

Производитель:
Мерк КГаА, 64293 Дармштадт,
Франкфуртерштрассе 250, Германия
Представительство в Украине
ФАРМОНИКС ЛИМИТЕД
01054 Киев, ул. Тургеневская, 15
Тел. +38 044 492 76 16, Факс +38 044 492 76 17
Регистрационное свидетельство МОЗ Украины
№730/08-300200000 от 26.11.2008

ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Блокирует РЭФР — открывает новые возможности



Ответ опухоли и вторичная резектабельность метастазов колоректального рака в печень после неoadьювантной терапии с цетуксимабом: рандомизированное исследование 2 фазы CELIM

Folprecht *et al. Lancet Oncol* 2010

Мерк Сероно Онкология | Комбинация имеет ключевое значение





ЭРБИТУКС плюс химиотерапия FOLFOX или FOLFIRI в первой линии лечения мКРР

Схема исследования

Исследование CELIM являлось открытым кооперированным рандомизированным клиническим испытанием II фазы, спланированным с целью оценки эффективности добавления препарата ЭРБИТУКС к химиотерапии по схемам FOLFOX или FOLFIRI в первой линии лечения пациентов с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень.

Был проведен ретроспективный слепой хирургический анализ с целью объективной оценки любых изменений резектабельности у пациентов с рентгенологическим контролем, выполненным в начале исследования и во время лечения.

- Стратификация:
 - Техническая резектабельность
 - Количество метастазов
 - Использование ПЭТ для определения стадии заболевания
 - Статус экспрессии РЭФР
- Популяции:
 - Рандомизированные пациенты (n = 111)
 - Популяция анализа безопасности (n = 109)
 - Популяция лечебного намерения (n = 106)

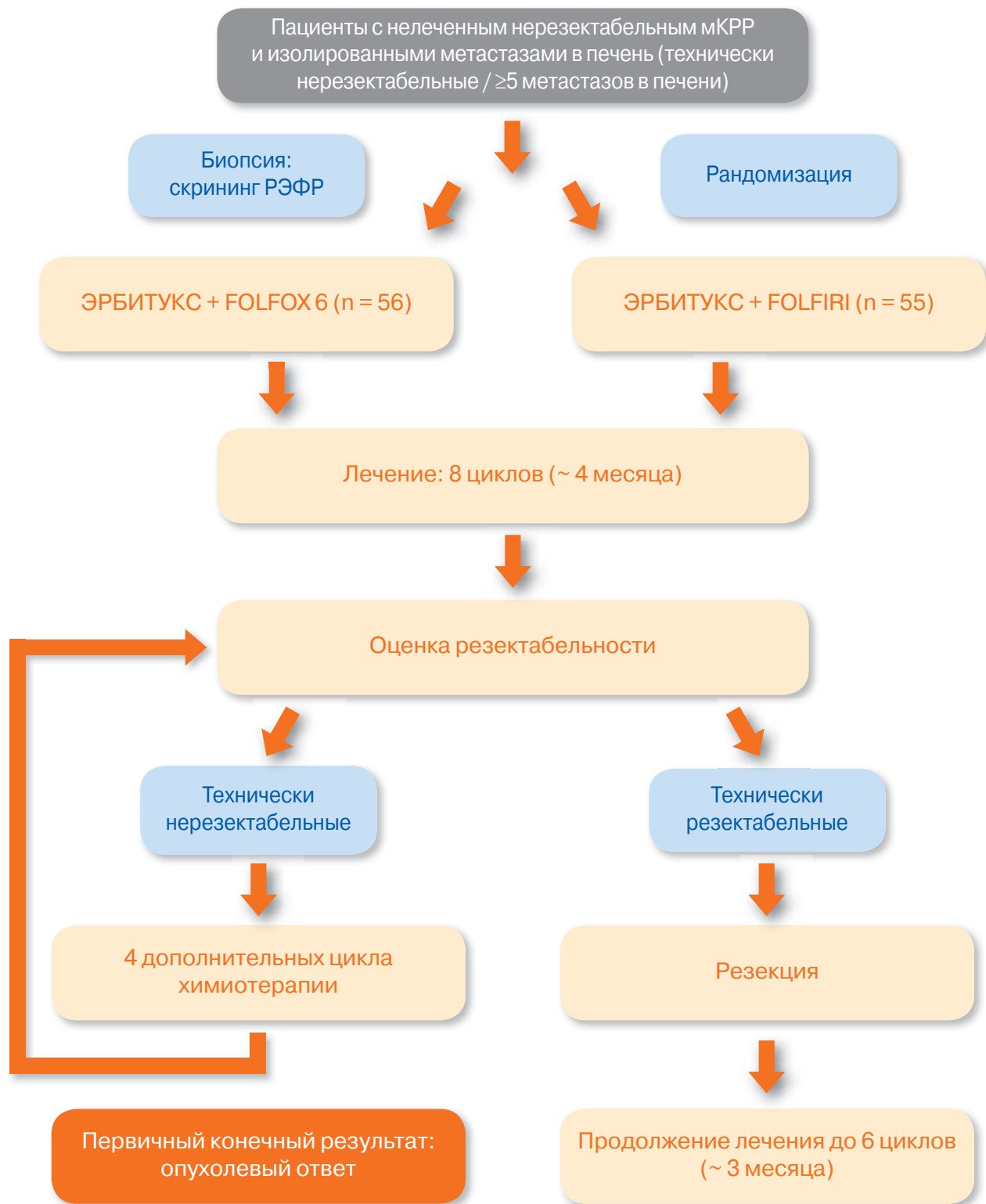
*Исследование CELIM - Цетуксимаб в неoadъювантном лечении нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень.

ПЭТ - позитрон-эмиссионная томография; ПЛН - популяция лечебного намерения; Р - рандомизация; В/В - внутривенно.

FOLFOX6: [оксалиплатин 100 мг/м², фолиат калиция 400 мг/м² и фторурацил 400 мг/м² в/в болюсно, в последующем длительная инфузия по 2,400 мг/м² на протяжении 46 час (каждые 2 недели)].

FOLFIRI: [ириротекан 180 мг/м², фолиат калиция 400 мг/м² и фторурацил внутривенно по 400 мг/м² в/в болюсно, в последующем длительная инфузия на протяжении 2,400 мг/м² на протяжении 46 час (каждые 2 недели)].

Эрбитукс: в начале 400 мг/м² initially, в последующем по 250 мг/м² раз в неделю.





ЭРБИТУКС плюс химиотерапия FOLFOX или FOLFIRI в первой линии лечения мКРР

Конечные показатели

- Первичный конечный показатель: частота ответа
- Вторичные конечные показатели:
 - Частота выполнения резекции с радикализмом R0
 - Выживаемость без прогрессирования*
 - Общая выживаемость
 - Безопасность
 - Оценка роли прогностических молекулярных маркеров ответа и токсичности

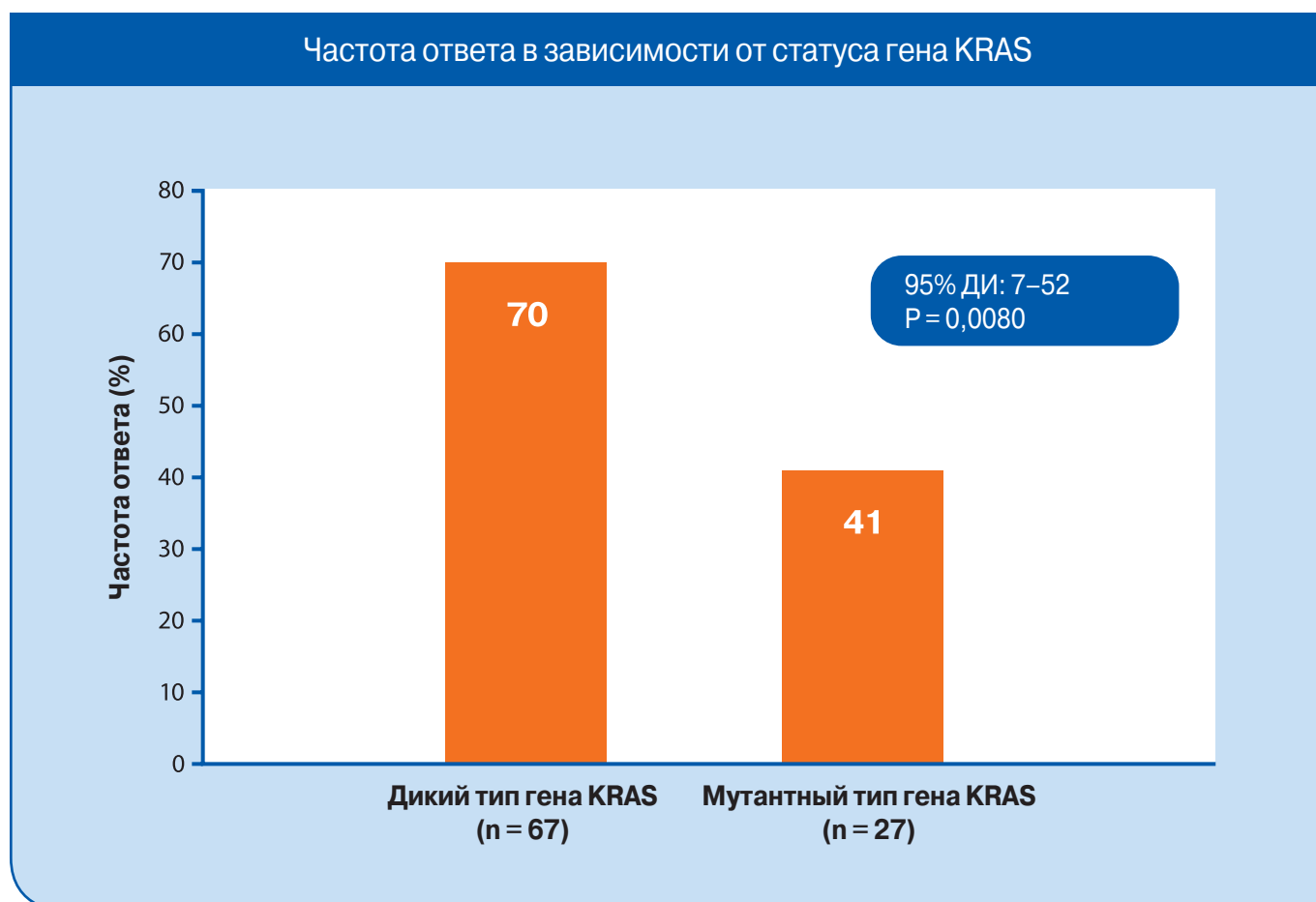
Исходные характеристики пациентов и заболевания

Характеристика	ПЛН	
	ЭРБИТУКС + FOLFOX 6 (n = 56)	ЭРБИТУКС + FOLFIRI (n = 55)
Мужчины	36	35
Средний возраст, лет	65.1	62.0
Использование ПЭТ для определения стадии		
Да	9	11
Локализация первичной опухоли		
Ободочная кишка	34	27
Прямая кишка	21	28
Нет данных	1	0
Метастазы в печень		
<5	13	17
5–10	31	27
>10	11	8
Нет данных	1	3
Предшествующее лечение		
Адьювантная химиотерапия	6	12
Адьювантная лучевая терапия	1	8

- Статус KRAS опухолей оценивался у 99 пациентов (89%)
- 71% пациентов с поддающимся оценке статусом KRAS являлись носителями дикого типа гена KRAS опухоли.

Результаты — частота опухолевого ответа

- Объективный ответ опухоли наблюдался у 68% пациентов, получавших ЭРБИТУКС + химиотерапию FOLFOX6, и 57% пациентов, получавших ЭРБИТУКС + химиотерапию FOLFIRI
 - Разность между группами лечения не являлась статистически значимой
- Ретроспективный анализ засвидетельствовал, что частота ответа опухоли была значительно выше у пациентов с диким типом гена KRAS, чем у больных с мутантным геном KRAS опухолей

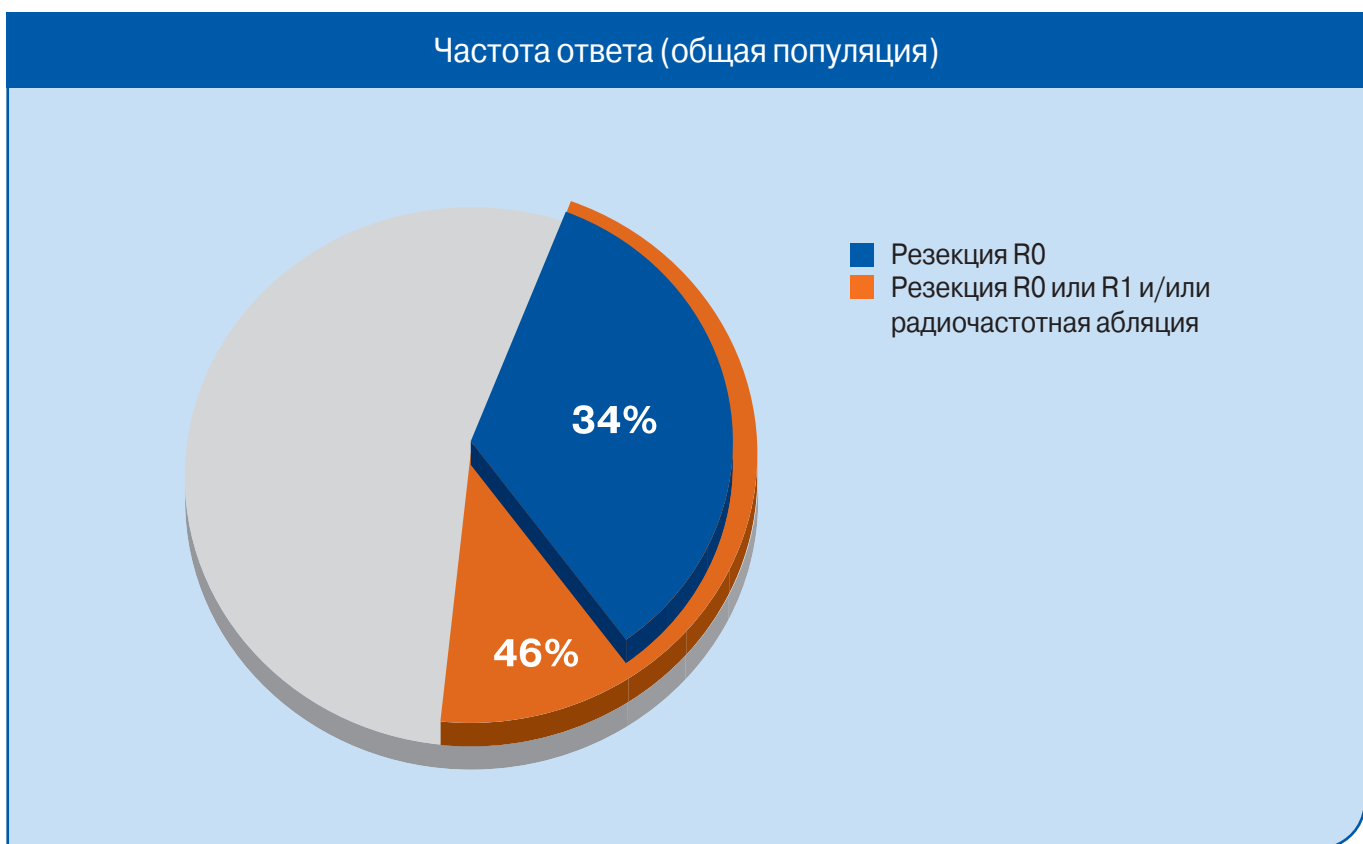




ЭРБИТУКС плюс химиотерапия FOLFOX или FOLFIRI в первой линии лечения мКРР

Результаты — частота проведения резекции с радикализмом R0

- Резекцию с радикализмом R0 удалось выполнить у 34% пациентов, включая:
 - 40% пациентов с пятью и более метастазами в печень
 - 28% пациентов с технически нерезектабельными метастазами



- Средний период времени до резекции или диагностической лапаротомии составлял 5,1 месяца
 - Резекцию планировали выполнять на протяжении первых 4–6 недель после последнего цикла лечения

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭРБИТУКСА В КОМБИНАЦИИ С ХИМИОТЕРАПИЕЙ FOLFOX ИЛИ FOLFIRI СОПРОВОЖДАЕТСЯ ВЫСОКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЧАСТОТЫ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕЗЕКЦИИ С РАДИКАЛИЗМОМ R0, ЧТО СВЯЗАНО С ПОВЫШЕНИЕМ ШАНСОВ НА ИЗЛЕЧЕНИЕ

Результаты — резектабельность

Слепой хирургический анализ МРТ или КТ снимков проводился с целью объективной оценки изменения резектабельности во время лечения. Анализ резектабельности был основан исключительно на оценке снимков, при этом какие-либо другие характеристики пациентов не учитывались.

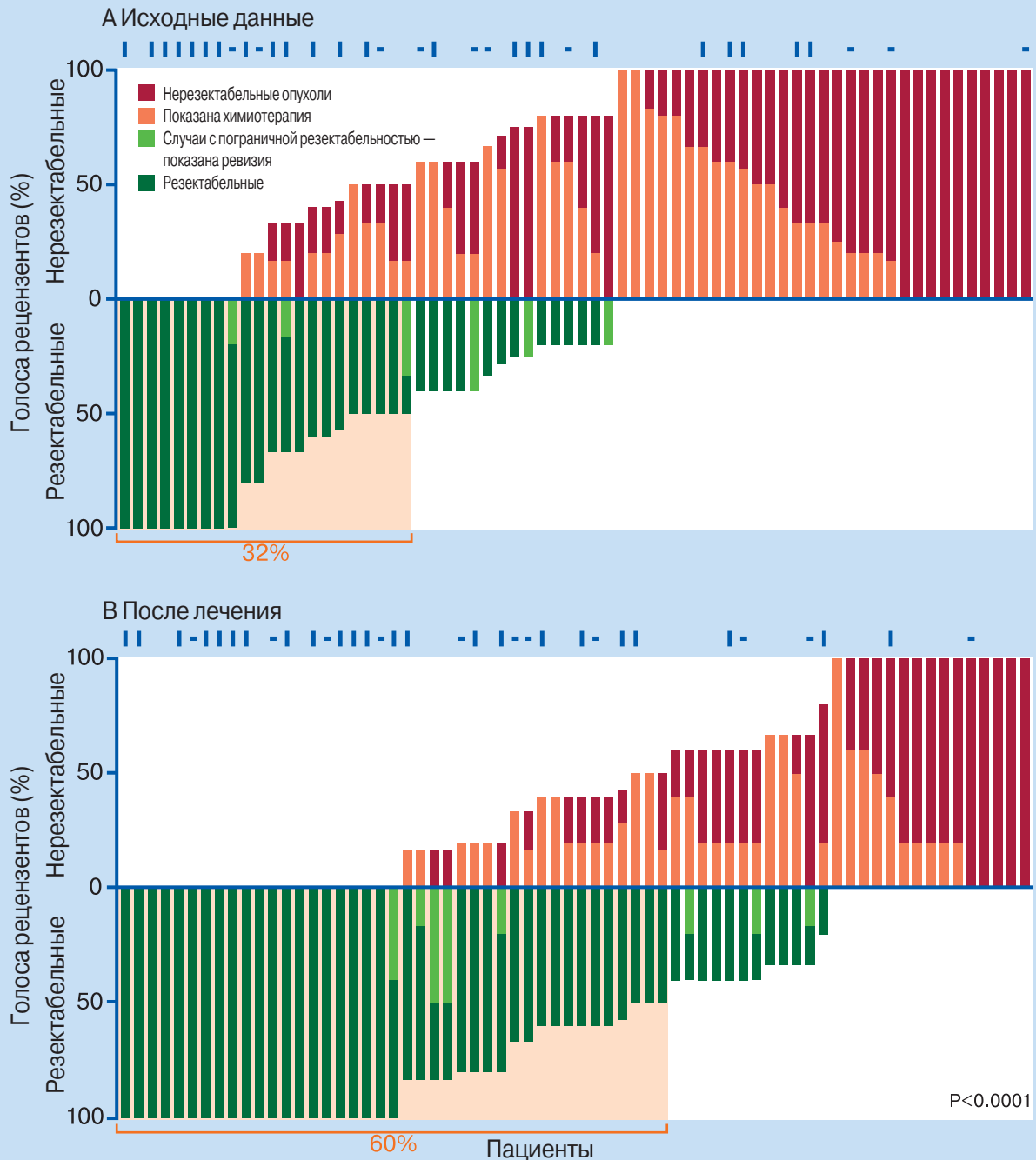
Семь хирургов были привлечены к анализу, во время каждой рабочей встречи присутствовало как минимум пять хирургов. Всего удалось получить 181 серию МРТ или КТ снимков, из которых 171 серия снимков была проанализирована. Исходные и контрольные серии снимков имелись у 68 из 106 пациентов.

- Анализ продемонстрировал выраженное повышение резектабельности — с 32% на исходном этапе до 60% после лечения ЭРБИТУКС + химиотерапия ($p < 0,0001$)



ЭРБИТУКС плюс химиотерапия FOLFOX или FOLFIRI в первой линии лечения мКРР

Резектабельность на исходном этапе и после лечения препаратом ЭРБИТУКС + химиотерапия по результатам хирургической оценки снимков



Результаты — самые распространенные побочные эффекты 3–4 степени тяжести*

Предоперационные побочные эффекты	ЭРБИТУКС + FOLFOX6 (n = 54)	ЭРБИТУКС + FOLFIRI (n = 55)
Любые токсические эффекты	38	41
Нейтропения	13	12
Тромбоцитопения**	6	0
Тошнота или рвота**	4	0
Диарея	5	10
Аллергические реакции	5	2
Токсические реакции со стороны кожи	15	22
Инфекции**	0	5
Периферическая нейропатия ≥ 2 степени тяжести	12	0
Другие токсические реакции со стороны нервной системы	3	2
Алопеция ≥ 2 степени тяжести**	0	4

Токсические эффекты соответствовали 3 степени тяжести и выше, если не указывалось иное. Данные представляют собой число пациентов.

* За исключением «любых токсических эффектов», эффекты включались в таблицу, если они наблюдались более чем у 3 пациентов (2,75%).

** Выраженная разность.

Выводы

ЭРБИТУКС в первой линии лечения пациентов с мКРР и диким типом гена KRAS опухоли



Добавление препарата ЭРБИТУКС к химиотерапии FOLFOX или FOLFIRI обеспечивало:

- Высокую частоту опухолевого ответа
- Высокую частоту проведения резекции с радикализмом R0 при шансах на излечение

“Высокий процент ответивших на лечение, особенно достижение радикализма R0 у 34% пациентов с первично нерезектабельными изолированными метастазами рака в печень, свидетельствует о том, каких результатов можно достичь в данной ситуации”¹

Tejpar S et al. Lancet Oncol 2010

Краткая инструкция по применению препарата Эрбитукс® (цетуксимаб), информация для специалистов. Форма выпуска: р-р для инфузий по 5 мг/20мл во флаконах. Фармакологические свойства: Эрбитукс® - химерное моноклональное антитело IgG1, направленное против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях. Эрбитукс блокирует связывание эндогенных лигандов EGFR, что приводит к ингибированию функций рецепторов, подавляя их активацию и последующие пути передачи сигналов. Показания к применению: Метастатический колоректальный рак у комбинации со стандартной химиотерапией как I линия терапии, или в виде монотерапии у пациентов, у которых терапия на основе оксалиплатина или иринотекана была неэффективной или которые не могут переносить иринотекан. Лечение пациентов с локально распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с радиационной терапией как I линия терапии; пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ в комбинации с химиотерапией (ХТ) на основе платины, а также как монотерапия в случае неэффективности использования предыдущих схем химиотерапии. Противопоказания: Выраженная (3/4 ст.) гиперчувствительность к цетуксимабу, беременность и кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены). Способ применения и дозы: Эрбитукс вводится в/в со скоростью не более чем 10 мг/мин, с исп. инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном. При всех показаниях препарат вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (ПТ) (первая инфузия) в виде 120 мин. инфузии и далее в дозе 250мг/м² ПТ в виде 60 мин. инфузии. Эрбитукс нельзя смешивать с другими лек. средствами. При КРР: При комб. терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз, изложенных в информации о данном лек. препарате. ХТ препарат вводится не ранее чем через 1ч. после окончания инфузии Эрбитукса®. Терапию Эрбитуксом® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. При ПРГШ: При применении Эрбитукса® в сочетании с лучевой терапией (ЛТ), лечение Эрбитуксом® рекомендуется начинать за 7 дней до начала ЛТ и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой ЛТ. У пациентов с рецидивирующим или метастатическим ПРГШ в комбинации с ХТ на основе препаратов платины (до 6-ти циклов) Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. ХТ назначается не ранее чем через час после окончания инфузии Эрбитукса®. Рекомендации по корректировке дозового режима: При развитии кожных реакций (КР) 3 степени токсичности согласно классификации National Cancer Institute (NCI-CTC), применение Эрбитукса® необходимо прервать. Возобновление терапии допускается только в случае разрешения реакции до 2 степени. Если тяжелые КР возникают впервые, лечение можно возобновить без изменения уровня дозы. При вторичном или третичном развитии тяжелых КР, применение Эрбитукса® снова необходимо прервать. Терапию можно возобновить на более низком дозовом уровне (200 мг/м² ПТ после второго возникновения реакции и 150 мг/м² - после третьего), если реакция разрешилась до 2 степени. Если тяжелые КР развиваются в четвертый раз или не разрешаются до 2 степени выраженности во время отмены препарата, терапию Эрбитуксом® следует прекратить. Побочные действия: Основные побочные действия Эрбитукса® - КР, отмечаемые у 80 % пациентов, гипомагниемия - у 10 % пациентов и инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов - более чем в 10 % случаев, инфузионные реакции с выраженными симптомами - примерно 1 % случаев. Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Эрбитукса®, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (>1/10), часто (от >1/100 до <1/10), нечасто (от > 1/1000 до < 1/100), редко (от > 1/10000 до <1/1000), крайне редко (<1/10000). Со стороны НС: часто- головная боль; со стороны органов зрения: часто конъюнктивиты, редко блефариты, кератиты. Со стороны дыхательной системы: редко легочная эмболия; со стороны ЖКТ: часто диарея, тошнота, рвота. Со стороны кожи и подкожных структур: часто КР (акне-подобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихия). В 15 % КР носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство КР развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима; суперинфекции кожных повреждений (нарушение целостности кожного покрова) в отдельных случаях могут привести к развитию суперинфекции, которые могут способствовать развитию воспаления ПЖК, рожистому воспалению или к потенциально смертельно-опасным осложнениям -таким как стафилококковый эпидермальный некролиз - синдром Лайелла, или сепсису. Со стороны метаболизма и питания: часто гипомагниемия, гипокальциемия, анорексия со снижением веса; со стороны ССС: редко - тромбоз глубоких вен. Общие нарушения и условия изменения назначения: часто легкие или средней тяжести инфузионные реакции (слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка); мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению; часто выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузии). Основной механизм развития этих реакций не установлен, возможно некоторые из них могут носить анафилактическую/анафилактическую природу, включают бронхоспазм, крапивницу, снижение артериального давления, потерю сознания или шок. В редких случаях отмечается стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. Со стороны гепато-билиарной системы: повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы. Условия хранения: хранить при температуре 2-8 °С. Не замораживать. Срок годности: 3 года. Не применять по истечении срока годности. Условия отпуска из аптек: По рецепту.

Конечный результат	ЭРБИТУКС плюс FOLFOX6 или FOLFIRI
Частота ответа	<p>62% частота объективного ответа опухоли</p> <p>70% частота объективного ответа опухоли у пациентов с диким типом гена KRAS</p>
Частота выполнения резекции R0	<p>34% частота выполнения резекции R0 (частота резекции в целом составляет 46%)</p> <p>Значительное возрастание шансов на проведение резекции при ретроспективном анализе — с 32% на исходном этапе до 60% после лечения препаратом ЭРБИТУКС + химиотерапия (p <0,0001)</p>