



ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Клинические примеры
применения препарата
ФОРТЕКА® (МНН: пролголимаб)
из клинического исследования
MIRACULUM

BIOCAD
Biotechnology Company

ANAMNESIS VITAE & ANAMNESIS MORBI

Мужчина, 68 лет

Сопутствующие заболевания — гемангиома печени больших размеров

КТ головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза



Скрининг

- ECOG 0-1
- В анализах крови анемия легкой степени Hb97 г/л
- Гематурия (связанная с метастатическим поражением забрюшинного пространства и вовлечение в процесс правого мочеточника).
- Уровень ЛДГ = 213 Е/л (N: 135-215 Е/л)
- По органам и системам без патологии

Измеряемые очаги:

1. S9 левое легкое 40 x 26 мм
2. Подчелюстной л/у справа 17 x 16.5 мм
3. Метастаз в левой доли печени 12 x 11 мм
4. Метастаз в брюшине у левой доли печени 20 x 16 мм

Неизмеряемые очаги:

- Метастаз в плевре справа, аксиллярные лимфоузлы

Диагноз	Меланома кожи передней грудной стенки pT4bN0M0
Хирургическое лечение	Ноябрь 2013 — широкое иссечение опухоли кожи передней грудной стенки. Прогрессирование в июне 2017
Гистология и молекулярный профиль	Эпителиодно-веретеноклеточная меланома, изъязвляющая эпидермис, скудная лимфоидная инфильтрация. Толщина опухоли по Бреслоу - 6 мм, уровень инвазии по Кларку — III. 6 митозов на мм/2 <u>BRAF</u> : мутация V600E <u>KIT</u> : дикого типа
Лекарственное лечение	Прогрессирование заболевания от июня 2017 года — множественные метастазы в мягкие ткани, периферические лимфоузлы, внутригрудные лимфоузлы, легкие, печень, брюшину, забрюшинное пространство. Июнь-октябрь 2017 — паллиативная терапия: <ul style="list-style-type: none"> • Интерферон-альфа по 3 млн. ед. п/к через день
Статус на момент включения в КИ	Множественные метастазы в мягкие ткани, лимфоузлы, печень, легкие, забрюшинное пространство, брюшину

Ноябрь 2017



Хирургическое лечение первичной меланомы кожи грудной стенки

Июнь 2017



Прогрессирование заболевания. Начало терапии Интерфероном

Октябрь 2017



Начало терапии пролголимабом

Февраль 2018



Частичный ответ (уменьшение контрольных очагов на 34 %)

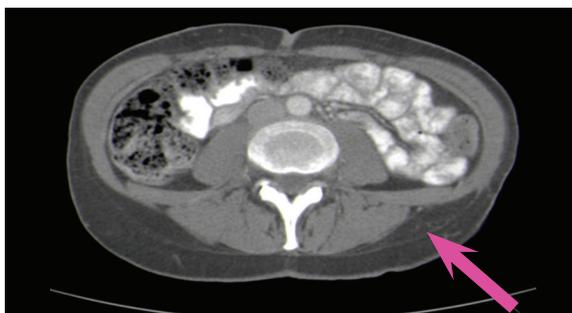
ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРОЛГОЛИМАБ

- Рандомизация в группу (режим дозирования пролголимаба): **3 мг/кг 1 раз в 3 недели**
- Дата начала терапии: Февраль 2018

КТ на момент скрининга



Полный ответ после 3-го введения (2 мес)



Сохранение полного ответа 15 месяцев



Кол-во введений	До сентября 2019 пациент получил 48 введений препарата
Нежелательные явления	Астения 1 ст, миастения 1 ст.
Серьезные нежелательные явления	В феврале 2018 года госпитализирован в городскую больницу с диагнозом острой кишечной непроходимости. Было проведено хирургическое вмешательство в объеме резекции подвздошной кишки с формированием анастомоза бок в бок. Причина острой кишечной непроходимости — метастаз в брыжейку подвздошной кишки. Связь с исследуемым препаратом сомнительная
Отклонения лабораторных параметров или другие нарушения	Проводился мониторинг клинического, биохимического анализов крови, тиреоидных гормонов: отклонений не выявлено
Метод купирования иоНЯ	Не проводилось
Модификация основного лечения	Не требовалась

КОММЕНТАРИЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА:

Терапия препаратом пролголимаб эффективна и безопасна у пациентов с метастатической меланомой кожи. При появлении церебральных метастазов и стабилизации заболевания по другим метастатическим очагам, стоит рассмотреть вопрос о продолжении терапии пролголимабом, дополнив ее стереотаксическим облучением головного мозга

Октябрь 2018



Регресс контрольных очагов 48 %

Март 2019



Метастаз в правой лобной доле 6x4 мм

Май 2019



Гамма нож

Август 2019



Получил 48 введений, продолжает терапию

Ответ длится >18 мес

ANAMNESIS VITAE & ANAMNESIS MORBI

Мужчина, 56 лет

Без значимой сопутствующей патологии

КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза



Скрининг

- ECOG 0
- Анализы крови без клинически значимых отклонений
- Уровень ЛДГ = 389 Е/л (N: 135-225 Е/л)
- По органам и системам без патологии

Измеряемые очаги:

1. В мягких тканях грудной клетки слева 54,0x120 мм
2. В S10 правого легкого 13x20 мм
3. В S6 левого легкого 12x17 мм
4. Паратрахеальный л/у справа 22 мм
5. Л/у от восходящей части дуги аорты до 20 мм

Неизмеряемые очаги:

- В правой теменной доле г.м. образование 13x16 мм

Диагноз	Меланома кожи грудной клетки T4N1M0
Хирургическое лечение	Широкое иссечение опухоли от 22.04.2016 г. Генерализация в мае 2017, MTS в п/о рубец, подмышечные л/у слева. 23.06.2017 — иссечение MTS п/о рубца, подмышечная ЛАЭ слева. 10.2017 — MTS в мягкие ткани грудной клетки, левое плечо, лёгкие, Л/У средостения
Гистология и молекулярный профиль	Узловая меланома. Толщина по Бреслоу — 10 мм, уровень инвазии по Кларку — 4 BRAF: Н/Д KIT: Н/Д
Лекарственное лечение	До включения пациента в исследование не проводилось
Статус на момент включения в КИ	В левой подмышечной области с распространением на подключичную и внутреннюю поверхность левого плеча — подкожный опухолевый инфильтрат протяженностью около 30 см с множественными внутрикожными образованиями от 3 до 7 мм

22.04.2016



Радикальная операция

23.06.2017



Хирургическое лечение рецидива

Октябрь 2017



Начало терапии пролголимабом

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРОЛГОЛИМАБ

- Рандомизация в группу (режим дозирования пролголимаба): **1 мг/кг 1 раз в 2 недели**
- Дата начала терапии: Декабрь 2017

КТ на момент скрининга (декабрь 2017)



Частичный ответ (4 мес)



Сохранение частичного ответа — 14 мес



Динамика целевых очагов

Очаг	КТ на скрининге, мм	КТ 4 мес, мм	КТ 14 мес, мм
№1 S10 правого легкого	13x20	2x2	0 (не визуализируется)
№2 S6 левого легкого	12x17	0 (не визуализируется)	0 (не визуализируется)
№3 Паратрахеальный л/у справа	22	14	7
№4 Парааортальный л/у	20	8	4
№5 Мягкие ткани грудной клетки слева	54x120	19x30	13x24

Профиль безопасности

Кол-во введений	До 25.02.2019 пациент получил 33 введения препарата
Нежелательные явления	Изолированный подъем систолического АД 2 ст. по протоколу
Серьезные нежелательные явления	Пневмония, бронхолит 3 ст. тяжести, с госпитализацией в отделение пульмонологии с 23.05.2018 г
Отклонения лабораторных параметров или другие нарушения	Проводился мониторинг клинического, биохимического анализов крови, тиреоидных гормонов: повышение ТТГ до 5,33 (N=0,27-4,2)
Метод купирования НЯ	СНЯ — Антибактериальная терапия и системные ГКС в дозе 1 мг/кг. НЯ — тирозол 5 мг через день до нормализации ТТГ
Модификация основного лечения	Временная отмена препарата с 15.05.2018 по 05.07.2018
Исход сНЯ	По данным КТ от 04.07.2018 - полное излечение (инфильтрации в легочной ткани не выявлено)

КОММЕНТАРИЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА:

В настоящее время частичный ответ сохраняется с регрессией

29.01.2018



Частичный
ответ

25.02.2019



Получил
33 введения,
продолжает
терапию

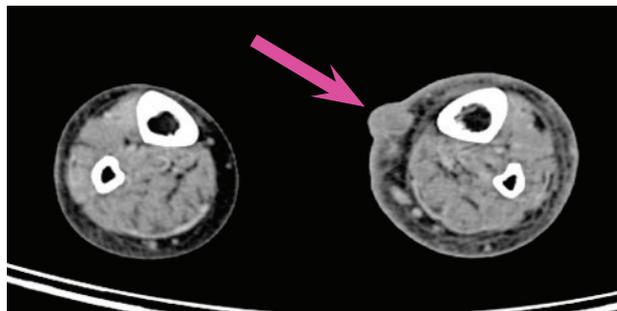
Ответ длится
>12 мес

ANAMNESIS VITAE & ANAMNESIS MORBI

Женщина, 66 лет

Без значимой сопутствующей патологии

КТ нижних конечностей



Скрининг (21.11.2017)

- ECOG 0
- Анализы крови без клинически значимых отклонений
- Уровень ЛДГ = 193 Е/л (N: 135-215 Е/л)
- По органам и системам без патологии

Измеряемые очаги:

- внутрикожный узел левой голени 21x17 мм

Неизмеряемые очаги:

- подкожный узел левого бедра 2 мм

Диагноз	Меланома кожи левой голени pT4bN3M0 Прогрессирование 09.2017 — появление новых транспортных метастазов
Хирургическое лечение	11.04.2016 — иссечение опухоли кожи, аргоноплазменная коагуляция транспортных метастазов голени, паховобедренная лимфаденэктомия слева. Изолированная регионарная химиоперфузия левой нижней конечности мелфаланом 90 мг
Гистология и молекулярный профиль	Изъязвленная узловая эпителиоидноклеточная меланома кожи с сателлитами по периферии, незначительной лимфоидной инфильтрацией, высокой митотической активностью, 6 мм по Бреслоу, 5 уровень инвазии по Кларку. Метастаз в 1 из 4 паховобедренных лимфоузлов. Статус мутаций BRAF и KIT неизвестен.
Лекарственное лечение	<ul style="list-style-type: none"> • Прогрессирование, ХТ (дакарбазин) с 08.2016 по 10.2016 • Прогрессирование, иммунотерапия (Альтевир) с 10.2016 по 08.2017
Статус на момент включения в КИ	Единичный внутрикожный метастаз левой голени

11.04.2016



Иссечение опухоли кожи, аргоноплазменная коагуляция транспортных метастазов голени, паховобедренная лимфаденэктомия слева

08.2016 - 10.2016



ХТ
(дакарбазин)

10.2016 - 08.2017

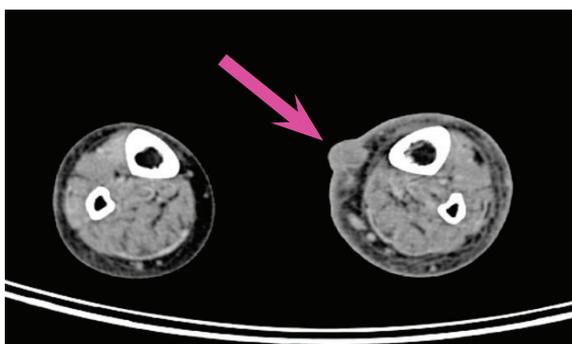


ИТ
(альтевир)

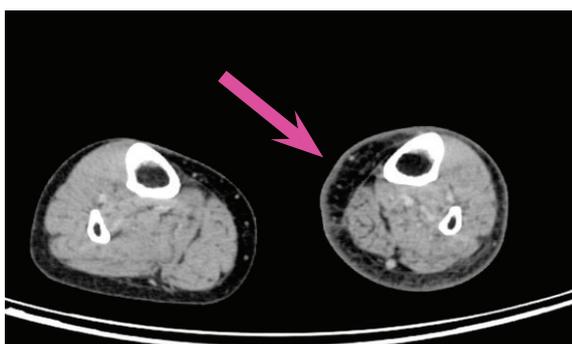
ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРОЛГОЛИМАБ

- Рандомизация в группу (режим дозирования пролголимаба): **3 мг/кг 1 раз в 3 недели**
- Дата начала терапии: Декабрь 2017

КТ на момент скрининга (декабрь 2017)



Полный эффект (2 мес)



Кол-во введений	До 12.2018 пациентка получила 18 введений препарата
Нежелательные явления	Нет
Серьезные нежелательные явления	Нет
Отклонения лабораторных параметров или другие нарушения	Проводился мониторинг клинического, биохимического анализов крови, тиреоидных гормонов: единичное отклонение в виде лейкопении 1 ст в период В5-В6
Метод купирования ионЯ	Нет
Модификация основного лечения	Не модифицировалось

КОММЕНТАРИЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА:

Назначение иммунотерапии позволило пациентке жить без прогрессирования уже более 25 мес, пациентка активна, работает, наблюдение продолжается. Стоит отметить благоприятный профиль безопасности и отсутствие нежелательных реакций на всём протяжении лечения

Декабрь 2017



Начало терапии пролголимабом

Февраль 2018



Полный регресс

Ответ длится >25 мес

ANAMNESIS VITAE & ANAMNESIS MORBI

Женщина, 57 лет

Без значимой сопутствующей патологии

Скрининг (22.12.2017)

- ECOG 0
- Анализы крови без клинически значимых отклонений
- Уровень ЛДГ = 176 Е/л (N: 135-215 Е/л)
- По органам и системам без патологии

Измеряемые очаги:

- Парааортальный лимфоузел 19x15мм

Неизмеряемые очаги:

- Ретропекторальный лимфоузел
- Общие повздошные лимфоузлы справа
- Наружные повздошные справа
- Внутренние повздошные справа

Диагноз	Меланома кожи задней поверхности шеи TхN0M0
Хирургическое лечение	Хирургическое лечение от 1991 г. Хирургическое лечение по поводу метастазов кожи спины от 2003 г., 2004 г. Прогрессирование от 05.2017 г. Метастазы в лимфатические узлы шеи справа, подмышечные лимфатические узлы справа. Подмышечная лимфаденэктомия от 06.2017 г., шейная лимфаденэктомия от 28.07.2017 г.
Гистология и молекулярный профиль	Метастазы меланомы <u>BRAF</u> : мутация V600E
Лекарственное лечение	Адьювантная иммунотерапия дендритноклеточной вакциной с 08.09.2017 по 03.11.2017
Статус на момент включения в КИ	На фоне лечения появились множественные забрюшинные лимфатические узлы, увеличился ретропекторальный лимфатический узел

1991, 2003, 2004, 2017 гг.



Хирургическое лечение опухоли и метастазов в коже спины, подмышечных и шейных лимфоузлов

01.2017 – 01.2018



Адьювантная иммунотерапия дендритноклеточной вакциной. Прогрессирование

Декабрь 2017



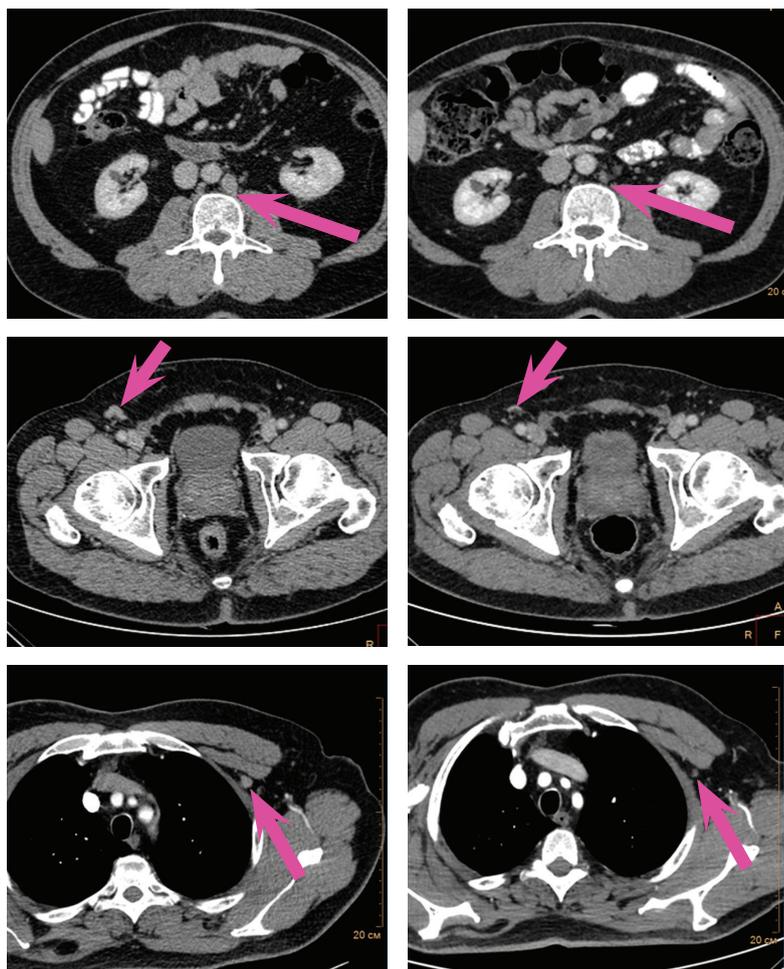
Начало терапии пролголимабом

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРОЛГОЛИМАБ

- Рандомизация в группу (режим дозирования пролголимаба): **1 мг/кг 1 раз в 2 недели**
- Дата начала терапии: 26 декабря 2017

КТ на момент скрининга

Частичный эффект (3 мес.)



Кол-во введений	До 22.01.2019 пациент получил 35 введений препарата
Нежелательные явления	Астения 1 ст., сахарный диабет 1 типа
Серьезные нежелательные явления	Госпитализация по поводу сахарного диабета
Отклонения лабораторных параметров или другие нарушения	Проводился мониторинг клинического, биохимического анализов крови, тиреоидных гормонов: отклонений не выявлено
Метод купирования иоНЯ	Заместительная терапия
Модификация основного лечения	Приостановлено

КОММЕНТАРИЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА:

Назначение иммунотерапии позволило пациенту жить без прогрессирования уже более 18 мес., пациент активен, работает, наблюдение продолжается. Возникновение иммуноопосредованных осложнений коррелируют с эффектом лечения.

Февраль 2018



Частичный регресс

Январь 2019



35 введений пролголимаба до СНЯ.

С января 2019 наблюдается (8 мес после завершения терапии)

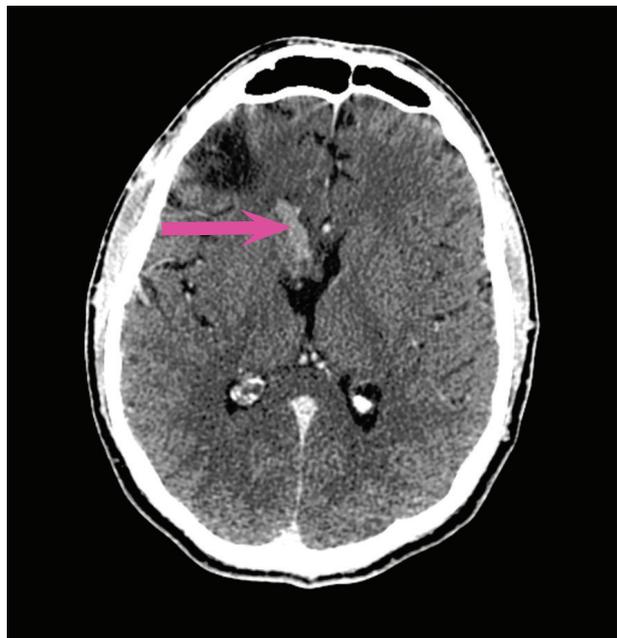
Ответ длится >18 мес

ANAMNESIS VITAE & ANAMNESIS MORBI

Мужчина, 35 лет

Без значимой сопутствующей патологии

КТ головного мозга 01.09.2017



Скрининг (17.01.2018)

- ECOG 1
- Анализы крови без клинически значимых отклонений
- Уровень ЛДГ = 295 Е/л (N: 135-215 Е/л)
- По органам и системам без патологии

Измеряемые очаги:

- В головном мозге в области переднего рога правого желудочка до 25 мм

Диагноз	Меланома без первично выявленного очага, метастазы в головной мозг, мягкие ткани
Хирургическое лечение	09.11.2017 по месту жительства выполнено удаление внутримозговой опухоли зрительного бугра справа г/о метастаз беспигментной меланомы. 08.12.2017 – эксцизионная биопсия образований левой ягодичной области, передней брюшной стенки (метаболически активных очагов по данным ПЭТ-КТ). Г/о метастазы меланомы
Гистология и молекулярный профиль	Метастаз беспигментной меланомы <u>BRAF</u> : мутация V600E <u>KIT</u> : дикого типа
Лекарственное лечение	Системного лечения не получал
Статус на момент включения в КИ	По данным ПЭТ-КТ два метаболически активных очага в головном мозге

Ноябрь-Декабрь 2017



Хирургическое лечение метастазов в головном мозге и мягких тканях (без первично выявленного очага)

Январь 2018

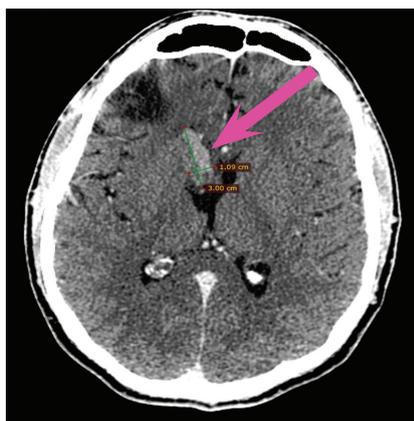


Начало терапии пролголимабом

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРОЛГОЛИМАБ

- Рандомизация в группу (режим дозирования пролголимаба): **1 мг/кг 1 раз в 2 недели**
- Дата начала терапии: 29.01.2018

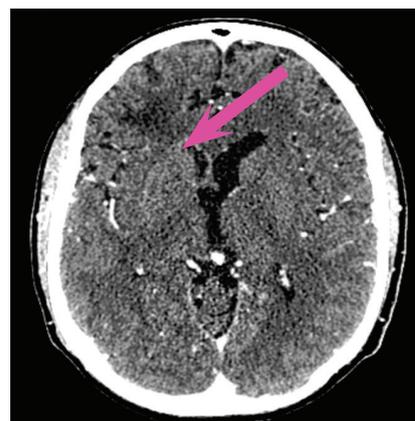
Скрининг 17.01.2018



18 введений 30.10.2018



Сохранение полного ответа. 27 введений



Кол-во введений	42
Нежелательные явления	Транзиторный гипертиреоз 1 ст.
Серьезные нежелательные явления	Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было
Отклонения лабораторных параметров или другие нарушения	Проводился мониторинг клинического, биохимического анализов крови, тиреоидных гормонов
Метод купирования иоНЯ	Не требовалась
Модификация основного лечения	Не требовалась

КОММЕНТАРИЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА:

Применение пролголимаба позволило достичь полного ответа у пациента с метастазами в головном мозге. На протяжении длительного применения из нежелательных реакций был отмечен только гипертиреоз 1 степени

Октябрь 2018



Полный ответ

10.09.2019



Получил 42 введения, продолжает терапию

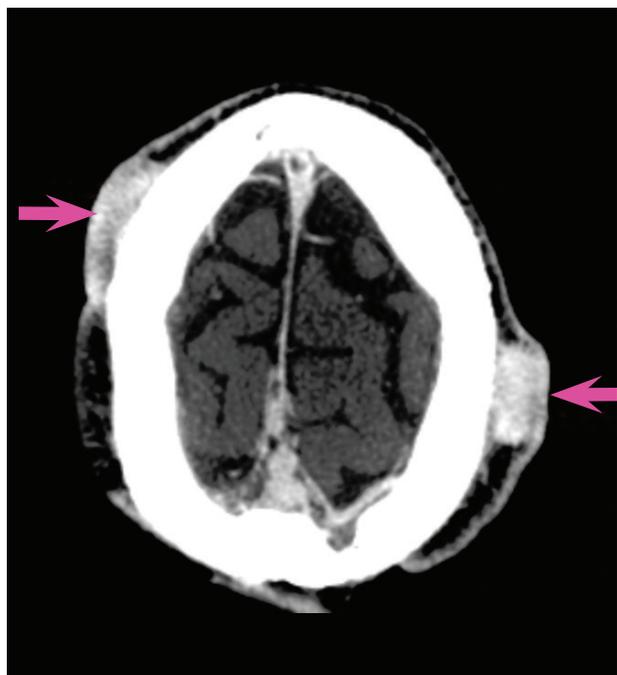
Ответ длится
>11 мес

ANAMNESIS VITAE & ANAMNESIS MORBI

Мужчина, 69 лет

Без значимой сопутствующей патологии

КТ головного мозга 01.09.2017



Скрининг (30.08.2017)

- ECOG 1
- Анализы крови без клинически значимых отклонений
- Уровень ЛДГ = 269 Е/л (N: 135-215 Е/л)
- По органам и системам без патологии

Измеряемые очаги:

- В легких до 22 мм, в мягких тканях лобной области до 34 мм

Диагноз	Меланома волосистой части головы, метастазы в легкие, мягкие ткани
Хирургическое лечение	<p>В 2015 выявлено образование теменно-затылочной области справа 23.09.2015 по данным биопсии – нейрофиброма?</p> <p>28.02.2015 выполнено удаление образования</p> <p>30.05.2017 удаление рецидивной опухоли г/о саркоматоидная меланома</p> <p>12.07.2017 при КТ – множественные метастазы в легких</p>
Гистология и молекулярный профиль	<p>Саркоматоидная меланома</p> <p><u>BRAF</u>: дикого типа</p> <p><u>KIT</u>: дикого типа</p>
Лекарственное лечение	1 курс ХИТ: ронколейкин+цисплатин+блеомицин+винкристин+дакарбазин (Август 2017)
Статус на момент включения в КИ	Очаг в мягких тканях правой лобной области, множественные метастазы в легких

Февраль 2017



Хирургическое удаление первичного очага

Июль 2017



Системная терапия по поводу прогрессирования

08.09.2017

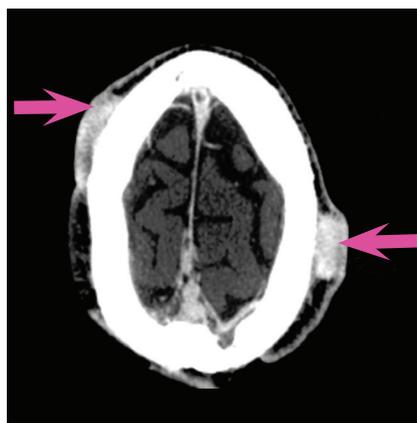


Начало терапии пролголимабом

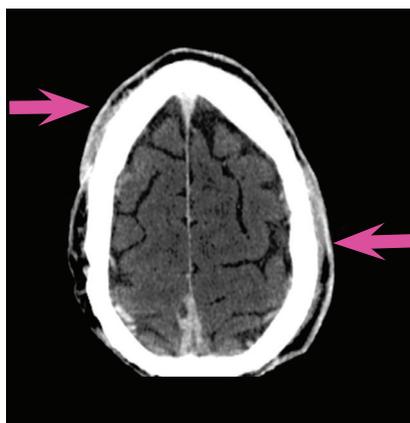
ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРОЛГОЛИМАБ

- Рандомизация в группу (режим дозирования пролголимаба): **1 мг/кг 1 раз в 2 недели**
- Дата начала терапии: 08.09.2018

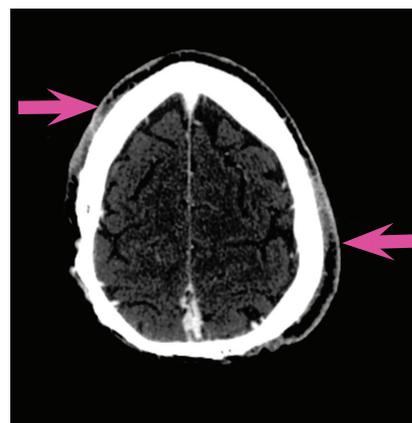
Скрининг 01.09.2017



Полный ответ (2 мес.)



Сохранение полного ответа (13 мес.)



Кол-во введений	До 08.09.2019 пациент получил 28 введений препарата
Нежелательные явления	Гипотиреоз 1 ст., купированный медикаментозно (гормонозаместительная терапия)
Серьезные нежелательные явления	Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было
Отклонения лабораторных параметров или другие нарушения	Проводился мониторинг клинического, биохимического анализов крови, тиреоидных гормонов
Метод купирования иОНЯ	Гормонозаместительная терапия (L-тироксин)
Модификация основного лечения	Не требовалась

КОММЕНТАРИЙ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА:

Применение пролголимаба позволило достичь полного ответа в кратчайшие сроки (2 мес.) у пациента с метастазами в легких и мягких тканях головы. На протяжении длительного применения из нежелательных реакций был отмечен только гипотиреоз 1 степени, который купировался применением гормонозаместительной терапией

01.11.2017



Полный ответ

18.09.2019



Получил 48 введений, продолжает терапию

Ответ длится
22 мес



ФОРТЕКА®
пролголимаб

Возможность победить



Первый* PD-1 ингибитор класса IgG1 с модифицированным Fc-фрагментом¹

В первой линии терапии позволяет** достичь ЧОО у 48 %, 12-мес ВБП 44,6 % и 12-мес ОВ у 71,8 % пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой кожи²

Высокие показатели эффективности в минимальной дозировке 1 мг/кг 1 раз в 2 недели³

***FORTECA** — **FOR T-Effectors Cells** (англ.) — для Т-эффекторных клеток;

Forte (лат.) — шанс

ВБП — выживаемость без прогрессирования;
ОВ — общая выживаемость; ЧОО — частота объективного ответа.

* зарегистрированный

** при применении в режиме дозирования 1 мг/кг каждые 2 недели

1. S.A. Tyulyandin et al. / Journal of modern oncology. 2017; 19 (3): 5-12. 2. Строяковский Д.Л. «MIRACULUM: чудо произошло. Где, когда, и что дальше?» устный доклад, онкологический форум «БЕЛЫЕ НОЧИ» 2019, г. Санкт-Петербург. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФОРТЕКА®. Регистрационное удостоверение ЛП-06173 от 16.04.20

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

RU.FOR.00009.05.03.2020.

BIOCAD
Biotechnology Company