, Madina S. Ramazanova<sup>71</sup>, Alfiya R. Safarova<sup>74</sup>, Mariya A. Safronova<sup>35</sup>, Khalimat M. Khabrieva<sup>75</sup>, Natalya S. Tsygankova<sup>35</sup>, Kseniya V. Chermakova<sup>45</sup>, Tatyana A. Chirkova<sup>76</sup>, Igor V. Samoilenko<sup>1</sup>, Valeria V. Nazarova<sup>1</sup>, Angelina E. Akhmetyanova<sup>1</sup>, Lev V. Demidov<sup>1</sup>

## Информация об авторах / Information about the authors

**Горшенина Мария Николаевна** – зав. отд.-нием дневного стационара при поликлинике, врач-онколог ГБУ РМЭ РОД

**Крючкова Елена Ивановна** – зав. химиотерапевтическим отд.-нием ОГБУЗ СООКД

**Моисеенко Федор Владимирович** – д-р мед. наук, зав. онкологическим химиотерапевтическим (противоопухолевой лекарственной терапии) отд.-нием №1 ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о). ORCID: 0000-0003-2544-9042

**Мурзина Юлия Ивановна** – врач-химиотерапевт отд.-ния химиотерапии ОГБУЗ ОД

**Мусин Шамиль Исмагилович** – зав. отд.-нием, врач-онколог ГАУЗ РКОД

**Оглоблин Андрей Николаевич** – зав. химиотерапевтическим отд.-нием БУЗ ОО ООД

**Перминова Мария Сергеевна** – врач-онколог ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

**Думбрава Регина Анатольевна** – врач-химиотерапевт ГБУЗ ПКОД

**Емельянов Сергей Анатольевич** – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии № 1 БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко»

**Проценко Светлана Анатольевна** – зав. отд.-нием химиотерапии и инновационных технологий, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

**Султанбаев Александр Валерьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ, зав. отд. противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД. ORCID: 0000-0003-0996-5995

**Тарасова Анна Владимировна** – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №1 ГБУЗ СОКОД

**Шахнович Елена Борисовна** – врач-химиотерапевт ГБУЗ МО «Королевская городская больница»

**Демченкова Марина Викторовна** – врач-онколог ГБУЗ ИООД

**Лозовская Юлия Александровна** – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Mariya N. Gorshenina** – Department Head, Republican Oncological Dispensary

**Elena I. Kryuchkova** – Department Head, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

**Fedor V. Moiseenko** – D. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology). ORCID: 0000-0003-2544-9042

**Yuliya I. Murzina** – Chemotherapist, Oncological Dispensary

**Shamil I. Musin** – Department Head, Republican Clinical Oncology Center

**Andrey N. Ogloblin** – Department Head, Oryol Oncological Dispensary

**Mariya S. Perminova** – Oncologist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

**Regina A. Dumbrava** – Chemotherapist, Primorsky Regional Oncological Dispensary

**Sergey A. Emelyanov** – Department Head, Primushko Republican Clinical Oncological Dispensary

**Svetlana A. Protsenko** – Department Head, Petrov National Medical Research Center of Oncology

**Alexander V. Sultanbaev** – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University, Department Head, Republican Clinical Oncology Dispensary. ORCID: 0000-0003-0996-5995

**Anna V. Tarasova** – Department Head, Samara Regional Clinical Oncology Dispensary

**Elena B. Shakhnovich** – Chemotherapist, Korolyov City Hospital

**Marina V. Demchenkova** – Oncologist, Irkutsk Regional Oncological Dispensary.

**Yuliya A. Lozovskaya** – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

- <sup>1</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;  
<sup>2</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Kommunarka”, Moscow, Russia;  
<sup>3</sup>Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia;  
<sup>4</sup>Lipetsk Regional Oncological Dispensary, Lipetsk, Russia;  
<sup>5</sup>Tver Regional Clinical Oncological Dispensary, Tver, Russia;  
<sup>6</sup>Oncological Dispensary, Rostov-on-Don, Russia;  
<sup>7</sup>Voronezh Regional Clinical Oncology Dispensary, Voronezh, Russia;  
<sup>8</sup>Oncological Dispensary No. 2, Sochi, Russia;  
<sup>9</sup>Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Kemerovo, Russia;  
<sup>10</sup>Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Moscow, Russia;  
<sup>11</sup>Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary, Volgograd, Russia;  
<sup>12</sup>Regional Clinical Oncological Dispensary, Saratov, Russia;  
<sup>13</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;  
<sup>14</sup>Clinical Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia;  
<sup>15</sup>Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;  
<sup>16</sup>Moscow City Oncological Hospital No. 1 of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia;  
<sup>17</sup>Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary, Tambov, Russia;  
<sup>18</sup>Kostroma Oncological Dispensary, Kostroma, Russia;  
<sup>19</sup>Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Ekaterinburg, Russia;  
<sup>20</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Cheboksary, Russia;  
<sup>21</sup>Altai Regional Oncological Dispensary, Barnaul, Russia;  
<sup>22</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia;  
<sup>23</sup>Belgorod Regional Oncological Dispensary, Belgorod, Russia;  
<sup>24</sup>Tula Regional Clinical Oncological Dispensary, Tula, Russia;  
<sup>25</sup>Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russia;  
<sup>26</sup>Vologda Regional Clinical Hospital No. 2, Vologda, Russia;  
<sup>27</sup>Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;  
<sup>28</sup>City Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;  
<sup>29</sup>Leningrad Regional Clinical Oncology Dispensary, Saint Petersburg, Russia;  
<sup>30</sup>Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russia;  
<sup>31</sup>Republican Oncological Dispensary, Vladikavkaz, Russia;  
<sup>32</sup>Trans-Baikal Regional Oncological Dispensary, Chita, Russia;  
<sup>33</sup>Oncological Dispensary, Shakhty, Russia;  
<sup>34</sup>Republican Oncological Dispensary, Yoshkar-Ola, Russia;

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Мусаева Хеди Салмановна** – зав. химиотерапевтическим отд-нием №1 Центра онкологии «АйМед»

**Павлова Елена Михайловна** – зав. дневным стационаром отд-ния противоопухолевой лекарственной терапии, врач-онколог БУЗ ВО ВООД

**Скотников Роман Александрович** – врач-онколог ГУЗ ТОКОД

**Чернова Вера Васильевна** – врач-онколог ГБУ РО ОКОД

**Чичканова Ангелина Семеновна** – зав. дневным стационаром химиотерапии стационара №1 ГБУЗ НО НОКОД

**Ахматова Адина Муссаевна** – врач-онколог ГБУЗ ОД

**Зафировва Марина Ахилесовна** – рук. химиотерапевтической службы ГАУЗ СО СООД

**Мищенко Андрей Андреевич** – зав. дневным стационаром ГБУЗ ПКОД

**Овсиенко Елена Николаевна** – зав. отд-нием химиотерапии БУЗ УР «РКОД им. С.Г. Примушко»

**Петрухненко Виктория Александровна** – зав. химиотерапевтическим отд-нием КГБУЗ ОД

**Сюсюкайлова Оксана Анатольевна** – зав. отд-нием дневного стационара ГБУЗ РА «АРКОД им. М.Х. Ашхамфа»

**Тюгина Яна Александровна** – врач-онколог, химиотерапевт, зав. дневным отд-нием химиотерапии ОБУЗ ИвООД

**Шумилкина Елена Александровна** – врач-онколог АУ РКОД

**Строяковский Даниил Львович** – канд. мед. наук, зав. отд-нием химиотерапии ГБУЗ «МГОб №62». ORCID: 0000-0003-1973-1092

**Юрченков Александр Николаевич** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния химиотерапии ГБУЗ «МГОб №62»

**Khedi S. Musaeva** – Department Head, Oncology Center “AiMed”

**Elena M. Pavlova** – Head of the Day Hospital, Vologda Regional Oncological Dispensary

**Roman A. Skotnikov** – Oncologist, Tula Regional Clinical Oncological Dispensary

**Vera V. Chernova** – Oncologist, Ryazan Regional Clinical Oncological Dispensary

**Angelina S. Chichkanova** – Head of the Day Hospital, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center

**Adina M. Akhmatova** – Oncologist, Oncological Dispensary

**Marina A. Zafirova** – Head of Chemotherapy Service, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

**Andrey A. Mischenko** – Head of the Day Hospital, Primorsky Regional Oncological Dispensary

**Elena N. Ovsienko** – Department Head, Primushko Republican Clinical Oncological Dispensary

**Viktoriya A. Petrukhnenko** – Department Head, Oncological Dispensary

**Oksana A. Syusyukaylova** – Department Head, Ashkhamaf Adyge Republican Clinical Oncology Center

**Yana A. Tyugina** – Oncologist, Ivanovo Regional Oncological Dispensary

**Elena A. Shumilkina** – Oncologist, Republican Clinical Oncological Dispensary

**Daniil L. Stroyakovskiy** – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No. 62. ORCID: 0000-0003-1973-1092

**Aleksandr N. Yurchenkov** – Cand. Sci. (Med.), Moscow City Oncological Hospital No. 62

- <sup>35</sup>Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary, Smolensk, Russia;
- <sup>36</sup>Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncology), Saint Petersburg, Russia;
- <sup>37</sup>Oncological Dispensary, Birobidzhan, Russia;
- <sup>38</sup>Republican Clinical Oncology Center, Ufa, Russia;
- <sup>39</sup>Oryol Oncological Dispensary, Oryol, Russia;
- <sup>40</sup>Primorsky Regional Oncological Dispensary, Vladivostok, Russia;
- <sup>41</sup>Primushko Republican Clinical Oncological Dispensary, Izhevsk, Russia;
- <sup>42</sup>Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;
- <sup>43</sup>Korolyov City Hospital, Korolyov, Russia;
- <sup>44</sup>Irkutsk Regional Oncological Dispensary, Irkutsk, Russia;
- <sup>45</sup>Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center, Kursk, Russia;
- <sup>46</sup>Oncology Center "AiMed", Grozny, Russia;
- <sup>47</sup>Vologda Regional Oncological Dispensary, Vologda, Russia;
- <sup>48</sup>Regional Clinical Oncological Dispensary, Ryazan, Russia;
- <sup>49</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia;
- <sup>50</sup>Oncological Dispensary, Nalchik, Russia;
- <sup>51</sup>Oncological Dispensary, Komsomolsk-on-Amur, Russia;
- <sup>52</sup>Ashkhamaf Adyghe Republican Clinical Oncology Center, Maykop, Russia;
- <sup>53</sup>Ivanovo Regional Oncological Dispensary, Ivanovo, Russia;
- <sup>54</sup>Naberezhnye Chelny Oncological Dispensary – branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary, Naberezhnye Chelny, Russia;
- <sup>55</sup>Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Veliky Novgorod, Russia;
- <sup>56</sup>Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Krasnoyarsk, Russia;
- <sup>57</sup>Murmansk Regional Oncological Dispensary, Murmansk, Russia;
- <sup>58</sup>Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary, Arkhangelsk, Russia;
- <sup>59</sup>Clinic Lyadov, Khimki, Russia;
- <sup>60</sup>Bryansk Regional Oncological Dispensary, Bryansk, Russia;
- <sup>61</sup>Sakhalin Regional Oncological Dispensary, Sakhalin, Russia;
- <sup>62</sup>Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russia;
- <sup>63</sup>Kamchatka Regional Oncology Center, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia;
- <sup>64</sup>Krasnogorsk City Hospital No. 1, Krasnogorsk, Russia;
- <sup>65</sup>Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary, Orenburg, Russia;
- <sup>66</sup>Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia;
- <sup>67</sup>Republican Cancer Center, Makhachkala, Russia;
- <sup>68</sup>Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, Russia;
- <sup>69</sup>Republican Oncological Dispensary, Saransk, Russia;
- <sup>70</sup>Stavropol Regional Clinical Oncology Center, Stavropol, Russia;
- <sup>71</sup>Center of Oncology and Medical Radiology, Kirov, Russia;
- <sup>72</sup>Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary, Ulan-Ude, Russia;
- <sup>73</sup>Clinical Oncological Dispensary, Omsk, Russia;
- <sup>74</sup>Almetyevsk branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary, Almetyevsk, Russia;
- <sup>75</sup>Republican Oncological Dispensary, Nazran, Russia;
- <sup>76</sup>Rappoport Novokuznetsk branch of the Kuzbass Clinical Oncological Dispensary, Novokuznetsk, Russia

#### Информация об авторах / Information about the authors

**Балдин Павел Леонидович** – врач-химиотерапевт Набережночелнинского онкологического диспансера – филиала ГБУЗ РКОД

**Белова Анастасия Сергеевна** – врач-онколог ГОБУЗ НОКОД

**Дидук Ольга Викторовна** – врач-онколог КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского»

**Коновалова Елена Александровна** – зав. отд-нием дневного стационара ГОБУЗ МООД

**Лебедева Людмила Николаевна** – врач-онколог ГБУ АО АКОД

**Ли Ярослав Андреевич** – онколог, химиотерапевт, «Клиники Лядова»

**Маштапа Виктория Валерьевна** – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Мироненкова Яна Александровна** – врач-онколог БУЗ ВО ВООД

**Наровенкова Кристина Васильевна** – врач-онколог ГБУЗ БООД

**Павликова Ольга Аркадьевна** – врач-онколог ГБУ РМЭ РОД

**Парсаданова Эльвира Левоновна** – врач-химиотерапевт, зав. дневным отд-нием Центра амбулаторной онкологической помощи ГБУЗ СООД

**Пимонова Ирина Сергеевна** – врач-онколог МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»

**Ружникова Анна Алексеевна** – врач-онколог ГБУ АО АКОД

**Pavel L. Baldin** – Chemotherapist, Naberezhnye Chelny Oncological Dispensary – branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary

**Anastasiya S. Belova** – Oncologist, Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary

**Olga V. Diduk** – Oncologist, Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

**Elena A. Konovalova** – Department Head, Murmansk Regional Oncological Dispensary

**Ljudmila N. Lebedeva** – Oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

**Yaroslav A. Li** – Oncologist, Clinic Lyadov

**Viktoriya V. Mash tapa** – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

**Yana A. Mironenkova** – Oncologist, Vologda Regional Oncological Dispensary

**Kristina V. Narovenkova** – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

**Olga A. Pavlikova** – Oncologist, Republican Oncological Dispensary

**Elvira L. Parsadanova** – Chemotherapist, Sakhalin Regional Oncological Dispensary

**Irina S. Pimonova** – Oncologist, Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center

**Anna A. Ruzhnikova** – Oncologist, Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

**Abstract**

**Background.** Prior to the introduction of new agents — immune checkpoint inhibitors — for inoperable and/or metastatic melanoma (IMM), chemotherapy outcomes were generally poor. The median (Me) overall survival (OS) in IMM was no more than 6–9 months, and the Me of progression-free survival (PFS) was about 2 months. The introduction of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy changed the prognosis for the life of IMM patients dramatically. The development, studies, and approval of a new original PD-1 inhibitor, prolgolimab, in Russia in 2020 prompted the professional community to conduct a prospective observational study in the Russian Federation to assess its real-world efficacy and safety.

**Aim.** To evaluate the real-world efficacy and safety of prolgolimab in patients with IMM.

**Materials and methods.** From October 2020 to October 2022, 700 patients with IMM receiving prolgolimab in real clinical settings in oncological institutions of various levels in the Russian Federation were included in the study. The main inclusion criteria were: pathology-confirmed diagnosis of melanoma; metastatic and/or inoperable type; use of prolgolimab outside of clinical trials; and signed informed consent. Objective response rate in the general population and the Intention-to-treat and Per Protocol populations was considered the main criterion for evaluating the efficacy of therapy, and the safety criterion was the incidence of grade 3–4 adverse events (AEs). PFS and OS rates were also assessed. Statistical analysis was performed using the SPSS 25.0 software package.

**Results.** The objective response rate for the Per Protocol population (with radiographic assessment available) was 42% (n=235/559). Disease progression was reported in 26.7% (n=149) of patients, stabilization in 31.3% (n=175), and disease control in 73.3% of patients with IMM, regardless of the line of therapy. At the follow-up Me of 12 months (0–36), PFS for all patients regardless of the line of therapy was 8 months (95% confidence interval [CI] 6.537–9.463), 6-month PFS was 55%, and 12-month PFS was 41%. OS Me for all included patients was 32 months, 6-month OS was 82%, and 12-month OS was 69%. Depending on the line of therapy, the OS Me was: line 1 – not reached, line 2 – 30 months (95% CI 16.007–43.993), line 3 and subsequent – 22 months (95% CI 14.264–29.736);  $p=0.736$ . According to the CTCAE 5.0 general terminology criteria for AEs, a total of 136/693 (19.6%) AEs of varying degrees were reported, in particular: grade 1–2 – 105/693 (15.2%), grade 3–4 – 25/693 (3.6%), unknown grade – 5/693 (0.7%), as well as one fatal case (0.1%) due to thromboembolism in the vascular center with an unclear (according to the investigator's assessment) relation with prolgolimab.

**Conclusion.** The results obtained at 12 months of follow-up confirm the high efficacy and satisfactory tolerability of prolgolimab in patients with IMM in real-world practice, regardless of the line of therapy and other characteristics.

**Keywords:** metastatic melanoma, prolgolimab, anti-PD-1, prospective observational study, BRAF, FORA, skin melanoma

**For citation:** Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkov KE, Dergunov AS, Goldshmidt PR, Saydullaeva AF, Bogacheva DV, Yavorskaya MA, Azanov AZ, Fedenko AA, Bolotina LV, Doshkina TI, Babina KG, Kuzevanova EA, Zhukova LG, Feoktistova PS, Polshina NI, Peganova EV, Shikina VE, Sobolev MM, Mironov OV, Vaschenko VA, Ershova MM, Mezhuva AO, Orlova SA, Tantsyrev DA, Taskina DK, Teterich AA, Karabina EV, Kostalanova YuV, Bogacheva MV, Zhukova NV, Orlova RV, Zinkevich MV, Kazmin AI, Volkonskiy MV, Voronkova LM, Karpova AS, Maleyko ML, Gorshenina MN, Kryuchkova EI, Moiseenko FV, Murzina Yul, Musin SHI, Ogloblin AN, Perminova MS, Dumbrava RA, Emelyanov SA, Protsenko SA, Sultanbaev AV, Tarasova AV, Shakhnovich EB, Demchenkova MV, Lozovskaya YuA, Musaeva Khs, Pavlova EM, Skotnikov RA, Chernova VV, Chichkanova AS, Akhmatova AM, Zafirova MA, Mischenko AA, Ovsienko EN, Petrukhnenko VA, Syusyukaylova OA, Tyugina YaA, Shumilkina EA, Stroyakovskiy DL, Yurchenkov AN, Baldin PL, Belova AS, Diduk OV, Konovalova EA, Lebedeva LN, Li YaA, Mashtapa VV, Mironenkova YaA, Narovenkova KV, Pavlikova OA, Parsadanova EL, Pimonova IS, Ruzhnikova AA, Sivunova ID, Soloveva EP, Sosnin MI, Temirsultanova TKh, Tyulegenova MZh, Khodkevich AV, Shakurova NR, Efendieva SN, Avagimyan KL, Anokhina EP, Antoshkina MI, Borzyanitsa SM, Dzhentemirov SK, Dmitrochenko MV, Zheleznyak AV, Komoza YuV, Kopanev AS, Kornienko TI, Krasilnikova MA, Lukhmanova DA, Mazur NS, Markina PM, Mitapov ZS, Osodoeva SN, Prokopenko IA, Radyukova IM, Ramazanova MS, Safarova AR, Safronova MA, Khabrieva KhM, Tsygankova NS, Chermakova KV, Chirkova TA, Samoilenko IV, Nazarova VV, Akhmetyanova AE, Demidov LV. Final data on the efficacy of the FORA study (FORteca Real practice Assessment): a multicenter prospective observational study on the real-world efficacy of prolgolimab in patients with metastatic melanoma in Russia. *Journal of Modern Oncology*. 2024;26(1):20–34. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202617

**Информация об авторах / Information about the authors**

**Сивунова Ирина Догувна** – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии ГБУЗ ККОД

**Соловьева Екатерина Петровна** – канд. мед. наук, врач-онколог ГБУ АО АКОД

**Соснин Максим Игоревич** – врач-онколог ГБУЗ МО «КГБ №1»

**Темирсултанова Тоита Хасановна** – зав. химиотерапевтическим отд.-нием №2 Центра онкологии «АйМед»

**Тюленова Махаббат Жикписбаевна** – зав. дневным стационаром химиотерапии стационара №1 ГБУЗ ООКОД

**Ходкевич Александра Васильевна** – врач-онколог ГАУЗ БООД

**Шакурова Надежда Ревгатовна** – врач-онколог ОГАУЗ ТО ТООД

**Эфендиева Сурей Наджудлаховна** – зам. глав. врача по лечебной части, зав. круглосуточным химиотерапевтическим отд.-нием ГБУ РД РОД

**Авагимян Каринэ Левонновна** – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Анохина Екатерина Павловна** – врач-онколог ГУЗ ОКОД

**Антошкина Мария Ивановна** – врач-онколог ГБУЗ РМ РОД

**Борзяница Станислав Михайлович** – врач-химиотерапевт ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

**Джентемиров Самир Кайтарбиевич** – врач-химиотерапевт ГБУЗ СК СККОД

**Дмитrochenko Марина Владимировна** – врач-онколог ОГБУЗ СООКОД

**Irina D. Sivunova** – Department Head, Kamchatka Regional Oncology Center

**Ekaterina P. Soloveva** – Cand. Sci. (Med.), Arkhangelsk Clinical Oncology Dispensary

**Maksim I. Sosnin** – Oncologist, Krasnogorsk City Hospital No. 1

**Toita Kh. Temirsultanova** – Department Head, Oncology Center "AiMed"

**Makhabbat Zh. Tyulegenova** – Head of the Day Hospital, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary

**Aleksandra V. Khodkevich** – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

**Nadezhda R. Shakurova** – Oncologist, Tomsk Regional Oncological Dispensary

**Sureya N. Efendieva** – Deputy Chief Doctor, Republican Cancer Center

**Karine L. Avagimyan** – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

**Ekaterina P. Anokhina** – Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary

**Mariya I. Antoshkina** – Oncologist, Republican Oncological Dispensary

**Stanislav M. Borzyanitsa** – Chemotherapist, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

**Samir K. Dzhentemirov** – Chemotherapist, Stavropol Regional Clinical Oncology Center

**Marina V. Dmitrochenko** – Oncologist, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

## Введение

Основной пик достижений в области лекарственной терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы (НММ) кожи пришелся на 2010–2021 гг., когда мы получили данные о значимом увеличении общей продолжительности жизни пациентов при использовании современных лекарственных препаратов: таргетной терапии (ТТ) при мутации в гене *BRAF* и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) вне зависимости от молекулярно-генетических изменений [1–6]. До 2010 г. НММ считалась неизлечимым заболеванием с медианой общей выживаемости (ОВ), составляющей не более 6–10 мес, и 5-летней ОВ, не превышающей 10% [7–9]. В 2010–2011 гг. опубликованы первые данные клинических исследований, демонстрирующих увеличение ОВ при использовании ИКТИ (ипилимуаб) [1] и ТТ при наличии мутации в гене *BRAF* (вемурафениб) [2]. В дальнейшем показана эффективность монотерапии анти-PD-1 и комбинированной ТТ (*BRAF*/МЕК-ингибиторы) [3, 5, 6], что изменило парадигму лечения и привело к еще большему увеличению выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ, а 5-летняя ОВ для комбинированной ТТ (дабрафениб + траметиниб) составила 34% [5]. В 2022 г. вышло очередное обновление результатов исследования с ИКТИ – CheckMate 067: 7,5-летняя ОВ в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ИКТИ (ипилимуаб + ниволумаб), составила 48% (95% доверительный интервал – ДИ 42–53), в группе монотерапии ИКТИ (ниволумаб) – 42% (95% ДИ 36–47) [10]. Исследование RELATIVITY-047 привело к регистрации новой комбинации ИКТИ – релатлимаб + ниволумаб – на основании результатов, представленных в 2022 г., где медиана ВБП составила 10,2 мес в группе комбинированной терапии по сравнению с 4,63 мес в группе монотерапии анти-PD-1 (ниволумаб), отношение рисков (ОР) 0,75 (95% ДИ 0,62–0,92), расчетная 12-месячная ВБП – 47,7%, тогда как в группе монотерапии анти-PD-1 (ниволумаб) – 36% [11]. В 2023 г. опубликовано обновление результатов. Медиана ОВ не достигнута – НД (95% ДИ 34,2–НД) в группе релатлимаб + ниволумаб по сравнению с 34,1 мес (95% ДИ 25,2–НД) в группе ниволумаба (ОР=0,80; 95% ДИ 0,64–1,01;  $p=0,059$ ) [заранее заданное значение статистической значимости;  $p\leq 0,043$ ]. По данным независимого комитета по оценке частота объективного ответа (ЧОО) составила 43,1% (95% ДИ 37,9–48,4) по сравнению с 32,6% (95% ДИ 27,8–37,7) соответственно [12]. Результаты регистрационных исследований легли в основу клинических рекомендаций (КР) разных стран: Англия, 2022 г., NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) [13]; США, 2023 г., ASCO (American Society of Clinical Oncology) [14]; Европейский Союз, 2020 г.,

Вариант адьювантной терапии	Выбор 1-й линии терапии: прогрессирование на фоне терапии или менее чем через 6 мес после окончания		Выбор 1-й линии терапии: прогрессирование на фоне терапии или более чем через 6 мес после окончания	
	С мутацией в гене <i>BRAF</i>	Без мутации в гене <i>BRAF</i>	С мутацией в гене <i>BRAF</i>	Без мутации в гене <i>BRAF</i>
Анти-PD-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>BRAF</i>/МЕК-ингибиторы</li> <li>• Ипилимуаб + ниволумаб</li> <li>• Ипилимуаб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ипилимуаб + ниволумаб</li> <li>• Ипилимуаб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>BRAF</i>/МЕК-ингибиторы</li> <li>• Ипилимуаб + ниволумаб</li> <li>• Анти-PD-1</li> <li>• Ипилимуаб</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ипилимуаб + ниволумаб</li> <li>• Анти-PD-1</li> <li>• Ипилимуаб</li> </ul>
<i>BRAF</i> /МЕК-ингибиторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Анти-PD-1</li> <li>• Ипилимуаб + ниволумаб</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ипилимуаб + ниволумаб</li> <li>• Анти-PD-1</li> <li>• <i>BRAF</i>/МЕК-ингибиторы</li> <li>• Ипилимуаб</li> </ul>	

ESMO (European Society for Medical Oncology) [15], Российская Федерация, 2023 г. (одобренные научно-практическим советом Минздрава России) [16].

КР различных стран по лечению пациентов с НММ в качестве 1-й линии терапии вне зависимости от мутации в гене *BRAF* предлагают рассматривать назначение комбинированной иммунотерапии [12–17]. Отличием является лишь то, что КР ASCO [14] в качестве варианта комбинированной терапии рекомендуют рассматривать комбинацию ипилимуаб + ниволумаб или релатлимаб + ниволумаб либо монотерапию анти-PD-1, в то время как в КР NICE [13] и ESMO [15] комбинация релатлимаб + ниволумаб не включена. Это связано с тем, что одобрение данной комбинации для использования в Англии и Уэльсе произошло лишь в 2024 г. [18], а КР обновлены в 2022 г. В странах Европейского Союза ее одобрили в 2022 г., а КР обновлены в 2020 г. Еще одним отличием КР NICE является наличие в качестве варианта комбинированной ТТ 2 комбинаций – дабрафениб + траметиниб и энкорафениб + биниметиниб. Комбинированную ТТ NICE рекомендуют использовать:

- 1) если есть противопоказания к назначению иммунотерапии ИКТИ (комбинированной или монотерапии PD-1);
- 2) при прогнозе отсутствия времени для реализации эффекта иммунотерапии (большая опухолевая нагрузка или скорость прогрессирования).

Важным отличием КР ESMO от других рекомендаций является наличие информации о выборе 1-й линии лекарственной терапии в зависимости от варианта современной адьювантной

## Информация об авторах / Information about the authors

**Железняк Алла Викторовна** – врач-химиотерапевт ГБУЗ НО НОКОД

**Комоза Юлия Валерьевна** – врач-онколог химиотерапевтического отделения ГАУЗ БООД

**Копанев Александр Сергеевич** – врач-онколог КОГКБУЗ ЦОМР

**Корниенко Татьяна Ивановна** – врач-онколог ГБУЗ ТООКД

**Красильникова Маргарита Андреевна** – зав. дневным стационаром ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

**Лухманова Дарья Александровна** – врач-онколог ГУЗ ОКОД

**Мазур Наталья Сергеевна** – врач-онколог ГАУЗ СО СООД

**Маркина Полина Михайловна** – врач-онколог ГБУЗ НО НОКОД

**Митапов Жаргал Сергеевич** – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии № 1 ГБУЗ БРКОД

**Осодоева Светлана Николаевна** – зав. отд.-нием противоопухолевой лекарственной терапии № 2 ГБУЗ БРКОД

**Прокопенко Ирина Александровна** – зав. химиотерапевтическим отд.-нием № 1 ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Радюкова Ирина Михайловна** – зав. отд.-нием химиотерапии БУЗ ОО КОД

**Рамазанова Мадина Султановна** – зав. отд.-нием химиотерапии КОГКБУЗ ЦОМР

**Сафарова Альфия Риядовна** – врач-химиотерапевт Альметьевского филиала ГАУЗ РКОД

**Alla V. Zheleznyak** – Chemotherapist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center

**Yuliya V. Komoza** – Oncologist, Bryansk Regional Oncological Dispensary

**Aleksandr S. Kopanov** – Oncologist, Center of Oncology and Medical Radiology

**Tatyana I. Kornienko** – Oncologist, Tambov Regional Oncological Clinical Dispensary

**Margarita A. Krasilnikova** – Head of the Day Hospital, Rappoport Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

**Darya A. Lukhmanova** – Oncologist, Regional Clinical Oncology Dispensary

**Natalya S. Mazur** – Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary

**Polina M. Markina** – Oncologist, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center

**Zhargal S. Mitapov** – Department Head, Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary

**Svetlana N. Osodoeva** – Department Head, Buryat Republican Clinical Oncological Dispensary

**Irina A. Prokopenko** – Department Head, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

**Irina M. Radyukova** – Department Head, Omsk Clinical Oncological Dispensary

**Madina S. Ramazanova** – Department Head, Kirov Center of Oncology and Medical Radiology

**Alfiya R. Safarova** – Chemotherapist, Almet'yevsk branch of the Republican Clinical Oncological Dispensary

терапии, которую пациент получал ранее, и времени прогрессирования (на фоне терапии или после, до 6 мес или после 6 мес лечения); табл. 1. Данный выбор основывается на данных ретроспективных когортных исследований или исследований «случай-контроль».

В России также вне зависимости от наличия мутации в гене *BRAF V600* (и других мутаций) приоритетным в 1-й линии терапии и последующих в отсутствие висцерального криза является назначение ИКТИ: комбинированная иммунотерапия анти-CTLA4 (ипилимумаб) + анти-PD-1 (ниволумаб) или анти-PD-1-терапия ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом, что, согласно данным рандомизированных исследований, у пациентов с НММ увеличивает ОВ и ВВП независимо от уровня экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках [17].

Отрадно, что Россия не осталась в стороне от современных достижений в области лекарственной терапии. В 2020 г. в нашей стране зарегистрирован первый российский оригинальный ингибитор контрольной точки PD-1 – пролголимаб, вошедший в 2020 г. в КР по лечению пациентов с меланомой [17], а в 2021 г. – в списки жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов<sup>1</sup>. Регистрация пролголимаба основана на результатах многоцентрового клинического исследования MIRACULUM, в рамках которого пациенты получали терапию пролголимабом в дозе 1 мг/кг каждые 2 нед (группа 1) или 3 мг/кг каждые 3 нед (группа 2). С августа 2017 по март 2018 г. в 2 группы включены 126 пациентов. ЧОО составила 38,1% (группа 1) и 28,6% (группа 2) при медиане наблюдения 13,8 и 14,5 мес в группах 1 и 2 соответственно. Нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степени, связанные с терапией, зарегистрированы у 12,7 и 3,2% пациентов в группах 1 и 2 соответственно. Расчетный показатель 2-летней ВВП составил 33,3% в группе 1, 30,2% – в группе 2, 2-летней ОВ – 57,1 и 46% соответственно [19]. Однако отсутствие группы сравнения с зарегистрированной опцией привело исследователей к необходимости проведения наблюдательного исследования.

После получения регистрационного удостоверения и выхода пролголимаба на рынок профессиональное сообщество в лице Ассоциации специалистов по проблемам меланомы запланировало проведение наблюдательного проспективного исследования, цель которого – оценить безопасность и эффективность использования пролголимаба в рамках реальной клинической практики на территории Российской Федерации (NCT05120024). В статье представлены данные по

оценке первичных конечных точек исследования для всей популяции испытуемых при периоде наблюдения 12 мес после включения последнего из них.

## Материалы и методы

С октября 2020 по октябрь 2022 г. проведено исследование 700 пациентов с НММ, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики в онкологических учреждениях различного уровня на территории Российской Федерации. Основными критериями включения являлись: морфологически подтвержденный диагноз меланомы; метастатическая и/или неоперабельная форма; проведение лекарственной терапии пролголимабом вне рамок клинических исследований; наличие подписанной пациентом формы информированного согласия. В наблюдательное исследование включены все пациенты с НММ, которым назначали пролголимаб при условии, что они получили хотя бы одно введение. Включались пациенты с любым типом меланомы (слизистая, увеальная меланома или меланома кожи – МК), разным статусом ECOG, сопутствующими заболеваниями, включая аутоиммунные болезни, вне зависимости от наличия метастатического поражения головного мозга, уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), мутации в гене *BRAF* и др.

Основным критерием оценки эффективности терапии считали ЧОО, которую рассчитывали как долю пациентов с полным или частичным эффектом от общего числа пациентов (оценку проводили в соответствии с локальной практикой, принятой в учреждении, преимущественно RECIST 1.1). В случае отсутствия данных по оценке в индивидуальной регистрационной карте пациента состояние расценивали как «нет данных».

Основным критерием безопасности считали частоту развития НЯ 3–4-й степени, которую рассчитывали как долю пациентов с НЯ 3–4-й степени от общего числа пациентов (оценивали в соответствии с системой NCI CTCAE 5.0).

Вторичными критериями оценки эффективности являлись ВВП и ОВ, которые анализировали с использованием метода Каплана–Мейера с указанием медианы выживаемости. ВВП считалась от даты начала терапии, при этом наступление события фиксировали в двух случаях: при прогрессировании заболевания или при наступлении летального исхода. Ситуации, когда у пациента не было зарегистрировано прогрессирование или летальный исход на момент даты последнего наблюдения, рассматривались как цензурированные события. ОВ считалась от даты начала 1-й линии

<sup>1</sup> Пролголимаб. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=c9ff3bf8-ba51-49d5-b345-a0358758ca46](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c9ff3bf8-ba51-49d5-b345-a0358758ca46). Ссылка активна на 20.07.2023 [Prolgolimab. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/546_3). Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].

## Информация об авторах / Information about the authors

**Сафронова Мария Александровна** – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

**Хабриева Халимат Мухарбековна** – врач-онколог ГБУ РОД

**Цыганкова Наталья Сергеевна** – врач-онколог ОГБУЗ СООКД

**Чермакова Ксения Вадимовна** – врач-онколог ОБУЗ «КО НКЦ им. Г.Е. Островерхова»

**Чиркова Татьяна Александровна** – зав. отд-нием химиотерапии Новокузнецкого филиала ГБУЗ «ККОД им. М.С. Раппопорта»

**Самойленко Игорь Вячеславович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0001-7150-5071

**Назарова Валерия Витальевна** – канд. мед. наук, врач-онколог отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-0532-6061

**Ахметьянова Ангелина Евгеньевна** – аспирант отд-ния онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

**Демидов Лев Вадимович** – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием опухолей кожи отд. лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-8562-6082

**Mariya A. Safronova** – Oncologist, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

**Khalimat M. Khabrieva** – Oncologist, Republican Oncological Dispensary of the Republic of Ingushetia

**Natalya S. Tsygankova** – Oncologist, Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary

**Kseniya V. Chermakova** – Oncologist, Ostroverkhov Kursk Cancer Research and Clinical Center

**Tatyana A. Chirkova** – Department Head, Rappoport Novokuznetsk branch of the Kuzbass Clinical Oncological Dispensary

**Igor V. Samoylenko** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0001-7150-5071

**Valeria V. Nazarova** – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0003-0532-6061

**Angelina E. Akhmetyanova** – Graduate Student, Blokhin National Medical Research Center of Oncology

**Lev V. Demidov** – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID: 0000-0002-8562-6082

терапии. План статистического анализа предполагал оценку влияния факторов (пол, возраст, уровень ЛДГ, общее состояние по шкале ECOG, локализация первичной опухоли, статус гена *BRAF* и т.д.) на ВВП и ОВ с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса (ОР с 95% ДИ). Достоверность различия выживаемости в группах пациентов оценивали с использованием критериев хи-квадрат Пирсона, логранк-теста и критерия Кокса.

Статистическая гипотеза: нулевая гипотеза – ЧОО при применении пролголимаба в общей популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике составит 36%. Альтернативная гипотеза – ЧОО при применении пролголимаба в общей популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике составит 45%. Чтобы отвергнуть нулевую гипотезу при мощности исследования 90%, показателе  $\alpha = 0,05$ , потере данных 10% пациентов, необходимо включить в исследование 350 человек. Указанного числа достаточно, чтобы подтвердить развитие осложнений 3–4-й степени при применении пролголимаба на уровне 8% (при нулевой гипотезе в 14%). Для оценки встречаемости редких НЯ коргору пациентов расширили до 700.

Популяция для анализа в рамках исследования: FAS (full analysis set) – полная анализируемая совокупность включенных в исследование пациентов (использована для представления всех описательных характеристик пациентов); ITT (intention-to-treat population) – «популяция в соответствии с назначенным лечением» – все пациенты, которые прошли хотя бы один курс лечения пролголимабом (в настоящий момент использована для оценки безопасности терапии); PP (per protocol population) – «популяция в соответствии с протоколом» – все пациенты, получившие лечение пролголимабом и имеющие данные по оценке эффективности хотя бы в 2 точках.

Исследование одобрено на заседании независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 09.10.2020, выписка № 16, которая выдана 14.10.2020. Исследование зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) – NCT05120024. Все пациенты, принимавшие участие в наблюдательном исследовании, подписали форму информированного согласия. Медицинскую информацию о пациенте из истории болезни вносили в электронную индивидуальную регистрационную карту для последующего анализа. Дополнительно проводили независимый мониторинг и проверку внесенных в нее данных.

## Результаты

С октября 2020 по октябрь 2022 г. в исследование включены 700 пациентов с НММ, получающих пролголимаб в рамках реальной клинической практики на территории Российской Федерации, из которых при проведении мониторингового контроля в последующем исключены из анализа 7 человек (пустые, дубли, что соответствовало номерам в исследовании – 8, 41, 94, 241, 271, 610, 658). Соответственно в анализ включены 693 пациента. Срез базы данных проводили 28 октября 2023 г. Средний возраст составил 62 года (95% ДИ 18–93). По полу пациенты распределились следующим образом: 54,4% (n=377) – женщины, 45,6% (n=316) – мужчины. Пациенты с МК (n=529) и меланомой без выявленного первичного очага (n=99) составили 90,6% (n=628), с меланомой слизистой локализации – 4,8% (n=33), с увеальной меланомой – 4,6% (n=32). Важный прогностический фактор – уровень ЛДГ в сыворотке крови, который определяли более чем у 1/2 пациентов – 67,8% (n=469). Больные получали пролголимаб как в рамках 1-й линии терапии – 65,9% (n=457), так и 2-й и последующих – 34,1% (n=236). До терапии пролголимабом 124 пациента получали иммунотерапию, 61 – ТТ. Более подробно характеристики включенных пациентов представлены в табл. 2.

Лечение пролголимабом у пациентов с НММ проводили в различные линии терапии, что более подробно представлено в табл. 3.

Как видно из табл. 3, пролголимаб пациенты с НММ получали в большинстве случаев в качестве 1-й (n=457, 65,9%) линии терапии, что соответствует действующим КР. В качестве

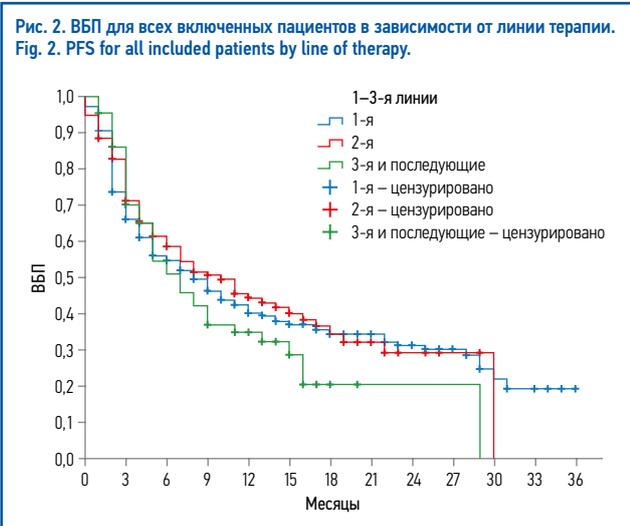
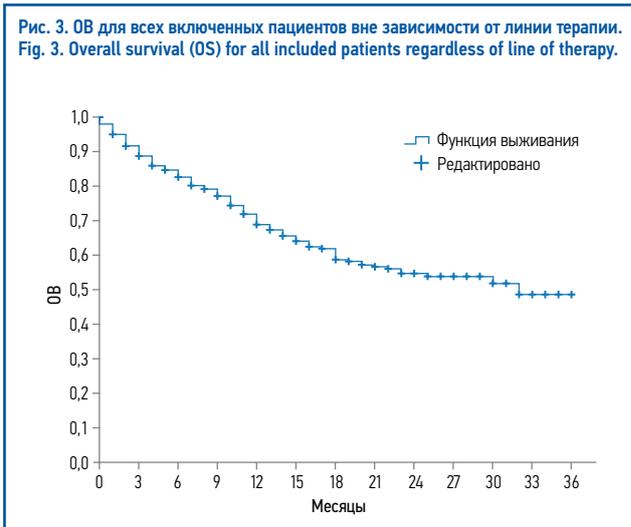
Таблица 2. Характеристики пациентов, включенных в наблюдательное исследование (n=693/100%)  
Table 2. Characteristics of patients included in the observational study (n=693/100%)

Характеристика	Число случаев, абс. (%)
<b>Пол</b>	
Женский	374 (54,4)
Мужской	316 (45,6)
<b>Общее состояние по шкале ECOG</b>	
0	277 (40)
1	374 (54)
2	40 (5,8)
Нет данных	2 (0,3)
<b>Уровень ЛДГ</b>	
Норма	306 (44,2)
До 2 ВГН	130 (18,8)
Более 2 ВГН	33 (4,8)
Нет данных	224 (32,2)
<b>Локализация первичной опухоли</b>	
МК	529 (76,3)
Меланома без ВПО	99 (14,3)
Меланома слизистых локализаций	33 (4,8)
Увеальная меланома	32 (4,6)
<b>Линия терапии (пролголимаб)</b>	
1-я	457 (65,9)
2-я и последующие	236 (34,1)
<b>Наличие сопутствующих заболеваний</b>	
Есть	241 (34,8)
Нет	452 (65,2)
<b>Мутация в гене <i>BRAF</i></b>	
Нет	389 (56,1)
Есть	210 (30,3)
Нет данных	94 (13,6)
<b>Мутация в гене <i>c-KIT</i></b>	
Нет	118 (13,6)
Есть	3 (0,4)
Нет данных	572 (82,5)
<b>Мутация в гене <i>NRAS</i></b>	
Нет	53 (7,6)
Есть	12 (1,7)
Нет данных	628 (90,6)
<b>Экспрессия PDL1</b>	
Нет	15 (2,2)
Есть	12 (1,7)
Нет данных	666 (96,1)

Примечание: ВГН – верхняя граница нормы; ВПО – выявленный первичный очаг.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от линии назначения пролголимаба  
Table 3. Patient distribution by line of therapy with prolgolimab

Линия терапии пролголимабом	Число пациентов, абс. (%)
1-я	457 (65,9)
2-я	169 (24,4)
3-я	35 (5,1)
4-я	17 (2,5)
5-я	6 (0,9)
6-я	6 (0,9)
7-я	2 (0,3)
8-я	1 (0,1)



**Таблица 4. Анализ эффективности терапии пролголимабом в популяциях ИТТ и РР**  
**Table 4. Analysis of the efficacy of prolgolimab therapy in the ITT (intention-to-treat) and PP (per protocol) populations**

Результат оценки	Число пациентов, абс. (%)
<b>Популяция ИТТ</b>	
Полный ответ	66 (9,5)
Частичный ответ	169 (24,4)
Стабилизация	175 (25,3)
Прогрессирование	149 (21,5)
Нет данных	134 (21,5)
<b>Популяция РР</b>	
Полный ответ	66 (11,8)
Частичный ответ	169 (30,2)
Стабилизация	175 (31,3)
Прогрессирование	149 (26,7)

терапии 2-й и последующих линий 236 человек получали пролголимаб. Интересно отметить, что до терапии пролголимабом терапию ИКТИ получили 124 больных, а ТТ – 61. Таким образом, 185 пациентов из 236 до начала терапии пролголимабом получали современную лекарственную терапию (ИКТИ+ТТ), в то время как 51 получил другие варианты лекарственной терапии, в частности химиотерапию или лечение интерфероном.

В анализ эффективности популяции ИТТ вошли 693 пациента, в анализ эффективности популяции РР – 559. Медиана времени до первой оценки – 14 нед. ЧОО для популяции РР составила 42% (n=235). Прогрессирование болезни зарегистрировано у 26,7% (n=149) пациентов, стабилизация – у 31,3% (n=175). Соответственно, при проведении терапии пролголимабом в реальной клинической практике удавалось достичь контроля над заболеванием у 73,3% пациентов с НММ вне зависимости от линии терапии. Более подробные результаты представлены в табл. 4.

Анализ эффективности терапии пролголимабом продемонстрировал различия между линиями терапии (p=0,074) с большей частотой стабилизации болезни, которую регистрировали у пациентов во 2-й линии терапии (табл. 5).

При медиане наблюдения 12 мес (0–36) ВВП для всех пациентов (ИТТ-популяция) вне зависимости от линии терапии составила 8 мес (95% ДИ 6,537–9,463), 6-месячная ВВП – 55%, 12-месячная ВВП – 41% (рис. 1). Медиана ВВП в зависимости от линии терапии статистически значимо не различались: 1-я – 8 мес (95% ДИ 6,002–9,998), 2-я – 10 мес (95% ДИ 6,604–13,396), 3-я и последующие – 7 мес (95% ДИ 6,537–9,463), логранк-тест p=0,486 (рис. 2).

**Таблица 5. Эффективность терапии пролголимабом в зависимости от линии терапии в популяции РР (p=0,074)**  
**Table 5. Efficacy of prolgolimab therapy by line of therapy in the PP population (p=0,074)**

Линия терапии	Объективный эффект, абс. (%)	Стабилизация, абс. (%)	Прогрессирование, абс. (%)
1-я	159 (43,2)	105 (28,5)	104 (28,3)
2-я	59 (42,4)	53 (38,1)	27 (19,5)
3-я и последующие	17 (32,7)	17 (32,7)	18 (34,6)

Расчетная медиана ОВ для всех включенных пациентов составила 32 мес, 6-месячная ОВ – 82%, 12-месячная ОВ – 69% (рис. 3). В зависимости от линии терапии получена следующая медиана ОВ: 1-я – НД, 2-я – 30 мес (95% ДИ 16,007–43,993), 3-я и последующие – 22 мес (95% ДИ 14,264–29,736); p=0,736.

Всего зарегистрировано 155 НЯ, из которых 136 – различной степени, что, согласно общим терминологическим критериям для НЯ СТСАЕ 5.0, врачи-исследователи связывали с лечением пролголимабом. Всего зарегистрировано 136/693 (19,6%) НЯ различной степени по СТСАЕ 5.0: 1–2-й – 105/693 (15,2%), 3–4-й – 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. Отмена терапии по причине НЯ отмечена у 44/693 (6,3%) пациентов: 1–2-й степени – 19/693 (2,7%), 3–4-й – 21/693 (3%), 1/693 (0,2%) – тромбоэмболия легочной артерии с сомнительной связью с пролголимабом, 3 пациента (0,4%) – без уточнения степени (токсическая энцефалопатия, дисфагия и артрит).

Таблица 6. Результаты регистрационного исследования II фазы и промежуточных анализов эффективности терапии в рамках исследования FORA  
Table 6. Results of the registration phase II study and interim analyses of the efficacy of therapy in the FORA study

Параметр	MIRACULUM	1-й анализ	2-й анализ	3-й анализ	4-й анализ	5-й анализ	Финальный анализ
Число пациентов, абс.	63	70	108	242	700/388	700	700
ЧОО, %	38,1 (все)	35,7 (МК)	38,4 (МК)	37,7 (МК)	45,3 (МК)	43,8 (МК)	43,2 (МК)
		33,3 (все)	36,1 (все)	35,5 (все)	42,8 (все)	42,6 (все)	42 (все)
Частота контроля заболевания, %	63,5 (все)	75 (МК)	62,8 (МК)	65,9 (МК)	77,6 (МК)	79 (МК)	73,3 (все)
					75,5 (все)	77,8 (все)	
Медиана ВВП, мес	8,84 (95% ДИ 4,0 – НД)	НД	НД	13 (95% ДИ 8,8–17,2)	10 (95% ДИ 8,5–11,5)	9 (95% ДИ 7,47–10,53)	8 (95% ДИ 6,537–9,463)
Медиана ОВ, мес	НД	НД	НД	НД	НД	НД	Расчетная 32
Дата анализа	2020 г.	Май 2021 г.	Октябрь 2021 г.	Май 2022 г.	Октябрь 2022 г.	Май 2023 г.	28 октября 2023 г.

Примечание. Все – все пациенты.

Таблица 7. Сводные данные опубликованных результатов наблюдательных исследований реальной клинической практики использования иммунотерапии при метастатической меланоме  
Table 7. Summary of published results of real-world observational studies of immunotherapy use for metastatic melanoma

Все пациенты с оценкой		FORA, 2024 (пролголимаб), n=700	J.Kirkwood, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб, n=147, vs комби или +ниво) [23]	J. Kirkwood, 2024 (ниволумаб или пембролизумаб vs комби или +ниво, n=81) [23]	D.Kuzmanovszki, 2022 (опыт одного центра) [ниволумаб/пембролизумаб], n=119 [24]	P.Mohr, 2022 (анализ регистра ADOReg) [пембролизумаб], n=664 [25]	S.Monestier, 2021 (ниволумаб), n=400 [26]
Возраст, лет		62 (18–93)	69 (19–94)	61 (23–88)	69 (57–75)	70 (22–96)	66 (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 BRAF+, %		30,3	38	48	33,3	26,1	32,4
Длительность наблюдения, мес		12 (0–36)	46,6 (39,8–57,5)	46,7 (40,0–58,1)	10,4 (4–25,8)	36,1 (33,5–38,3)	Ме терапии – 9,9 (±10,8)
Медиана ОВ, мес		32	35,7 (23,3 – НД)	НД (24,1 – НД)	29,9 (18,7–41,3)	30,5 (25–35,4)	14,1 (11,9–17,9)
Медиана ВВП, мес		8 (6,5–9,5)	Нет данных	Нет данных	12,6 (4,6–20,7)	3,9 (3,5–4,9)	3,3 (3–4,2)
		Метастатическая меланوما (все локализации: МК – 90,6%, слизистой – 4,8%, увеальная – 4,6%)	Метастатическая меланوما (все локализации: МК – 94%, слизистой – 2%, увеальная – 4%)	Метастатическая меланوما (все локализации: МК – 88%, слизистой – 6%, увеальная – 6%)	Метастатическая МК	Метастатическая меланوما (все локализации)	Метастатическая меланوما (все локализации)

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы.

## Обсуждение

В 2022 г. мы представляли промежуточные результаты эффективности терапии пролголимабом в рутинной клинической практике в качестве 1-й линии терапии. ЧОО среди пациентов с МК, получающих пролголимаб в рамках 1-й линии терапии (n=207/337), составила 48,3% (n=100), стабилизация заболевания – 30,4% (n=63), прогрессирование зарегистрировано у 21,3% (n=44) пациентов. При медиане наблюдения 5 мес медиана ВВП составила 10 мес (95% ДИ 7,35–12,64). Частота развития НЯ 3–4-й степени по СТСАЕ 5.0, связанных с лечением, составила 2% (n=12), в то время как 1–2-й – 12% (n=82) [20].

В рамках наблюдательного исследования FORA проведен анализ крупной проспективной группы пациентов с НММ, начавших получать терапию пролголимабом с сентября 2020 по октябрь 2022 г. Возраст более 1/2 пациентов, получивших пролголимаб, составил >60 лет, что отражает когорту больных, которые отдают предпочтение монотерапии анти-PD-1. Женщины преобладают в наблюдательном исследовании и в целом по заболеваемости в России, что отличает нас от других европейских стран и США, где показатели заболеваемости меланомой у мужчин выше, чем у женщин [21, 22].

Более 60% пациентов получили терапию пролголимабом в рамках 1-й линии терапии. Интересно отметить тот факт, что 2-я и последующие линии распределились следующим образом: 2-я – 24,4% (n=169), 3-я – 5,1% (n=35), 4-я – 2,5% (n=17), 5 и 6-я – по 0,9% (по 6 пациентов), 3 пациента в 7 и 8-ю линии терапии получали пролголимаб. Если раньше для пациента с метастатической меланомой сложно было представить более 1–2 линий терапии, то в настоящее время мы наблюдаем больных, которые получают более 4–5. Динамика оценки показателей эффективности в рамках промежуточных анализов, представленная в ходе Российского онкологического конгресса и ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы, приведена в табл. 6. Как мы видим, в ходе проведения промежуточных и текущего анализа с учетом всех включенных пациентов показатели ЧОО и выживаемости остаются стабильными, несмотря на увеличение числа пациентов для каждого анализа, что еще раз подчеркивает эффективность терапии пролголимабом в рутинной практике, а также демонстрирует его эффективность у тех больных, которые ранее получали лекарственную терапию.

В 2024 г. J. Kirkwood и соавт. опубликовали финальные результаты регистрового исследования реальной клинической практики иммунотерапии OPIMIZe [23]. Данные собраны для пациентов, получавших монотерапию анти-PD-1 (ниволумаб или пембролизумаб; n=147) или комбинированную иммунотерапию (ипилимумаб + ниволумаб; n=81) в 2015–2017 гг., наблюдавшихся в течение  $\geq 3$  лет. ЧОО в группе ниволумаба составила 33%, контроля над заболеванием удалось достичь у 56% пациентов. Это соотносится с полученными нами данными для популяции ИТТ, где ЧОО 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 1-й линии НД. Другие результаты наблюдательных исследований демонстрируют более низкие показатели выживаемости (табл. 7) [23–26].

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 значительно большее число пациентов, получивших данный вариант терапии в реальной клинической практике, эффективность терапии высокая, переносимость – удовлетворительная. Частота НЯ 1–2-й степени составила 105/693 (15,2%), 3–4-й – 25/693 (3,6%), без указания степени – 5/693 (0,7%), а также выявлен один случай летального исхода (0,1%) от тромбоза в сосудистом центре с сомнительной (по оценке врача-исследователя) связью с пролголимабом. Отмена терапии по причине НЯ отмечена лишь у 44/693 (6,3%) пациентов. При сравнении с данными других наблюдательных исследований реальной клинической практики обращает на себя внимание отсутствие описания переносимости терапии в некоторых из них [24].

## Заключение

Необходимо отметить, что в рамках наблюдательного исследования FORA показаны высокая эффективность и безопасность использования пролголимаба в реальной клинической практике у пациентов с НММ как в 1-й линии терапии, так и в последующих. При анализе результатов необходимо принимать во внимание ряд ограничений, свойственных всем наблюдательным исследованиям, в частности возможное отсутствие полных данных о пациенте в истории болезни или более низкую регистрацию в ней НЯ (по крайней мере, 1–2-й степени).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Исследование проведено при поддержке Ассоциации специалистов по проблеме меланомы.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests. The study was supported by the Melanoma Association.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. К.В. Орлова, М.Ю. Федянин участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи. Все авторы принимали участие в исследовании и вносили информацию о своих пациентах в индивидуальные регистрационные карты.

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

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Биокад». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The material was prepared with the financial support of the Biocad company. The authors maintained independence of opinion in preparing the manuscript.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен на заседании независимого междисциплинарного Комитета по этической экспертизе клинических исследований от 09.10.2020 (выписка № 16). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved at the Independent Interdisciplinary Committee for Ethical Evaluation of Clinical Studies meeting dated 09.10.2020 (extract № 16). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23. DOI:10.1056/NEJMoa1003466
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2507-16. DOI:10.1056/NEJMoa1103782
- Grimaldi AM, Simeone E, Ascierto PA. Vemurafenib plus cobimetinib in the treatment of mutated metastatic melanoma: the CoBRIM trial. *Melanoma Manag.* 2015;2(3):209-15. DOI:10.2217/mmt.15.22
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-46. DOI:10.1056/NEJMoa1910836
- Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(7):626-36. DOI:10.1056/NEJMoa1904059
- Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer.* 2020;126:33-44. DOI:10.1016/j.ejca.2019.11.016
- Eggermont AM, Kirkwood JM. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer.* 2004;40(12):1825-36. DOI:10.1016/j.ejca.2004.04.030
- Teimouri F, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and side effects of dacarbazine in comparison with temozolomide in the treatment of malignant melanoma: a meta-analysis consisting of 1314 patients. *Melanoma Res.* 2013;23(5):381-9. DOI:10.1097/CMR.0b013e3283649a97
- Xin Y, Huang Q, Zhang P, et al. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Interferon Combined With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone in Cutaneous Malignant Melanoma. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(16):e3406. DOI:10.1097/MD.0000000000003406
- Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Lewis KD, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol.* 2022;40(16\_suppl):9522-2. DOI:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.9522
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24-34. DOI:10.1056/NEJMoa2109970
- Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, et al. Overall Survival and Response with Nivolumab and Relatlimab in Advanced Melanoma. *NEJM Evid.* 2023;2(4):EVIDoa2200239. DOI:10.1056/EVIDoa2200239
- Guidance. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng108>. Accessed: 12.02.2023.
- Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(30):4794-820. DOI:10.1200/JCO.23.01136

15. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1435-48. DOI:10.1016/j.annonc.2020.07.004
16. Меланома кожи и слизистых оболочек. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_3). Ссылка активна на 12.02.2024 [Melanoma kozhi i slizistykh obolochek. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/546_3). Accessed: 12.02.2024 (in Russian)].
17. Строяковский Д.Л., Абдулоева Н.Х., Демидов Л.В., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO.* 2022;12:287-307 [Stroyakovskiy DL, Abduloeva NKH, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug treatment of skin melanoma. *Malignant tumours: RUSSCO practical guidelines.* 2022;12:287-307 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-307
18. Nivolumab+relatlimab for untreated unresectable or metastatic melanoma in people 12 years and over. Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA950>. Accessed: 12.06.2023.
19. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer.* 2021;149:222-32. DOI:10.1016/j.ejca.2021.02.030
20. Орлова К.В., Федянин М.Ю., Симаненков К.Э., и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment». *Современная Онкология.* 2022;24(4):413-25 [Orlova KV, Fedyanin M, Simanenkov KE, et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FORteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology.* 2022;24(4):413-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/18151434.2022.4.202035
21. Arnold M, Singh D, Laversanne M, et al. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):495-503. DOI:10.1001/jamadermatol.2022.0160
22. Злокачественные новообразования в России в 2021 г. (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 g. (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2022.
23. Kirkwood JM, Kottschade LA, McWilliams RR, et al. Real-world outcomes with immuno-oncology therapies in advanced melanoma: final results of the OPTIMIZe registry study. *Immunotherapy.* 2024;16(1):29-42. DOI:10.2217/imt-2022-0292
24. Kuzmanovszki D, Kiss N, Tóth B, et al. Anti-PD-1 Monotherapy in Advanced Melanoma-Real-World Data from a 77-Month-Long Retrospective Observational Study. *Biomedicines.* 2022;10(7):1737. DOI:10.3390/biomedicines10071737
25. Mohr P, Scherrer E, Assaf C, et al. Real-World Therapy with Pembrolizumab: Outcomes and Surrogate Endpoints for Predicting Survival in Advanced Melanoma Patients in Germany. *Cancers (Basel).* 2022;14(7):1804. DOI:10.3390/cancers14071804
26. Monestier S, Dalle S, Mortier L, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with advanced melanoma: A multicenter, observational study. *Int J Cancer.* 2021;148(11):2789-98. DOI:10.1002/ijc.33467

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU