

Почему ФОРТЕКА® - оптимальный старт терапии метастатической (неоперабельной) меланомы кожи?

Косталанова Юлия Владимировна,
к.м.н. заведующая химиотерапевтическим отделением №2
ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Ульяновск

№1

Существует ли оптимальная
последовательность опций системной
терапии при метастатической
меланоме кожи?

Почему именно иммунотерапия должна быть в 1 линии?

Текущие клинические рекомендации, 1 линия терапии

Неоперабельная или метастатическая меланома¹

BRAF д.т. (≈4)

BRAF мут (≈6)

- анти- PD-1: ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб
- анти- CTLA-4: ипилимумаб
- Иматиниб (BCR/ABL мут)

- анти- PD-1: ниволумаб, пембролизумаб, пролголимаб
- анти- CTLA-4: ипилимумаб
- ингибиторы:
 - дabraфениб, траметиниб
 - вемурафениб, кобиметиниб

«Вне зависимости от наличия мутации BRAF V600 (и других мутаций) приоритетным лечением первой и последующих линий терапии в отсутствие висцерального криза является назначение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа»²

Почему именно иммунотерапия
предпочтительнее для большинства
пациентов с меланомой независимо от
ее мутационного статуса?

Даже при мутации гена BRAF?

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОТВЕТА

анти-PD-1 иммунотерапия показывает самые длительные ответы

CheckMate 067 ¹	НИВОЛУМАБ	НИВО + ИПИ
Медиана длительности ответа на иммунотерапию*	Не достигнута (45,7 мес – НД)	Не достигнута (61,9 мес – НД)
coBRIM ²	ВЕМУРАФЕНИБ	КОБИ + ВЕМУ
Медиана длительности ответа на таргетную терапию BRAF+МЕК	9,2 мес (7,5–12,9)	14,7 мес (12,9–19,3)

Разница в 3-5 раз! **

* Приведены данные для всей популяции, вне зависимости от BRAF статуса

** Данные отдельных исследований, не для прямого сравнения

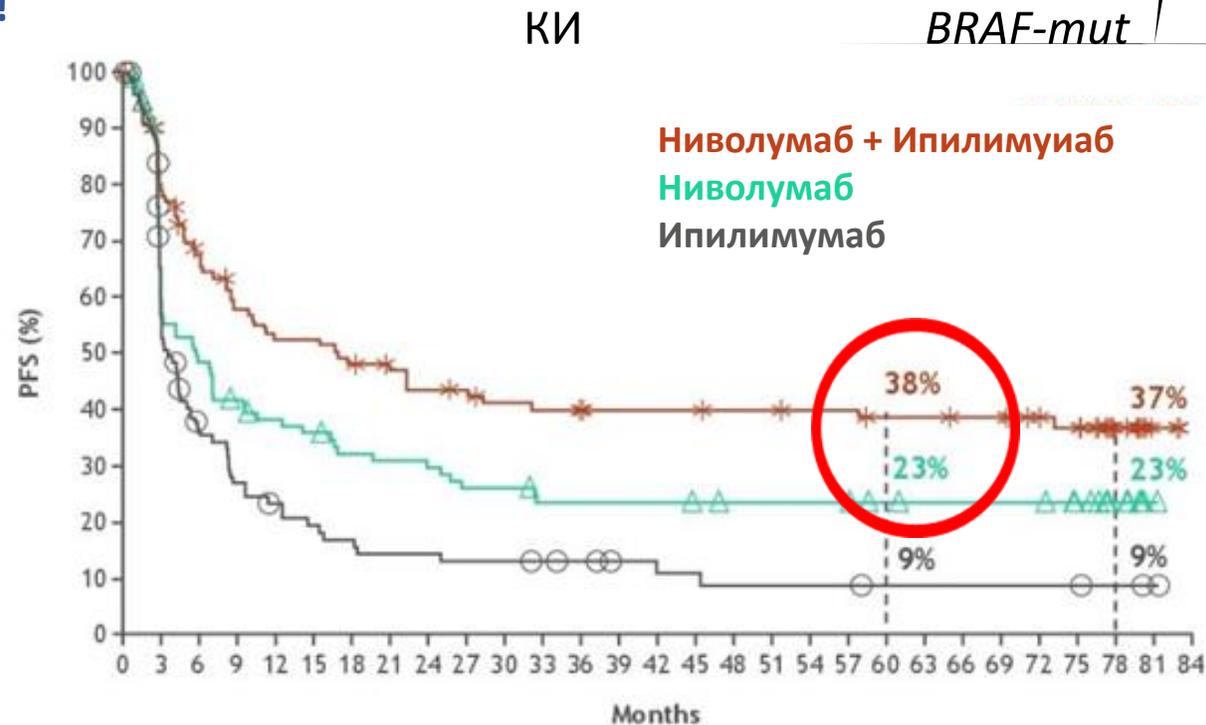
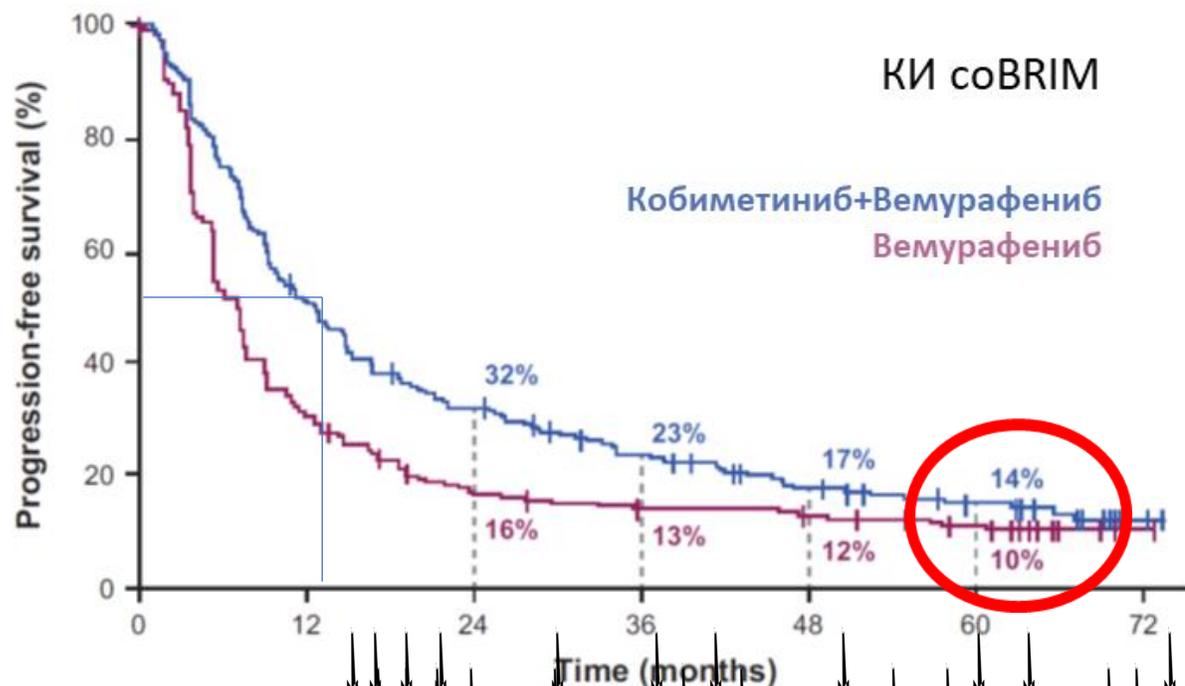
1. Wolchok et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. ASCO. 2021

2. Ascierto et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Can Res. 2021. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809

5-летние данные ВБП: иммунотерапия показала большую эффективность у пациентов с мутацией в гене BRAF

Данные РКИ

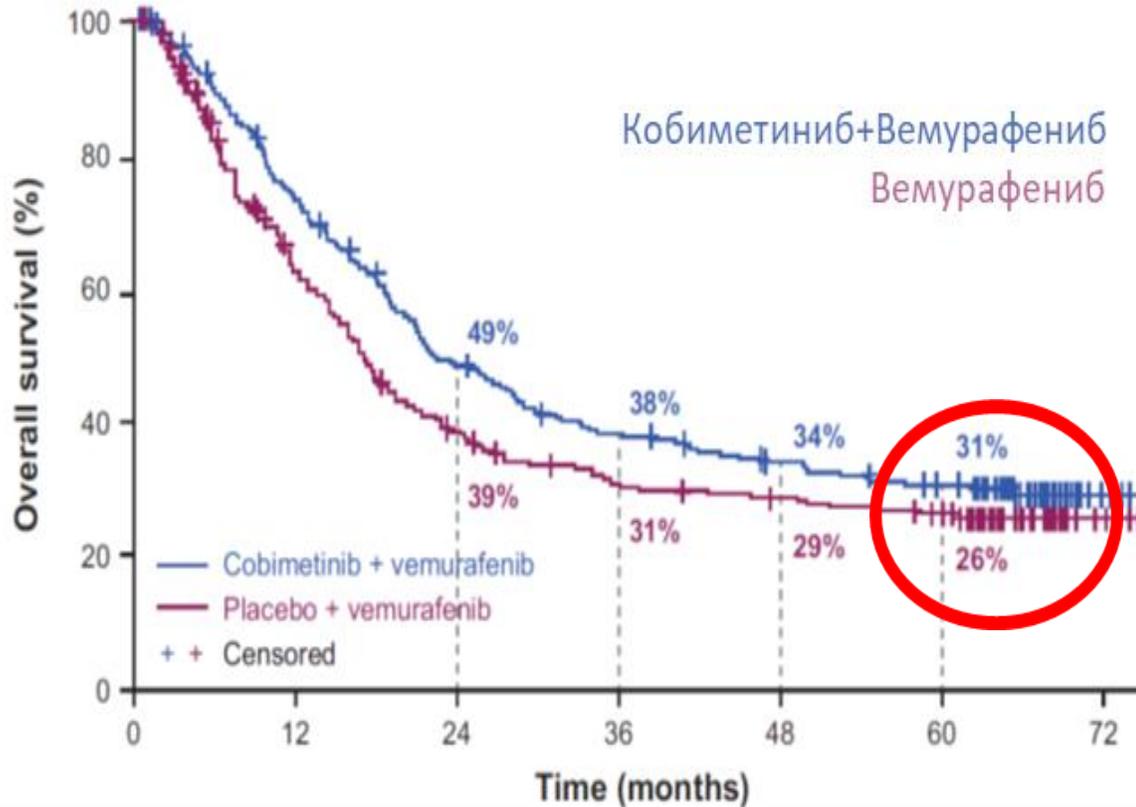
ЧОО до 70%, но у половины из ответивших на таргетную терапию, прогрессия произойдет уже в первый год!



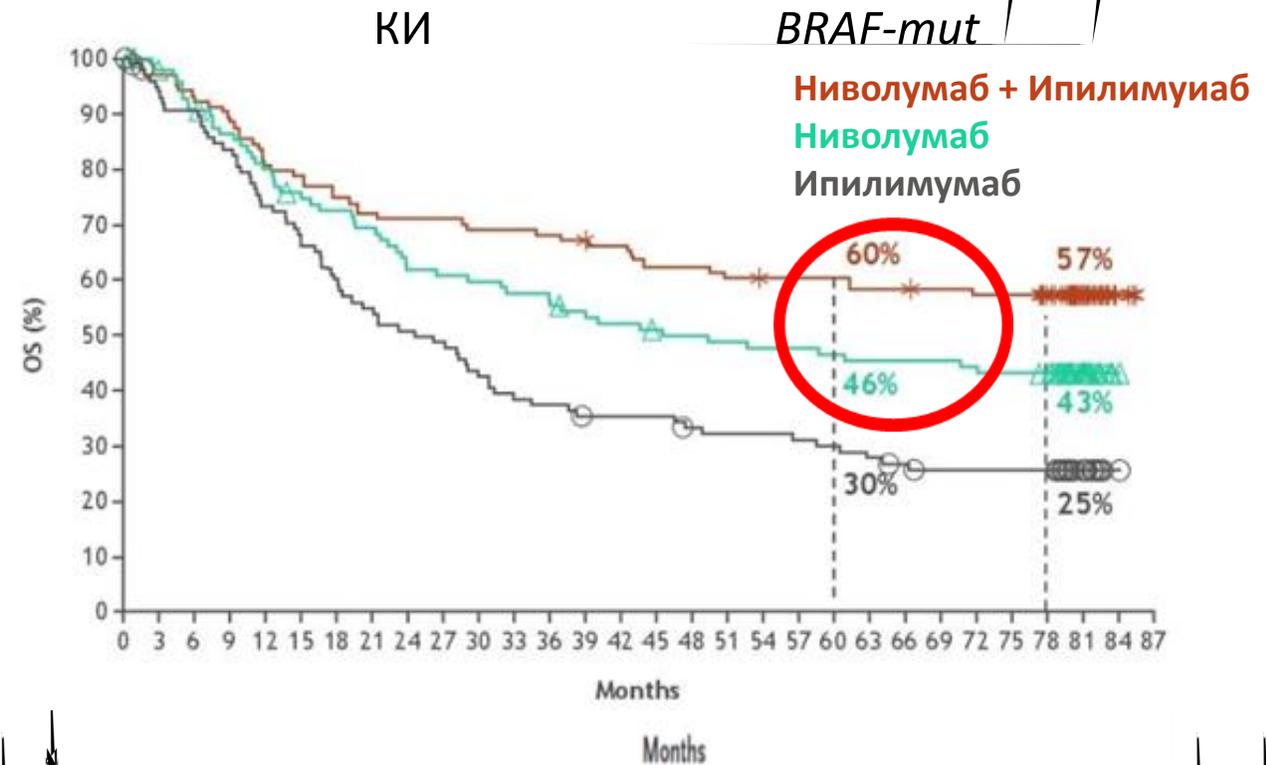
5-летние данные ОВ: иммунотерапия показала большую эффективность у пациентов с мутацией в гене *BRAF*

Данные РКИ

КИ coBRIM



КИ CheckMate 067



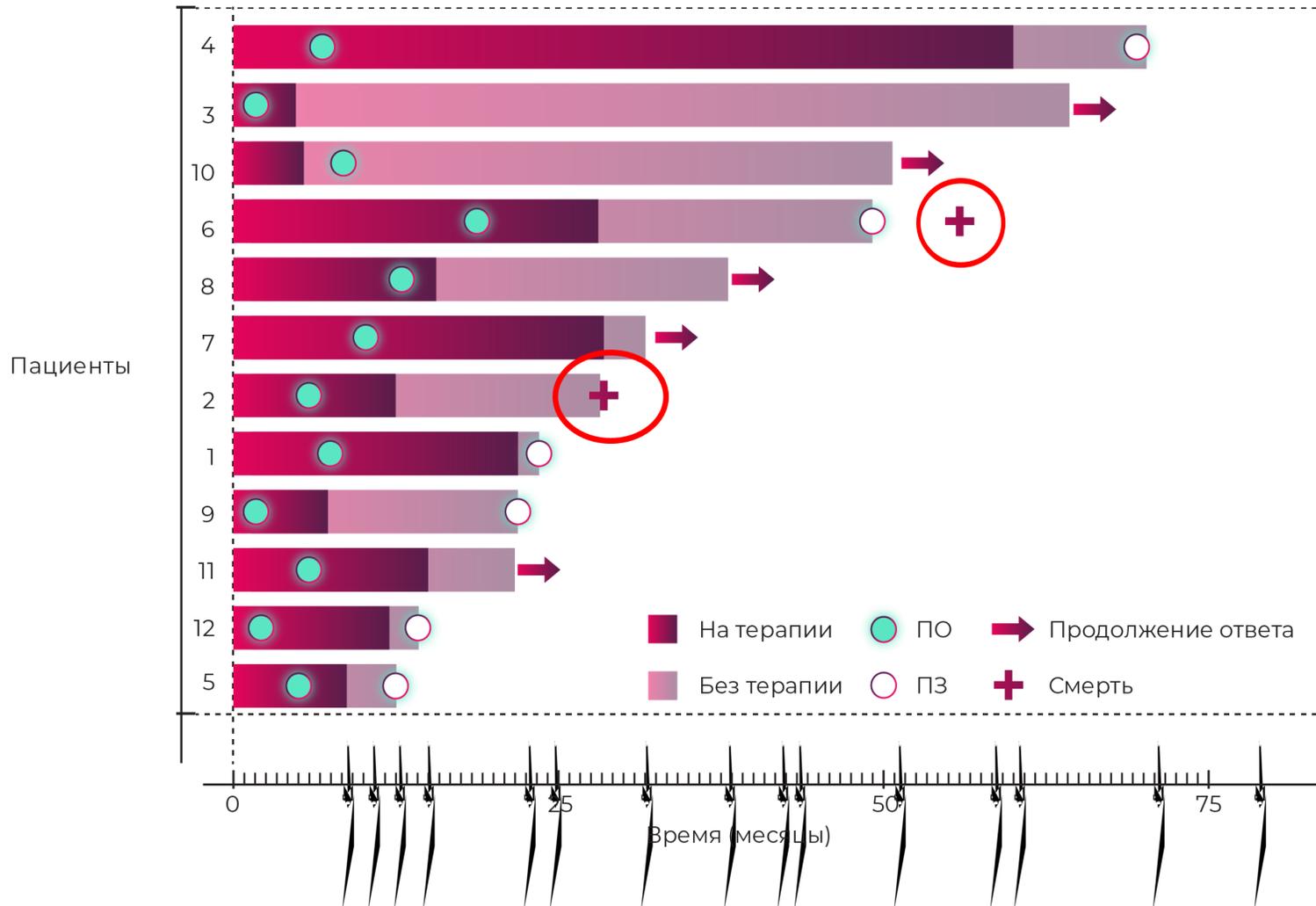
Число полных ответов при таргетной и иммунотерапии сопоставимо

Таблица 1. Непрямое сравнение достижения частоты достижения объективного ответа у пациентов с мМК

Показатель	Дабрафениб + траметиниб	Ниволумаб + ипилимумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб
Объективный ответ	68%	58%	45%	41%
Полный ответ	19%	22%	19%	16%
Частичный ответ	49%	36%	26%	25%
Стабилизация заболевания	23%	12%	9%	24%
Прогрессирование заболевания	6%	24%	38%	25%
Неизвестно	3%	6%	8%	10%



Даже при **ПОЛНОМ ОТВЕТЕ** на таргетную терапию прекращение терапии приведет к прогрессированию меланомы



У 50% пациентов с полным ответом на таргетной терапии произошло прогрессирование заболевания в течение 6 месяцев¹

ПО – полный ответ, ЧО – частичный ответ, ПЗ – прогрессирование заболевания



Иммунотерапия в моно- и комбинированном режимах показала большую беспрогрессивную и общую выживаемости по сравнению с таргетной терапией

5-летние данные	ВБП, %	Медиана ВБП, мес (ДИ 95%)	ОВ, %	Медиана ОВ, мес (ДИ 95%)
Моноиммунотерапия ¹	29%	6,9 (5,1-10,2)	44%	36,9 (28,2-58,7)
Комбинированная иммунотерапия ¹	36%	11,5 (8,7-19,3)	52%	60 (38,2-НД)
Таргетная терапия ²	10%	7,2 (5,6-7,5)	26%	17,4 (15-19,8)
Комбинированная таргетная терапия ²	14%	12,6 (9,5-14,8)	31%	22,5 (20,3-28,8)

1. Larkin J. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2019; 381:1535-1546 DOI: 10.1056/NEJMoa1910836
2. Ascierto P. et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib Plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–2 Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-Up of the coBRIM Study. Clinical Cancer Research. 2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809

Общая 5-летняя выживаемость в зависимости от мутации *BRAF*

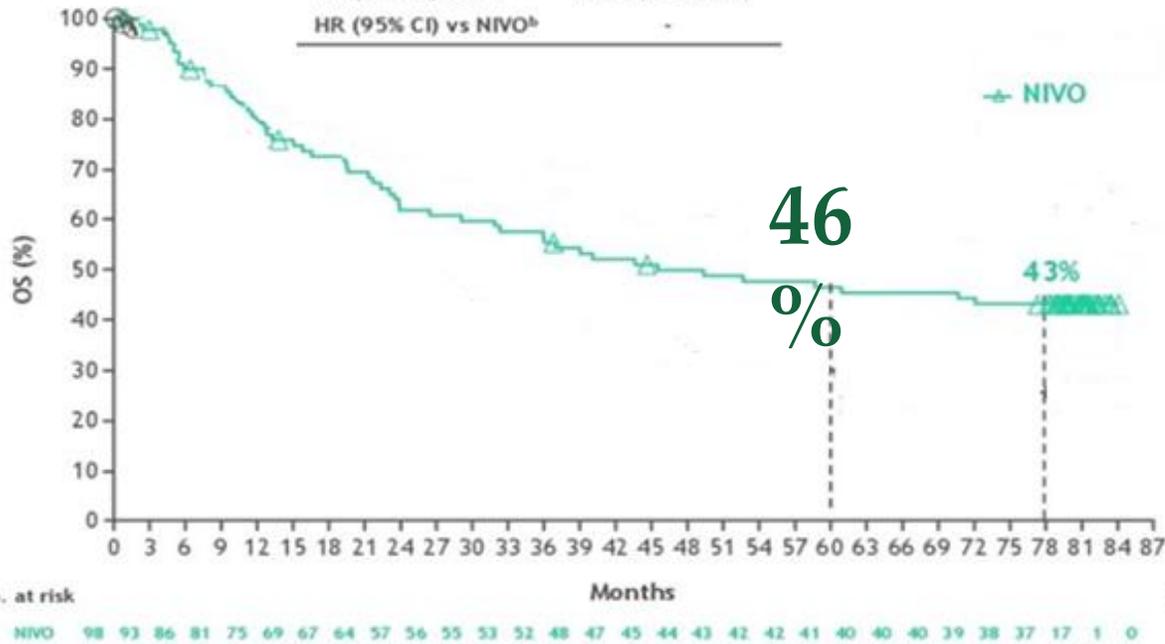
CheckMate 067: наблюдение 6,5 лет

Вклад моноиммунотерапии в ОВ не зависит от статуса *BRAF*!

BRAF mutant

мОВ 45,5 мес NIVO (n = 98)

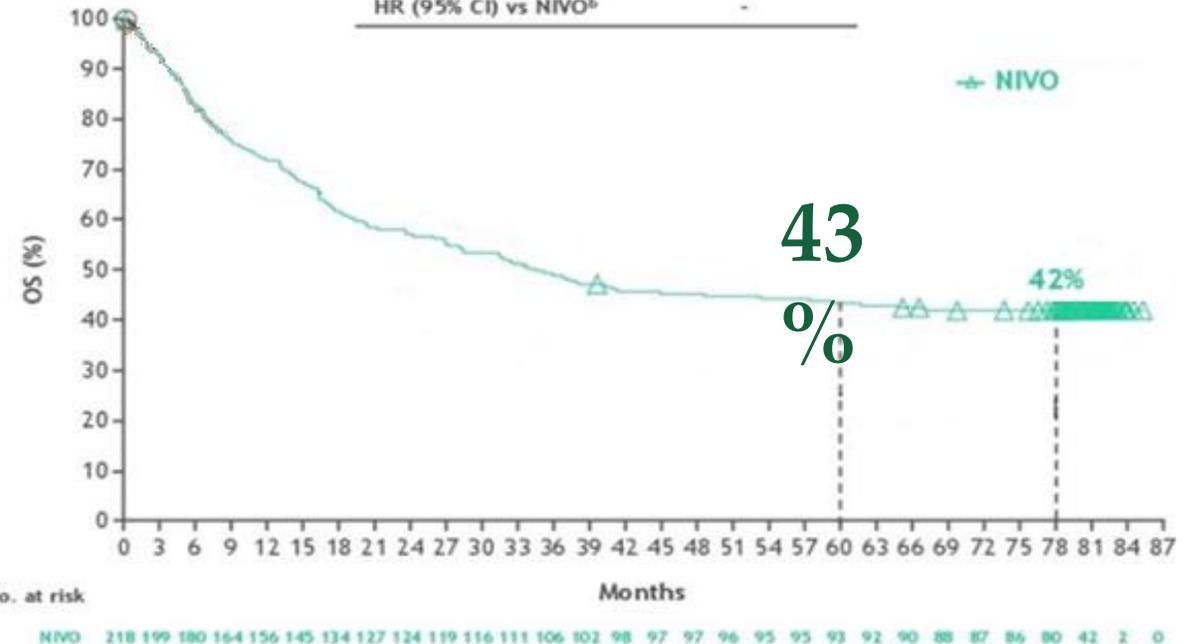
Median (95% CI), mo	45.5 (26.4-NR)
HR (95% CI) vs IPI	0.63 (0.44-0.90)
HR (95% CI) vs NIVO ^b	-



BRAF wild-type

мОВ 34,4 мес NIVO (n = 218)

Median (95% CI), mo	34.4 (24.1-59.2)
HR (95% CI) vs IPI	0.63 (0.50-0.80)
HR (95% CI) vs NIVO ^b	-

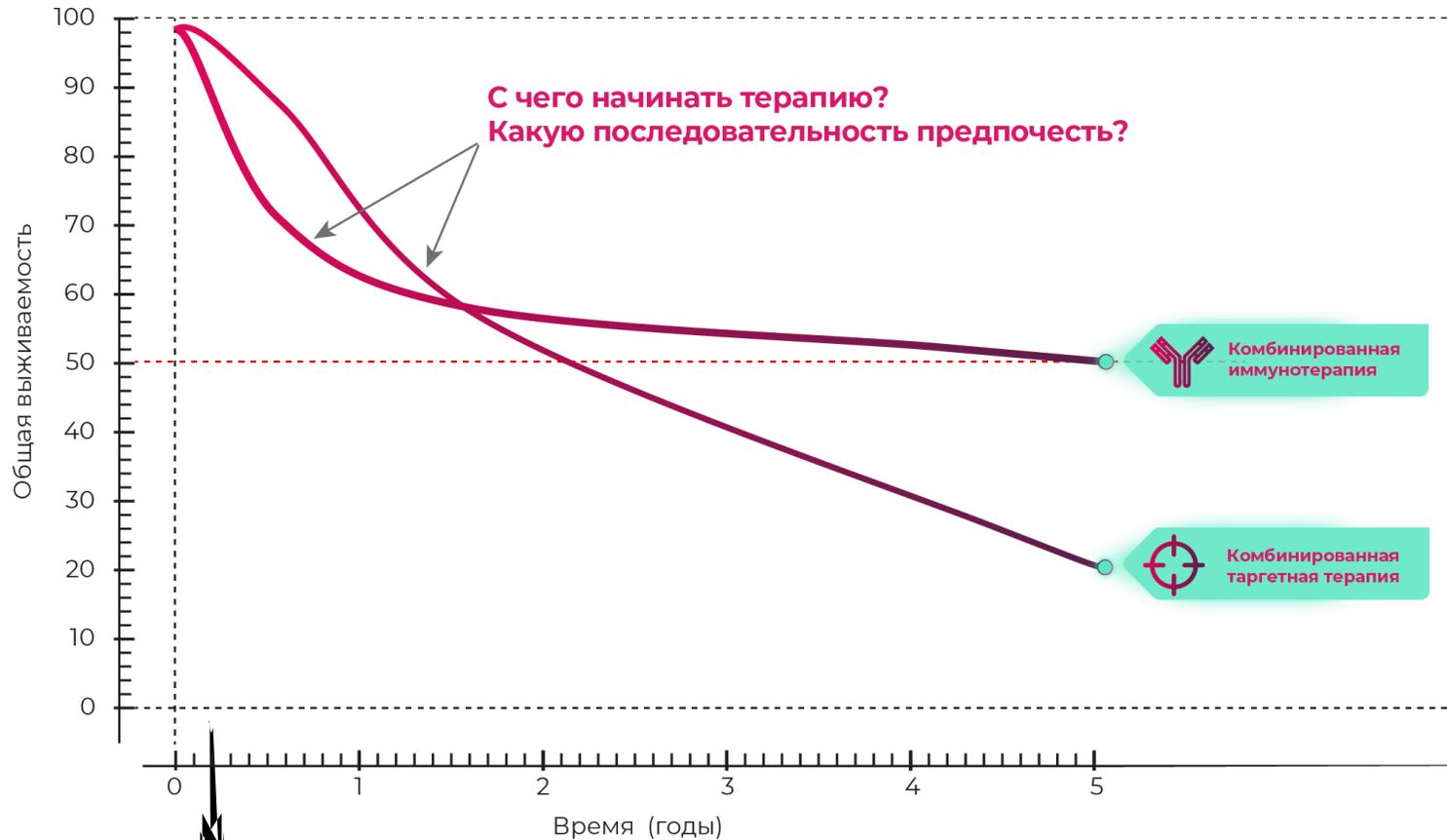


Различия в ОВ при моно-ИТ антиPD1 *BRAF*-mut vs *BRAF*-wt небольшие!

^aPatients with *BRAF* status results were 314 for NIVO + IPI, 316 for NIVO, and 315 for IPI. ^bDescriptive analysis.

Выбор наиболее эффективной последовательности терапии

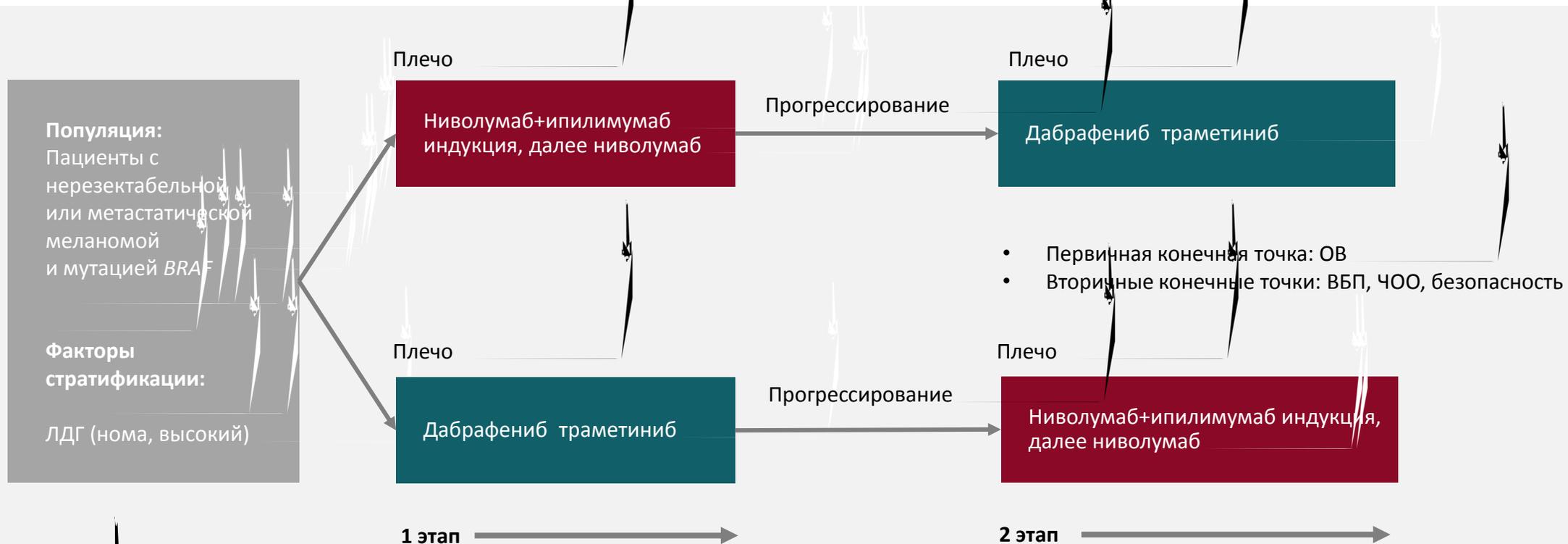
Предположение: какая терапия приводит к большей общей выживаемости?¹



До недавнего времени не было прямых сравнительных клинических исследований иммунотерапии и таргетной терапии III фазы

Выбор наиболее эффективной последовательности терапии

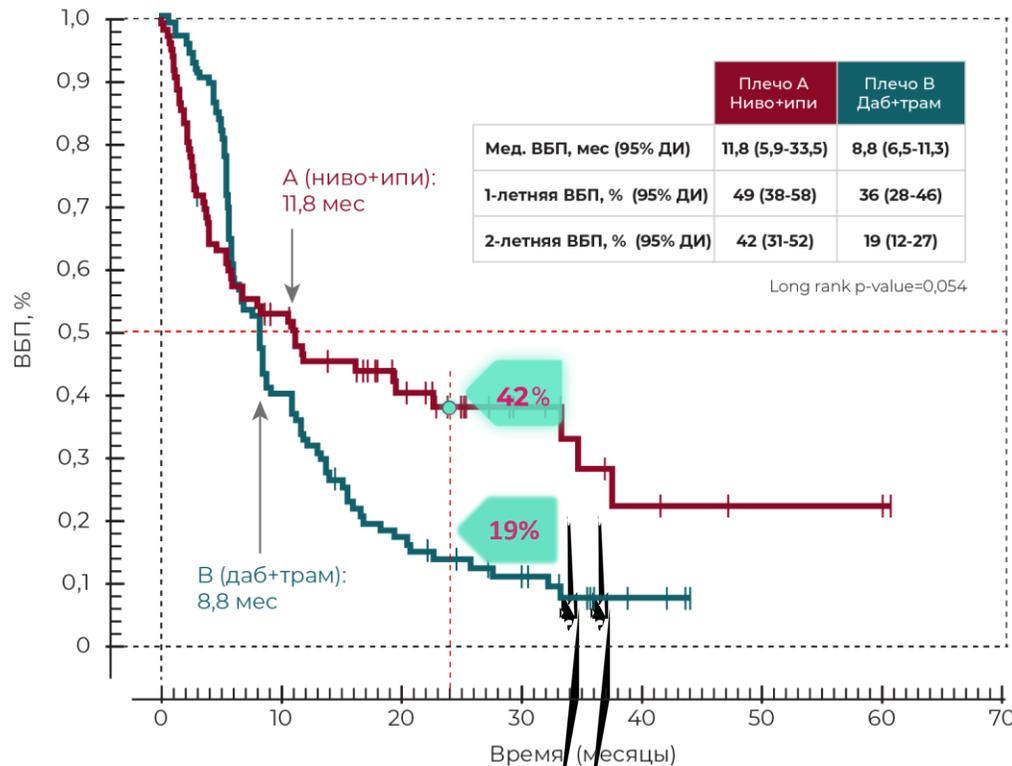
Дизайн клинического исследования DREAMseq (EA6134)¹



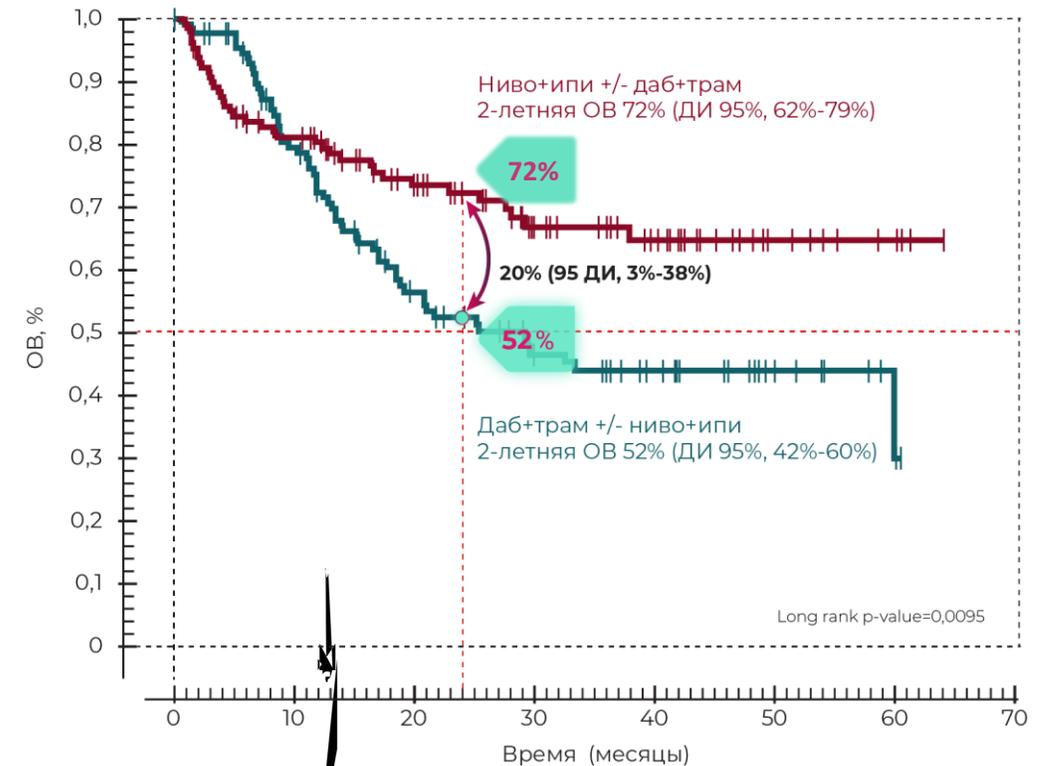
Клиническое исследование DREAMseq 3 – первое прямое сравнение ОВ и ВВП при старте с иммунотерапии или таргетной терапии в клиническом исследовании III фазы

Старт с иммунотерапии показал большую ВБП и ОВ, чем старт с таргетной терапии¹

Выживаемость без прогрессирования, 1 этап (n=214)



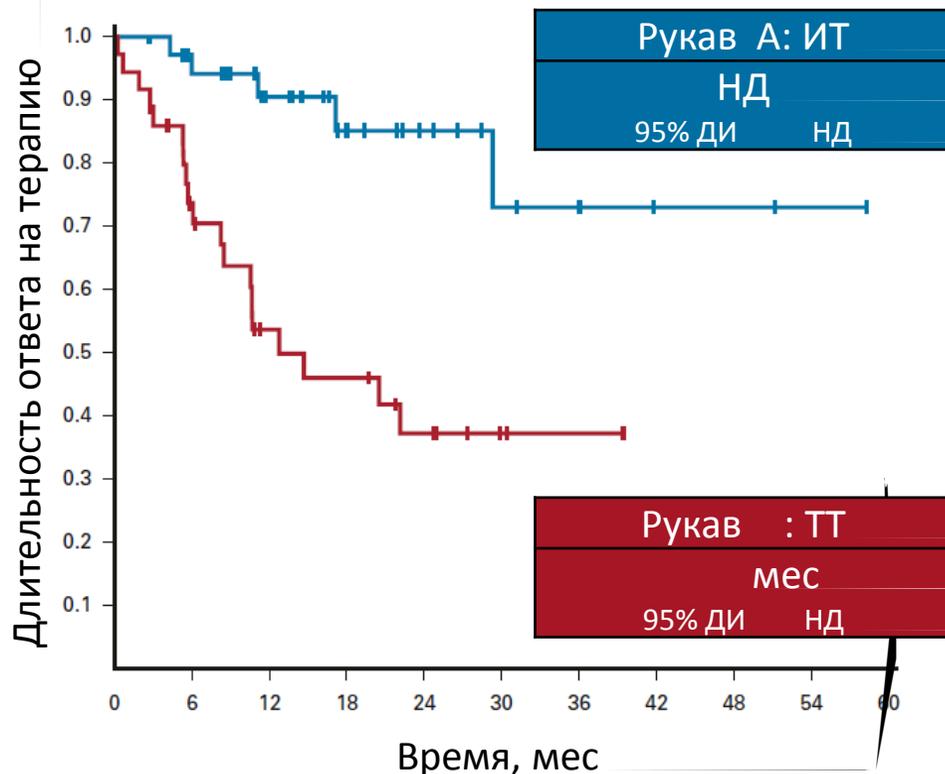
Общая выживаемость, 1+2 этапы



- – первое прямое сравнение комбинированной иммунотерапии и комбинированной таргетной терапии в клинических исследованиях 3 фазы
- **Старт с иммунотерапии показал значительное преимущество в ОВ (20% в общей группе; а также и в других подгруппах) и ВБП в терапии метастатической меланомы в 1 линии**

DREAMseq: медиана ВБП, ЧОО и длительность ответа

Длительность ответа на терапию



No. at risk:	0-6	6-12	12-18	18-24	24-30	30-36	36-42	42-48	48-54	54-60
A	42	31	23	14	10	6	4	2	2	1
B	37	23	14	12	8	2	1	0	0	0

Медиана ВБП и ЧОО в рукавах исследования

	ИТ -> ТТ	ТТ -> ИТ
мВБП (95% ДИ)	Рукав А 11,8 мес	Рукав 8,5 мес
	Рукав С 9,9 мес	Рукав 2,9 мес
ЧОО (95% ДИ)	Рукав А 46.0	Рукав 43,0%
	Рукав С 47,8%	Рукав 29,6%

- Иммуноterapia показала значимо более длительные ответы на терапию по сравнению с таргетной терапией
- Иммуноterapia в 1 линии показала большие медиану ВБП и ЧОО
- Таргетная терапия показала большую медиану ВБП и ЧОО во второй линии, чем в первой

Почему именно иммунотерапия предпочтительнее для большинства пациентов с меланомой независимо от мутационного статуса?

Иммунотерапия обеспечивает самые длительные ответы на лечение и наибольший уровень выживаемости.

Эффективность иммунотерапии в 1 линии максимальна и значительно снижается во 2 линии, в то время, как таргетная терапия эффективна и в 1, и во 2 линии. Для использования максимального лечебного потенциала иммунотерапию следует предпочесть в 1 линии, а таргетную – во 2 й.

Правильная последовательность опций доказана исследованиями, указана в рекомендациях и соответствует интересам пациентов.

№2

ПРОЛГОЛИМАБ (ФОРТЕКА®) - оптимальный старт терапии метастатической (неоперабельной) меланомы кожи

Зачем нам онкологам новый ингибитор PD-1?

*Чем пролголимаб отличается от других препаратов класса
анти-PD-1?*

Пролголимаб — ключевые отличия от других анти-PD1 препаратов

Характеристика	Ниволумаб (BMS)	Пембролизумаб (MSD)	Пролголимаб (BIOCAD)
Природа АТ	Человеческое	Гуманизированное	Человеческое
Тип АТ	IgG4 без дополнительных модификаций эффекторных свойств	IgG4 без дополнительных модификаций эффекторных свойств	с мутацией, которая минимизирует эффекторные функции антитела
Режим дозирования*	3 мг/кг каждые 2 недели или 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели	200 мг каждые 3 недели	1 мг/кг каждые 2 недели

АТ — антитело

PD-1 — programmed cell death receptor 1 (рецептор программируемой клеточной смерти 1)

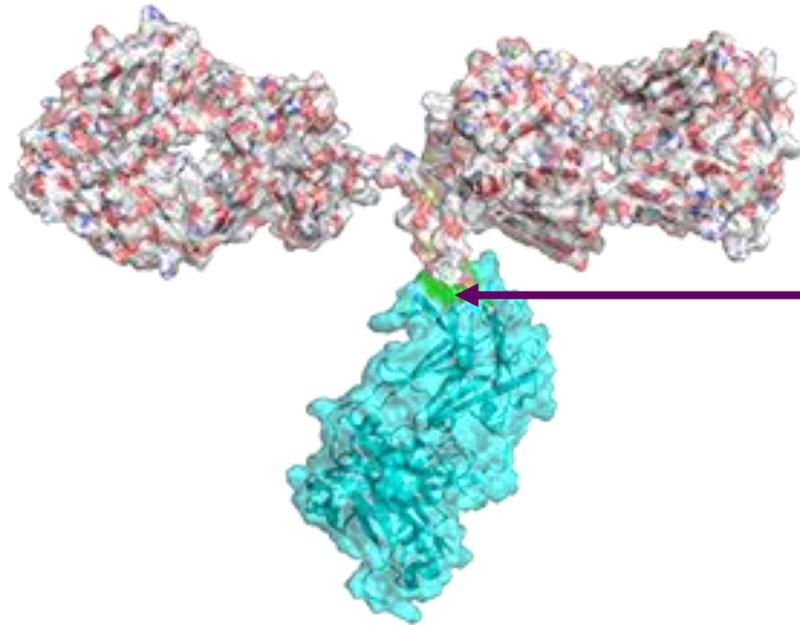
*зарегистрированный в РФ

1) Zhang, T., et al. The binding of an anti-PD-1 antibody to Fcγ3b1 has a profound impact on its biological functions. *Cancer immunology, immunotherapy* : CII 67, 1079-1090 (2018).

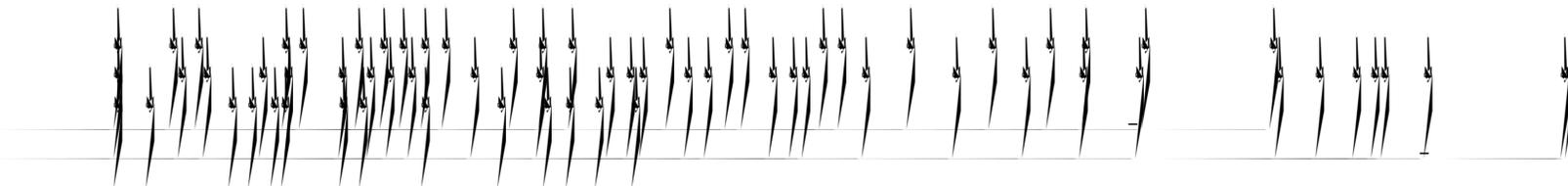
2) Tyulyandin S.A. et al. / *Journal of modern oncology*. 2017; 19 (3): 5-12



ФОРТЕКА® (пролголимаб) — первый PD-1 ингибитор на основе класса IgG1: отличия на уровне Fc-фрагмента



Наличие в Fc-фрагменте пролголимаба мутации минимизирует эффекторные свойства антитела и предохраняет экспрессирующие лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками



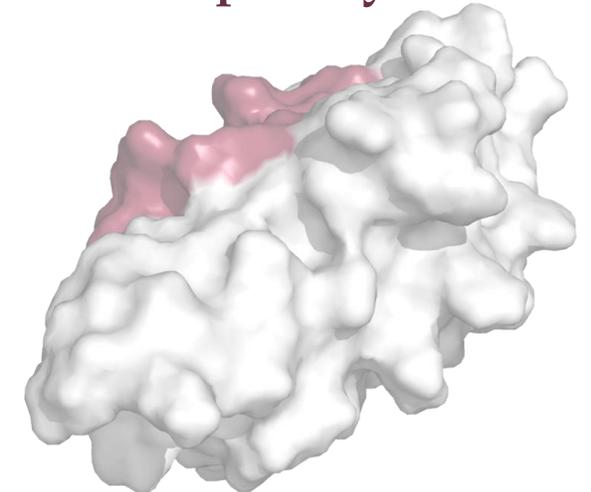
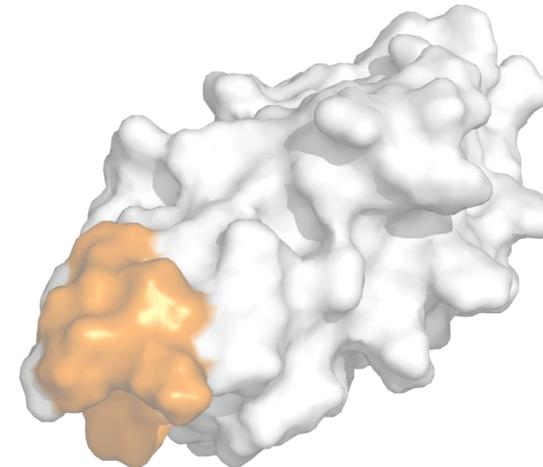
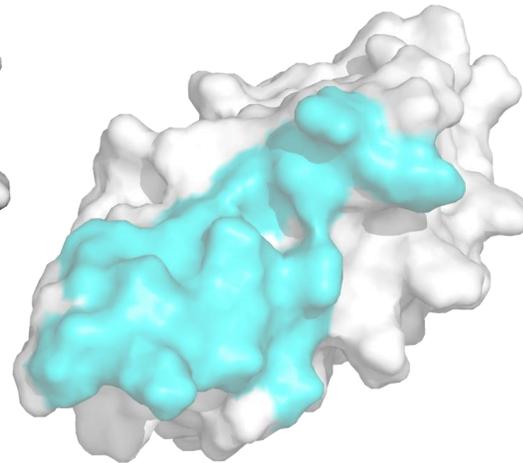
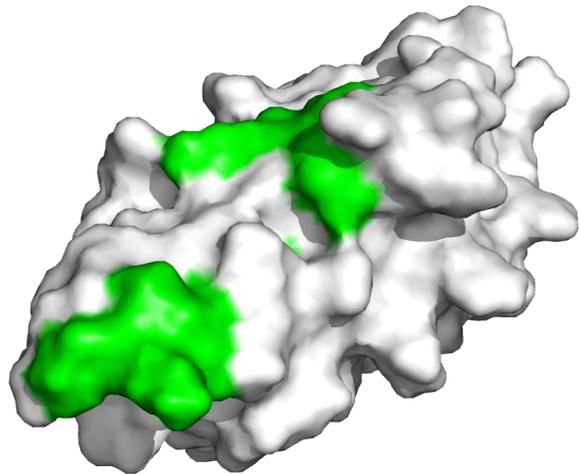
Пролголимаб, благодаря иному строению Fab-фрагмента, блокирует 2 эпитопа связывания лиганда PD-1 с рецептором PD-1

2 эпитопа связывания
рецептора PD-1 с
лигандом PD-L1

Область связывания
пролголимаба
захватывает оба
эпитопа

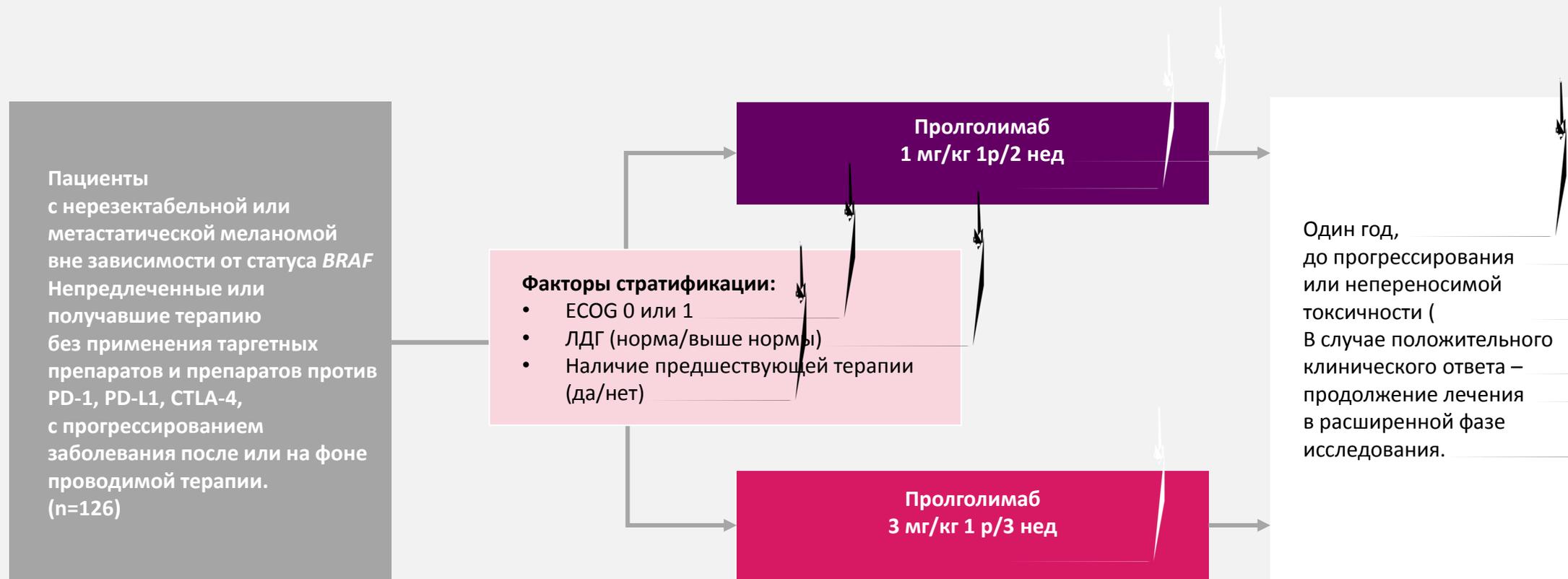
Область
связывания
ниволумаба

Область
связывания
пембролизумаба



Рецептор PD-1

КИ MIRACULUM: дизайн исследования



Первичная конечная точка:
Частота объективного ответа по независимой оценке () в каждой из групп отдельно

— (Восточная объединенная онкологическая группа)
ЛДГ – лактатдегидрогеназа



Популяция пациентов в исследовании «MIRACULUM» была более тяжелая, чем в исследованиях с ниволумабом и пембролизумабом

Показатель	MIRACULUM ^{3,4} (пролголимаб)	KEYNOTE-006 ¹ (пембролизумаб)	CheckMate 067 ² (ниволумаб)
ЛДГ ВГН			
линии предшествующей терапии			
Пациенты с метастазами в ЦНС	21%	10%	2.5%
Меланома нежной локализации			
Исходный размер опухоли (BTS)	Медиана 84 мм У 41% > 100 мм	Медиана 61 мм	У 25% > 97 мм
≥3 сайтов метастазирования	52.3%	Данных нет	18.7%

* Данные приведены не для прямого сравнения

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная объединенная онкологическая группа) BTS – baseline tumor size (исходный размер опухоли) ЛДГ – лактатдегидрогеназа ВГН – верхняя граница нормы

1) Schachter, J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 390, 1853-1862 (2017); 2) Wolchok, J.D., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 377, 1345-1356 (2017).

Результаты эффективности 1 линии терапии различных анти-PD-1 препаратов у пациентов с метастатической меланомой кожи*

Показатель	MIRACULUM ^{4,5} (пролголимаб) мг/кг каждые 2 недели	KEYNOTE-006 ¹ (пембролизумаб) мг/кг каждые или 3 недели	CheckMate 067 ^{2,3} (ниволумаб) 3 мг/кг каждые 2 недели
Частота объективных ответов	49%	40%	45%
летняя выживаемость без прогрессирования	42%	37%	37%
летняя общая выживаемость	64%	58%	59%
летняя общая выживаемость	55%	51%	52%

* Данные приведены не для прямого сравнения

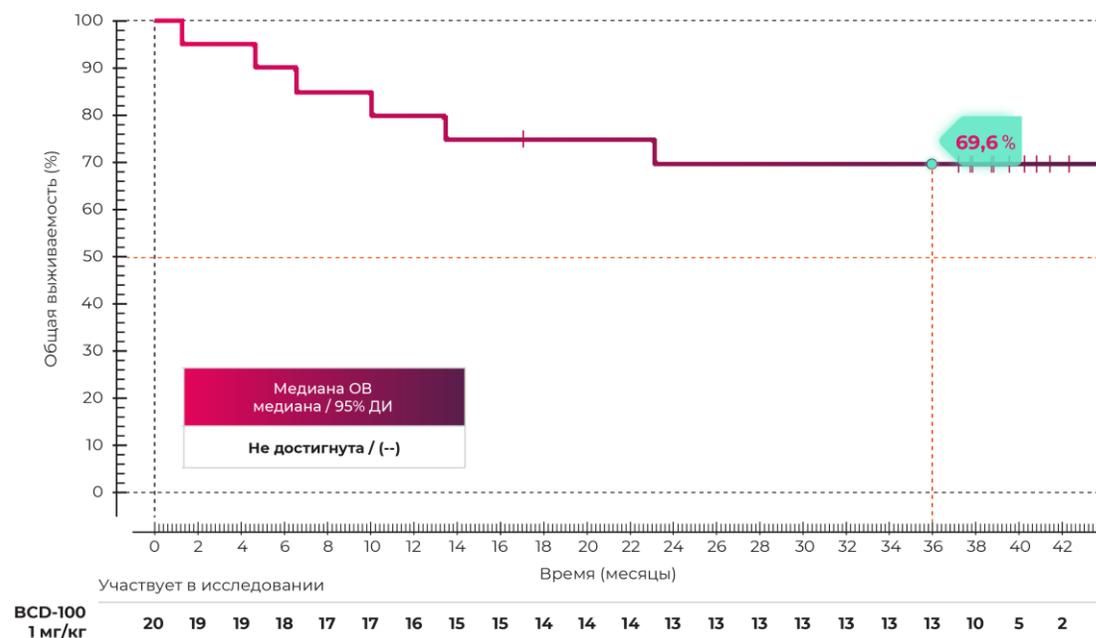
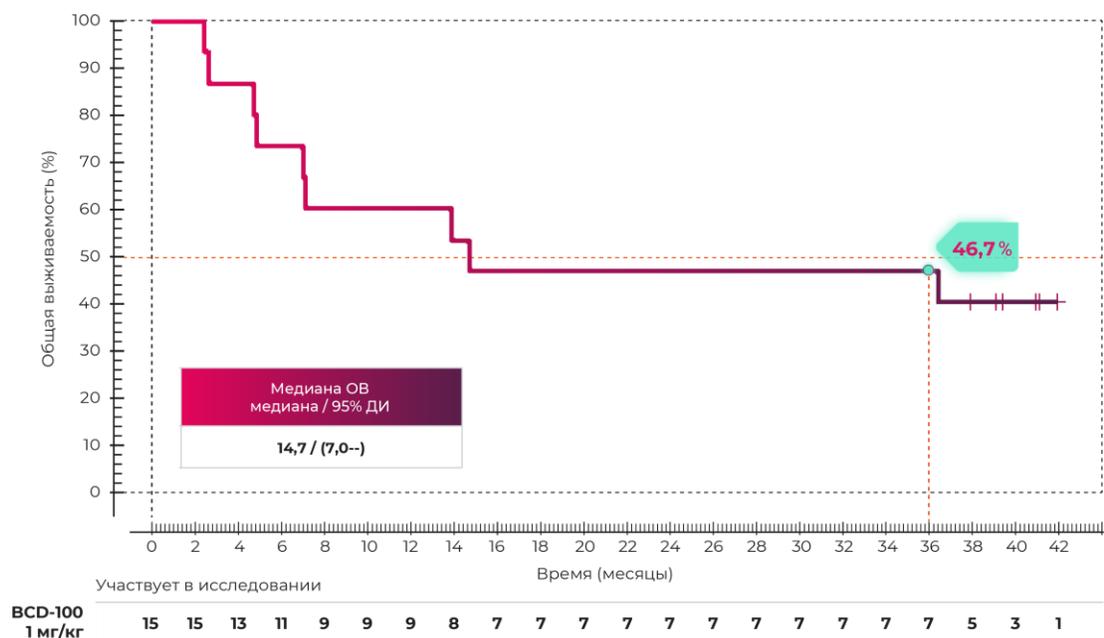
1. Robert C et al. Presented at AACR 2019. Abstract CT188
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017 ;377(14):1345–56.
3. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019 ;381(16):1535–46
4. Строяковский Д.Л., «Эффективность препарата пролголимаб – что нам известно?». VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020
5. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *European Journal of Cancer* 149 (2021), p. 222-232

MIRACULUM: оценка 3-летней выживаемости у пациентов в зависимости от наличия мутации в гене *BRAF*

Общая выживаемость

С мутацией в гене *BRAF* (+)

Без мутации в гене *BRAF* (-)





Пролголимаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности

Частота нежелательных явлений, связанных с терапией*

НЯ, связанные с терапией	MIRACULUM (пролголимаб) 1 мг/кг каждые 2 недели ^{3,4}	MIRACULUM (пролголимаб) 3 мг/кг каждые 3 недели ^{3,4}	Ниволумаб ¹ (Checkmate 067)	Пембролизумаб ² (Keynote-006)
НЯ любой степени	35 (55.6%)	34 (54.0%)	86%	79%
НЯ 3-4 ст.	8 (12.7%)	2 (3.2%)	21%	17%
СНЯ любой степени	2 (3.2%)	0	37%	12%
Частота прекращения терапии из-за развития НЯ	2 (3.2%)	1 (1.6%)	12%	12%
Длительность наблюдения, медиана	14,2 мес	16,7 мес	22,9 мес	

Исследование иммуногенности не выявило образования связывающих антител к пролголимабу ни у одного из пациентов (n=121)

* Данные приведены не для прямого сравнения

НЯ — нежелательные явления

СНЯ — серьезные нежелательные явления

1. Wolchok, J.D., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 377, 1345-1356 (2017).
2. Schachter, J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* 390, 1853-1862 (2017)
3. Проценко С. А., «Безопасность препарата пролголимаб – ожидаемое и неожиданное». VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020
4. Tjulandin S, Demidov L, Maiseyenko V et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *European Journal of Cancer* 149 (2021), p. 222-232



Моноиммунотерапия (анти-PD-1) в целом и препаратом пролголимаб в частности обладает наиболее благоприятным профилем безопасности*

	MIRACULUM (пролголимаб) 1 мг/кг каждые 2 недели ^{1,4}	PD-1 ингибитор ²	ИПИ+НИВО ²	BRAF ингибитор ³	BRAF + MEK ингибиторы ³
Частота НР 3-4 ст.	12.7%	21%	59%	52%	60%
СНР	3.2%	37%	73%	28%	37%
Прекращение терапии из-за развития НР	3.2%	12%	39%	11%	14%
Наиболее часто встречающиеся НР	Сыпь, зуд, гипотиреоз, артралгия, колит и диарея (особенно при применении комбинации с ипилимумабом) и др.			Сыпь, артралгия, фоточувствительность, плоскоклеточный рак кожи, диарея, слабость и др.	

ПРОЛГОЛИМАБ – самая безопасная опция терапии ММК

1. Проценко С. А., «Безопасность препарата пролголимаб – ожидаемое и неожиданное». VI Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи», 25-28 июня 2020
2. Wolchok, J.D., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. The New England journal of medicine 377, 1345-1356 (2017).
3. Ascierto, P.A., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet. Oncology 17, 1248-1260 (2016).
4. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. European Journal of Cancer 149 (2021), p. 222-232

*Данные приведены не для прямого сравнения

№3

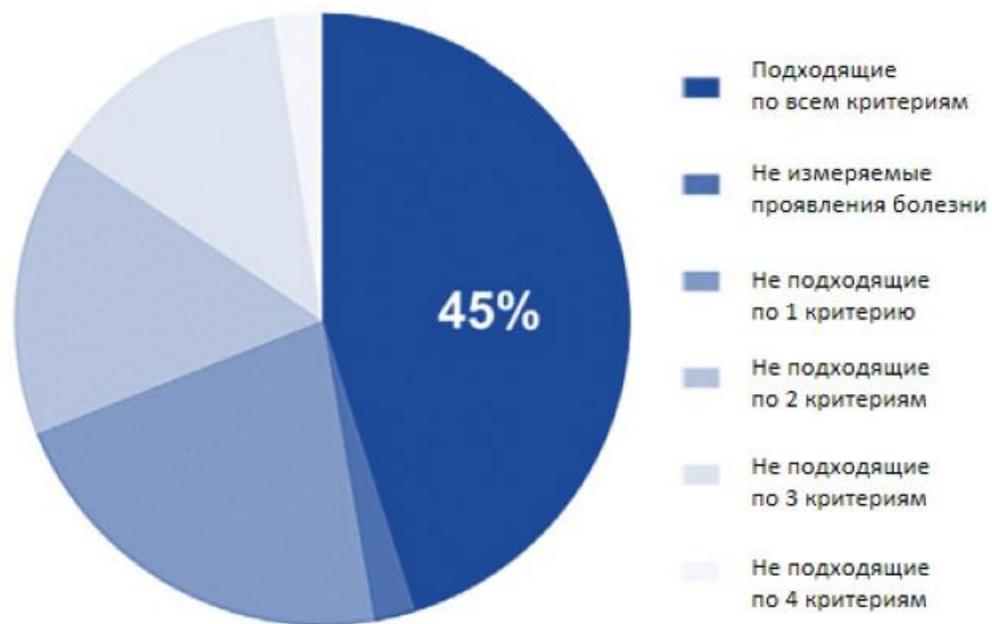


FORA - Исследование реальной клинической практики по оценке безопасности и эффективности пролголимаба

А какие результаты в реальной клинической практике?

Более половины пациентов с метастатической меланомой не подходят даже под формальные критерии включения III фаз клинических исследований

Пропорции пациентов, подходящих и не подходящих по критериям включения в клинические исследования⁵



Характеристики популяций в клинических исследованиях анти-PD-1 в метастатической меланоме

Показатель	MIRACULUM ^{3,4} (Пролголимаб)	KEYNOTE-006 ¹ (пембролизумаб)	CheckMate 067 ² (ниволумаб)
ECOG > 0	44%	31%	24.7%
ЛДГ > ВГН	34%	32.3%	35.4%
>1 линии предшествующей терапии	8%	<1%	0%
Пациенты с метастазами в ЦНС	21%	10%	2.5%
Меланома нежной локализации	7%	0%	0%
Исходный размер опухоли (BTS)	Медиана 84 мм У 41% > 100 мм	Медиана 61 мм	У 25% > 97 мм
≥3 сайтов метастазирования	52.3%	Данных нет	18.7%

1. Schachter, J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open label phase 3 study (KEYNOTE 006). *Lancet* 390, 1853-1862 (2017);
 2. Wolchok, J.D., et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 377, 1345-1356 (2017);
 3. Tjulandin S., Fedyanin M., Moiseenko V. et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_11): ki33-ki47. 10.1093/annonc/mdz451

4. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *European Journal of Cancer* 149 (2021), p. 222-232
 5. Doria et al. *EJC* 74 (2017) 89-95

FORA: многоцентровая наблюдательная программа по оценке безопасности и эффективности применения пролголимаба у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой (NCT05120024)

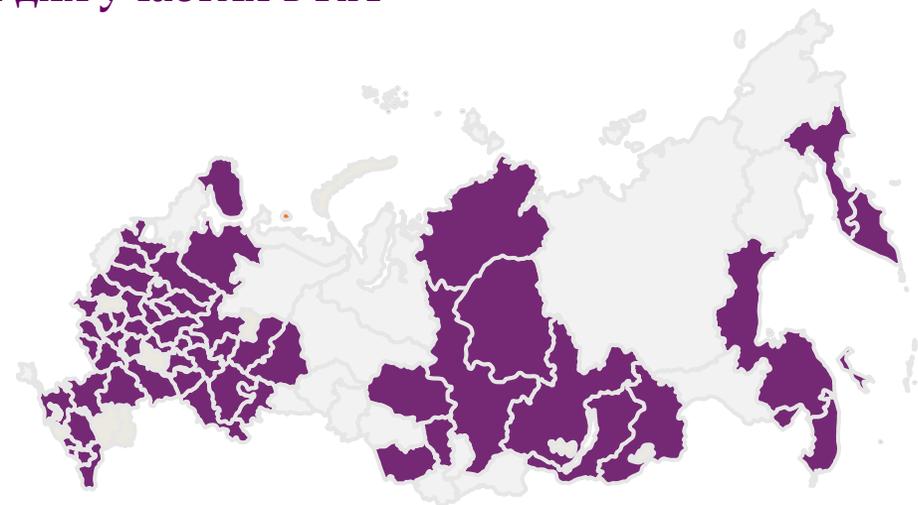
октябрь'20 – октябрь'22 (24 мес.) включено **700 пациентов:**

- >50% пациентов старше 60 лет
- 41% с сопутствующими заболеваниями, не соответствующими для участия в КИ

Цели исследования:

1. Описать безопасность использования препарата пролголимаб в стандартном режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели у пациентов с метастатической или неоперабельной меланомой в рутинной практике.
2. Оценить ВБП, ОВ, ЧОО, КЗ у всех пациентов и в отдельных подгруппах.

- Одобрено междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований 14.10.2020
- Включено 700 пациентов
- Промежуточный анализ представлен в рамках Конференции Ассоциации «Меланома.ПРО» "МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ" 2022.



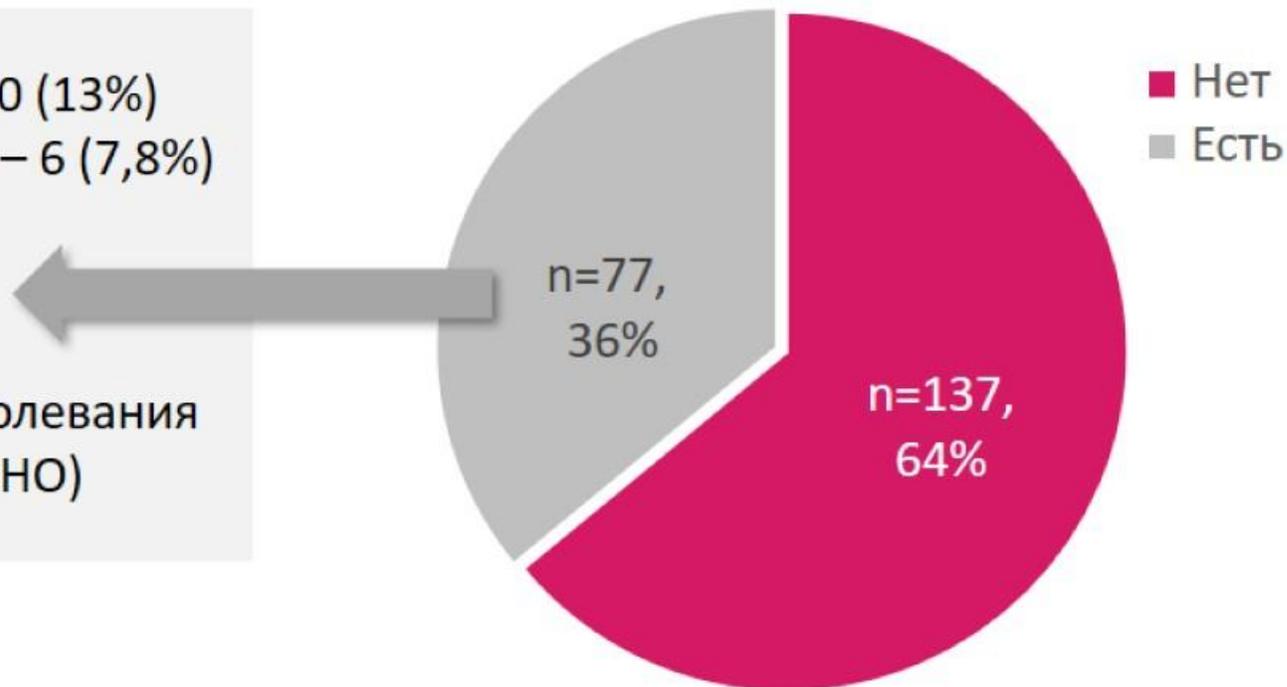
География медицинских центров и исследователи, принимающие участие в **FORA**

FORA: в реальной практике у значительной части пациентов с метастатической меланомой находятся сопутствующие заболевания

Наличие сопутствующих заболеваний¹

- Аутоиммунная патология – 10 (13%)
- Хроническая болезнь почек – 6 (7,8%)
- Гепатит В 1 (1,3%)
- СПИД – 1 (1,3%)

и другие (сахарный диабет, заболевания сердца и сосудов, ЖКТ, другие ЗНО)

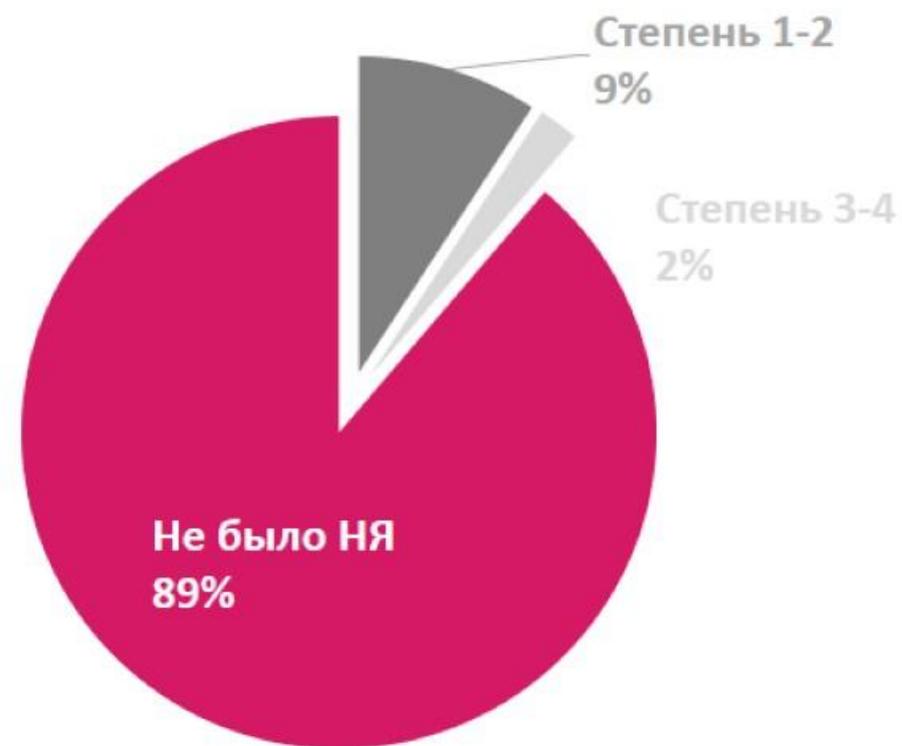


• Второй анализ, данные не опубликованы

FORA: результаты безопасности применения пролголимаба в реальной практике

Распределение в зависимости от наличия и степени нежелательных явлений (n=436)¹

Тип НЯ (все)	Степень 1-2	Степень 3-5
Дерматологическая токсичность	10	1
Эндокринопатии	11	
Печеночная токсичность	6	3
Общие (лихорадка)	1	
Периферическая нейропатия	1	
Диарея	3	
ОНМК ¹		2
COVID-19 ¹	2	1
Прочие, не связанные с терапией ¹	5	2



1 – не связанные с терапией пролголимабом; 1 летальный исход от ТЭЛА,

Примечание. Доли рассчитаны от числа пациентов в категории. FAS третий промежуточный анализ

1. Орлова К.В. «FORA – промежуточные результаты и взгляд в будущее». Второе совещание исследователей FOR A в рамках Ежегодной конференции с международным участием Ассоциации «Меланома.ПРО» "МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ" 2022. Москва, 2022.

FORA: пролголимаб показал сравнимую эффективность в клиническом исследовании и в реальной практике

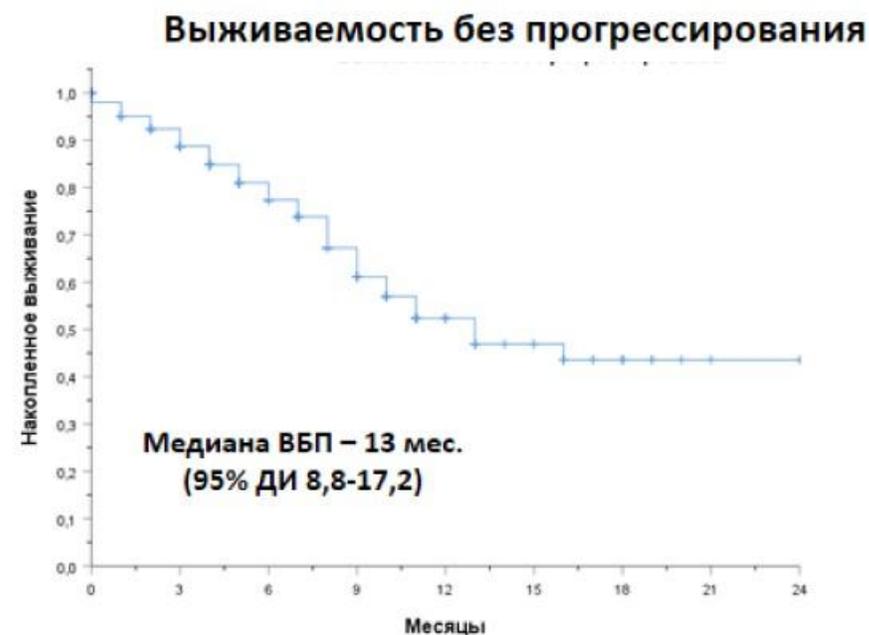
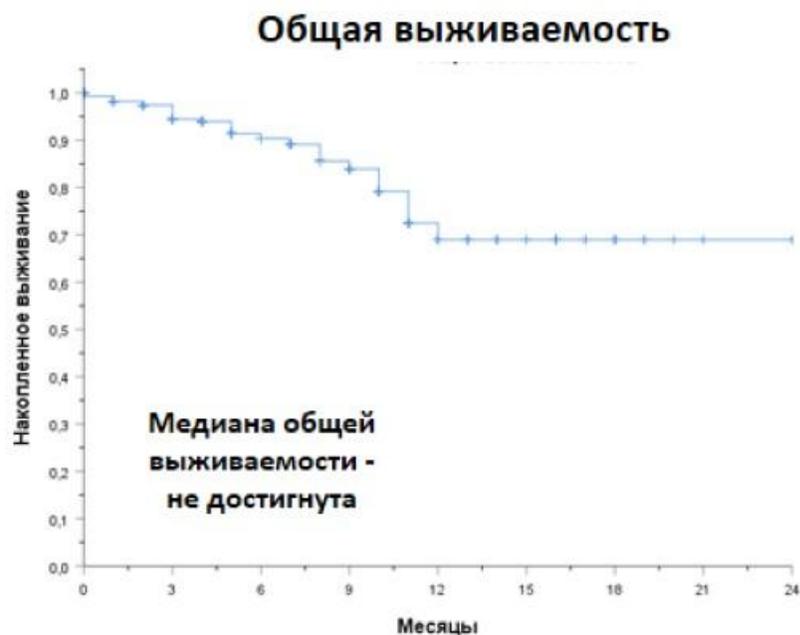
Эффективность пролголимаба в метастатической меланоме^{1,2}



1. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V et al. Novel PD-1 inhibitor prolarginab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *European Journal of Cancer* 149 (2021), p. 222-232

2. Орлова К.В. «FORA – промежуточные результаты и взгляд в будущее». Второе совещание исследователей FOR A в рамках Ежегодной конференции с международным участием Ассоциации «Меланома.ПРО» "МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ" 2022. Москва, 2022.

FORA: медиана общей выживаемости не была достигнута, медиана выживаемости без прогрессирования составила 13 месяцев¹



Среднее количество курсов – 7 курсов (1-40)
Медиана наблюдения – 7 мес. (1-24)

1. Орлова К.В. «FORA – промежуточные результаты и взгляд в будущее». Второе совещание исследователей FOR A в рамках Ежегодной конференции с международным участием Ассоциации «Меланома.ПРО» "МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ" 2022. Москва, 2022.

Эффективность терапии пролголимабом по данным клинического исследования и реальной клинической практики¹

Параметр	MIRACULUM	FORA, 1 анализ	FORA, 2 анализ	FORA, 3 анализ
Количество пациентов, n	63	70	108	242
Частота объективного ответ, %	38,1% (все)	35,7% (МК) 33,3% (все)	38,4% (МК) 36,1% (все)	37,7 (МК) 35,5% (все)
Частота контроля заболевания, %	63,5% (все)	75% (МК)	62,8% (МК)	65,9% (МК)
Медиана ВБП, мес.	8,84 мес. (95% ДИ 4,0-НД)	НД	НД	13 мес. (95% ДИ 8,8-17,2)
Медиана ОВ, мес.	НД	НД	НД	Не достигнута
Дата анализа	2020	Май 2021	Октябрь 2021	Май 2022

МК – меланома кожи

Данные не опубликованы, данные не прямого сравнения

1. Орлова К.В. «FORA – промежуточные результаты и взгляд в будущее». Второе совещание исследователей FOR A в рамках Ежегодной конференции с международным участием Ассоциации «Меланома.ПРО» "МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ" 2022. Москва, 2022.

Выводы

- Иммуноterapia – предпочтительная опция **1 линии** системной терапии для большинства пациентов с метастатической меланомой кожи независимо от статуса в отсутствие висцерального криза.
- Пролголимаб **первый отечественный оригинальный анти-PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом** для современной иммунотерапии неоперабельной меланомы.
- Пролголимаб в эффективности не уступает другим анти-препаратами и **является самой безопасной опцией терапии меланомы.**
- Пролголимаб демонстрирует **благоприятный профиль безопасности при использовании в рутинной практике**, в том числе у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

№4

Клинический случай применения препарата Фортека® (пролголимаб)

Пациент К., 1966 г.р.

Анамнез и история развития заболевания:

Опухолевое образование на коже передней грудной стенки отмечал в течении года. К онкологу по м/жительства обратился в сентябре 2021. Направлен в СОКОД, дообследован. Находился под наблюдением. Никакого лечения не получал в связи с работой вахтовым методом.

В декабре 2021 г операция футлярно фасциальное иссечение опухоли кожи передней грудной стенки, биопсия подмышечного лимфоузла справа.

Гистология от 17.12.2021 узловая пигментная веретенноклеточная меланома, размерами 7x5x4см, 3 уровень инвазии, с высокой митотической активностью, с изъязвлением, со слабой лимфоцитарной инфильтрацией. Края резекции без опухоли. Лимфоузлы подключичной и подмышечной клетчатки без метастазов.

Диагноз:

Меланома кожи передней грудной стенки pT4bN1bM0

Пациент К., 1966 г.р.

Обследование и лечение:

- КТ ОГК и ОБП от _____ – множественные метастазы в легкие **прогрессирование**
- BRAF от 11.01.2021 – мутация не обнаружена.
- ЛДГ – в пределах нормы
- _____ – _____
- Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2 ст., риск3. Ожирение 2 степени. ДГПЖ.

Консилиум 13.04.2022 г. рекомендована иммунотерапия препаратом пролголимаб мг/кг, курс 14 дней, до прогрессирования или непереносимой токсичности. Начало терапии – _____

Результаты лечения

Очаги:

КТ ОГК и ОБП от 13.04.2022 – в легких выявлены множественные образования местами сливного характера, размерами до 29*29мм, наибольшее в S10. Метастазы в медиастинальные, бронхопульмональные лимфоузлы.

Контрольные обследования:

КТ ОГК и ОБП от 19.07.2022 – множественные метастазы в легкие, с уменьшением количества и размеров по сравнению с 04.2022 г. Метастазы в медиастинальные, бронхопульмональные лимфоузлы. КТ картина бронхиолита верхней доли правого легкого – **стабилизация, зафиксировано НЯ - бронхиолит**

- Ранее описанные образования в нижних долях легких уменьшились количественно и в размерах, наибольшее в S10 до 25*12мм (ранее 29*29мм). Плотность образований уменьшилась, часть их них представлена участками "матового стекла". В S2 справа определяются центрилобулярные очаговые уплотнения по типу бронхиолита
- ЛАП медиастинальных л/узлов: паратрахеальный 20*12мм, в аортопульмональном окне 16*9мм, субкаринальные до 24*16мм, бронхопульмональные справа 31*15мм, слева 19*15мм.

Терапия пролголимабом приостановлена на 1,5 месяца в связи с развитием бронхиолита.

Результаты лечения

Контрольные обследования:

КТ ОГК и ОБП от 17.12.2022 – метастазы в легкие с признаками фибрирования. Метастазы в медиастинальные, бронхопульмональные лимфоузлы – **частичный ответ**

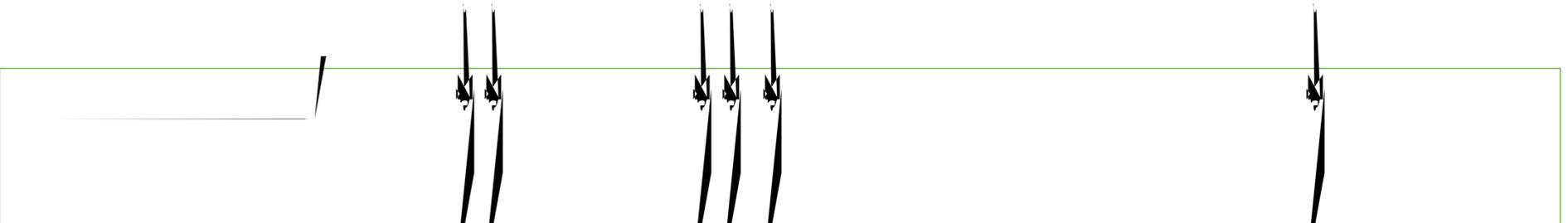
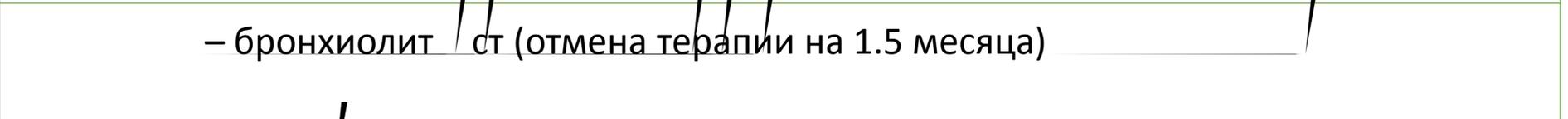
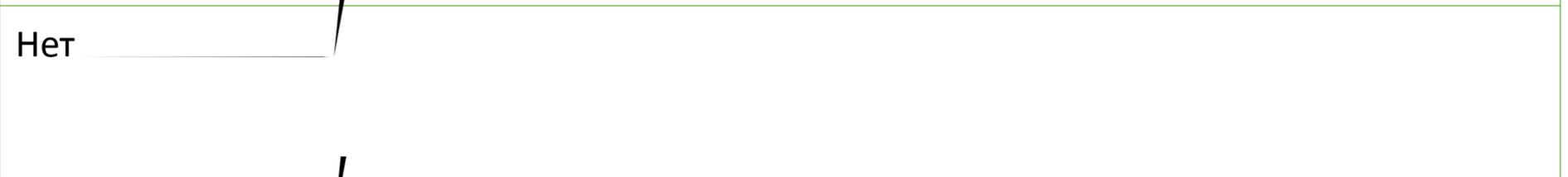
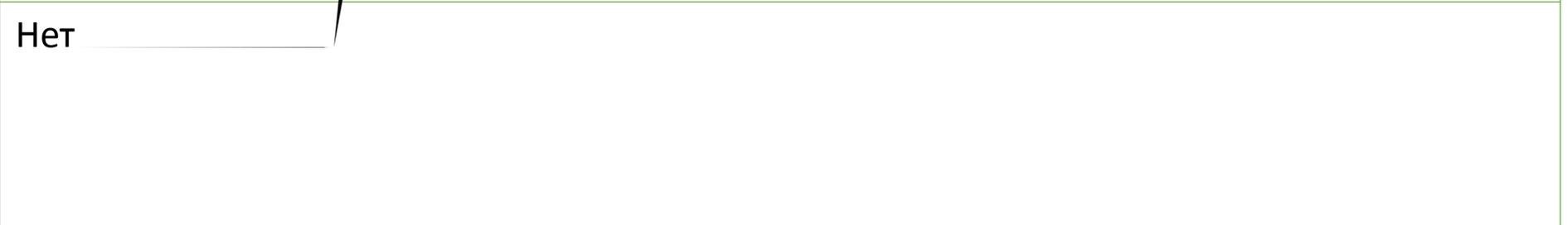
- На месте ранее описанных образований в нижних долях легких в настоящее время определяются тяжистые фиброзные уплотнения (ранее образования размерами в S10 справа до 25*12мм)
- ЛАП медиастинальных л/узлов: паратрахеальный 17*8мм (ранее до 20*12мм), в аортопульмональном окне 16*9мм (без динамики), субкаринальные до 11*15мм (ранее до 24*16мм), бронхопульмональные справа 31*15мм (без динамики), слева 19*15мм.

КТ ОГК и ОБП от 17.04.2023 – ранее описанные очаги без динамики – **стабилизация**

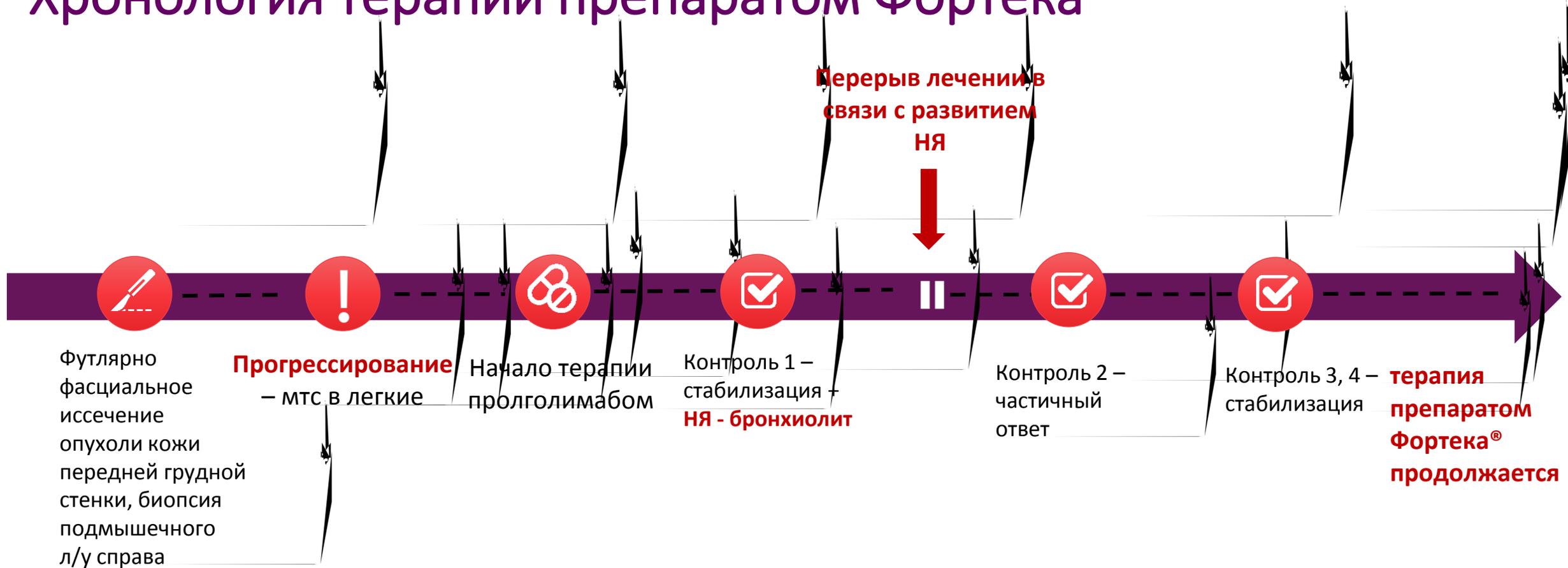
КТ ОГК и ОБП от 09.08.2023 – ранее описанные очаги без динамики – **стабилизация**

Терапия прогормонами продолжается в прежнем режиме.

Профиль безопасности

Количество введений	
Нежелательные явления	<p>– бронхиолит ст (отмена терапии на 1.5 месяца)</p> 
Серьезные нежелательные явления	Нет 
Отклонения лабораторных параметров или другие нарушения	Нет 

Хронология терапии препаратом Фортека®



Продолжительность ответа – 18 мес.

The image features a central text message 'Спасибо за внимание!' (Thank you for attention!) in white. The background is a vibrant purple with a grid pattern and faint molecular structures. Two hands are shown holding glowing blue chemical structures, with a bright light emanating from the right hand. The overall aesthetic is scientific and futuristic.

Спасибо за внимание!