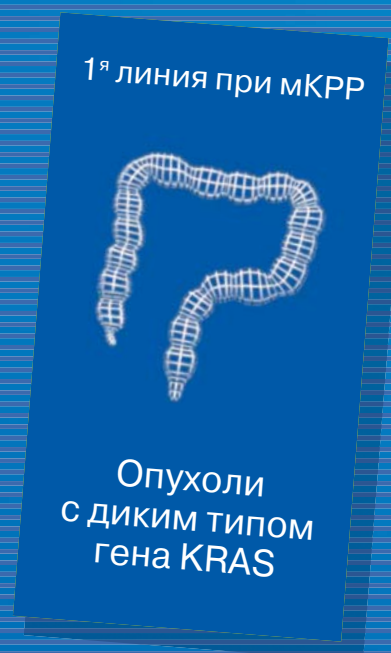


Производитель:  
Мерк КГаА, 64293 Дармштадт,  
Франкфуртерштрассе 250, Германия  
Представительство в Украине  
ФАРМОНИКС ЛИМИТЕД  
01054 Киев, ул. Тургеневская, 15  
Тел. +38 044 492 76 16, Факс +38 044 492 76 17  
Регистрационное свидетельство МОЗ Украины  
№730/08-300200000 от 26.11.2008

**ЭРБИТУКС®**  
**ЦЕТУКСИМАБ**

Блокирует РЭФР — открывает новые возможности



**Ответ опухоли и вторичная  
резектабельность метастазов  
колоректального рака в печень  
после неоадьювантной 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)

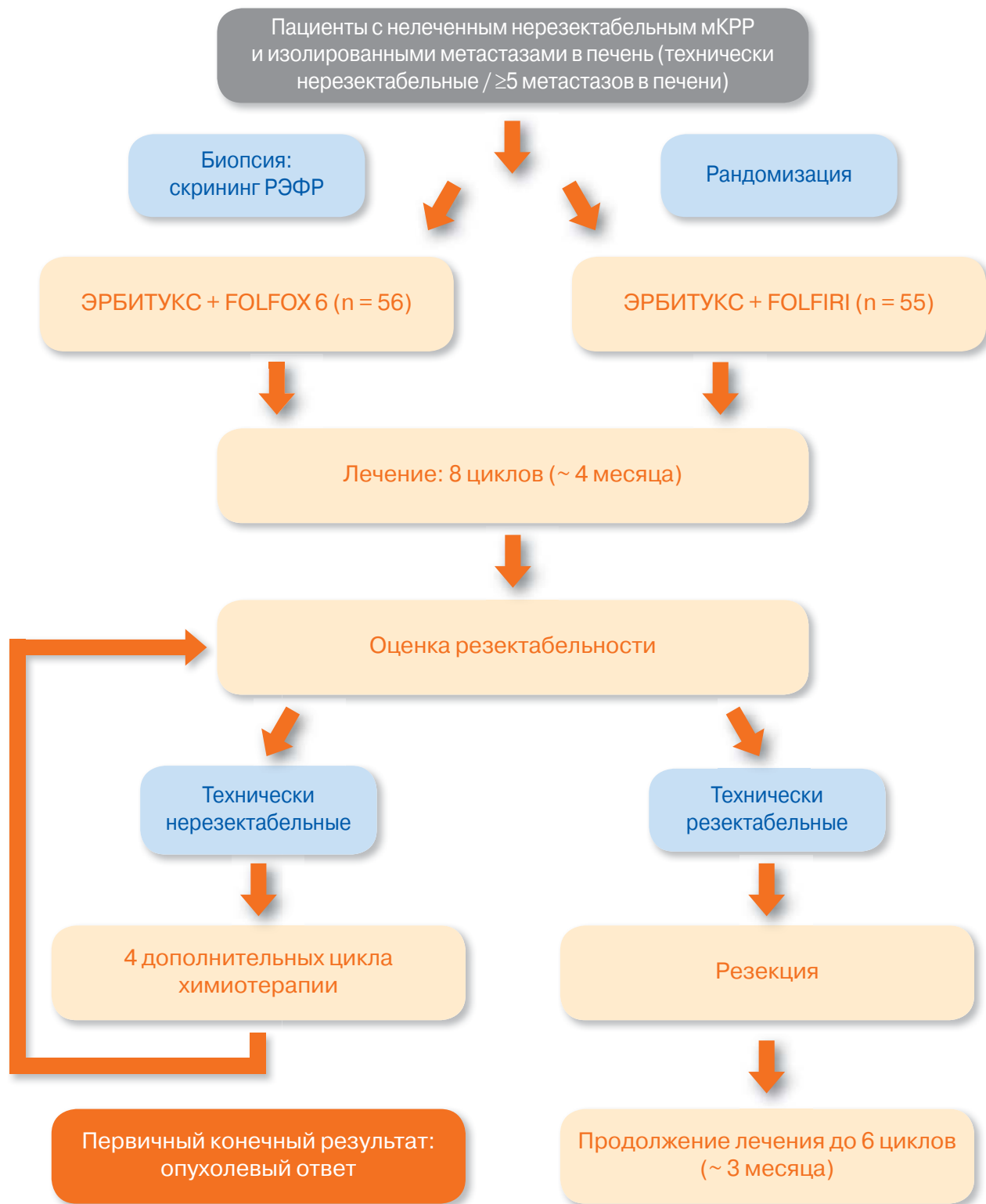
\*Исследование CELIM - Цетуксимаб в неoadъювантном лечении нерезектабельных метастазов колоректального рака в печень.

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

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

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

Эрбитукс: в начале 400 мг/м<sup>2</sup> initially, в последующем по 250 мг/м<sup>2</sup> 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

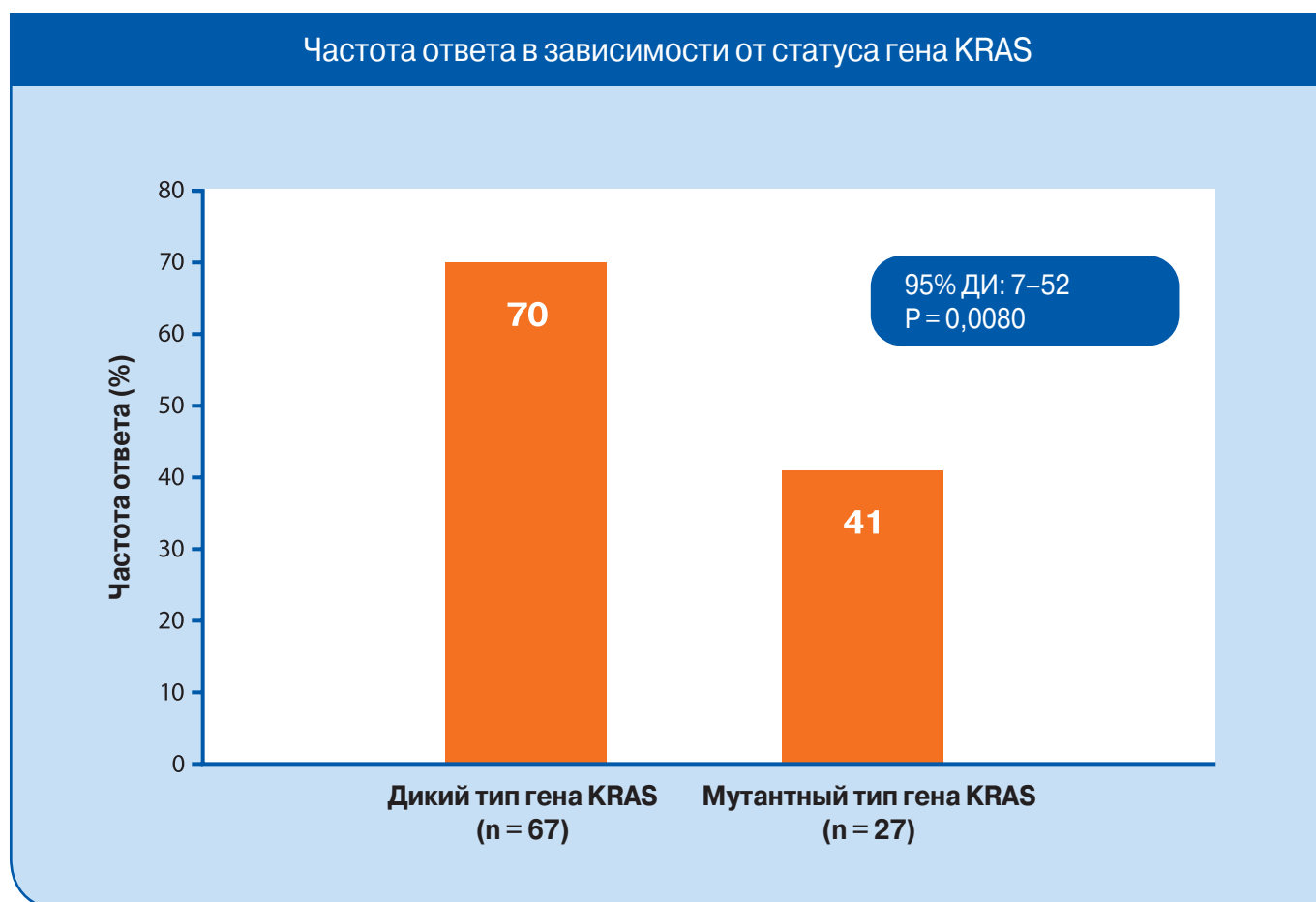
## Исходные характеристики пациентов и заболевания

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

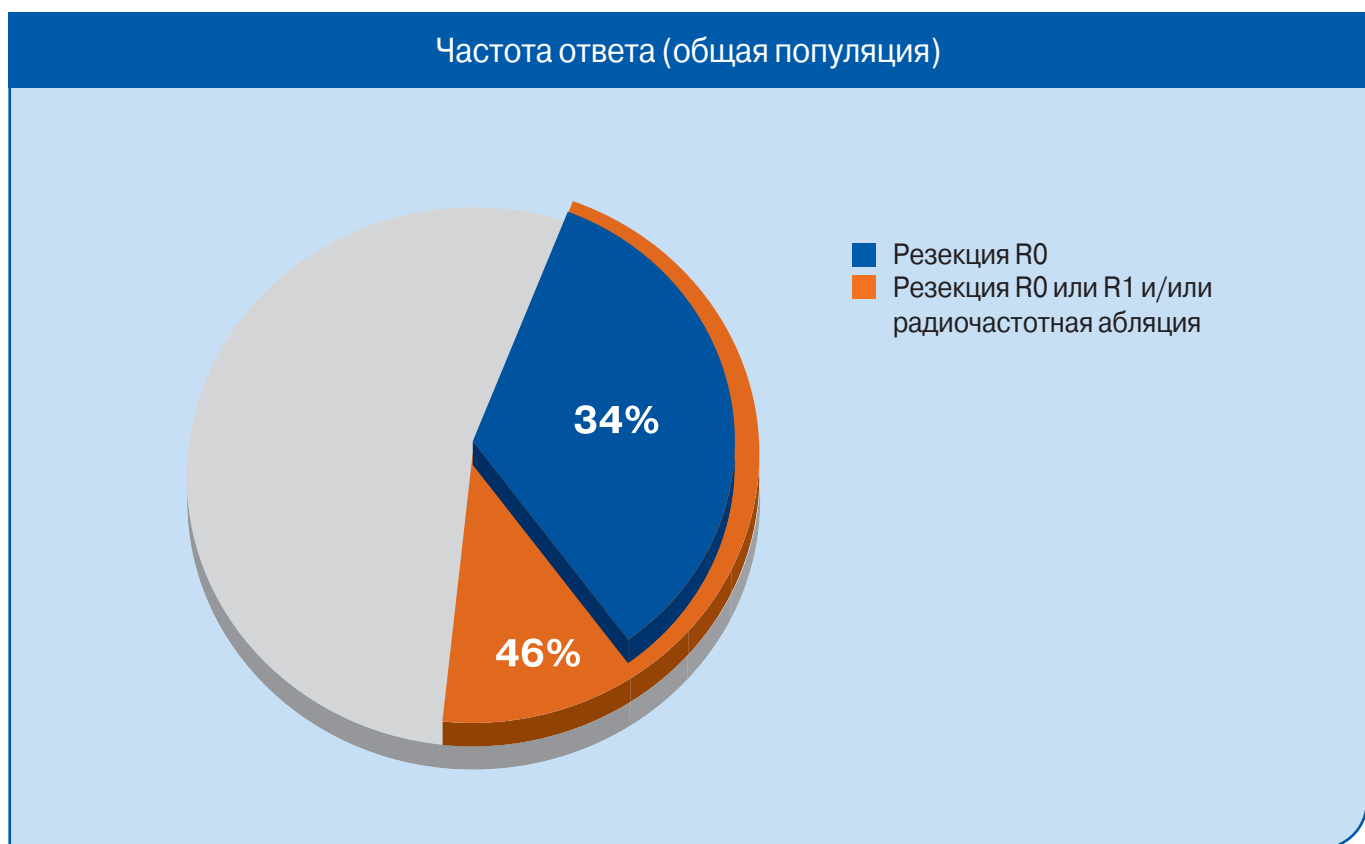




## ЭРБИТУКС плюс химиотерапия FOLFOX или FOLFIRI в первой линии лечения мКРР

### 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.

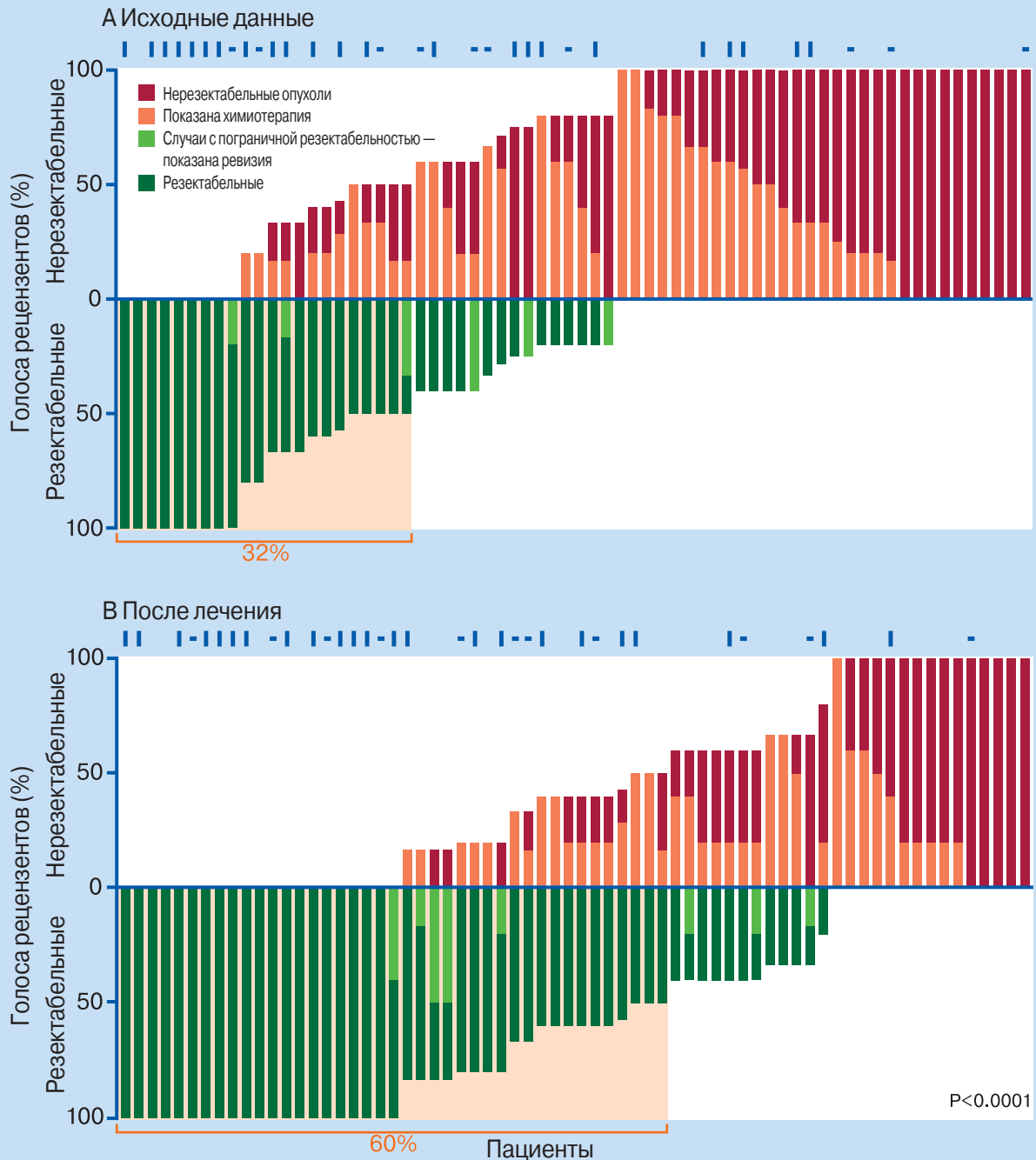
- Анализ продемонстрировал выраженное повышение резектабельности — с 32% на исходном этапе до 60% после лечения ЭРБИТУКС + химиотерапия ( $p < 0,0001$ )





# 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<br>(n = 54) | ЭРБИТУКС + FOLFIRI<br>(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 $\geq 2$ степени тяжести    | 12                             | 0                              |
| Другие токсические реакции со стороны нервной системы | 3                              | 2                              |
| Алопеция $\geq 2$ 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”<sup>1</sup>*

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/м<sup>2</sup> поверхности тела (ПТ) (первая инфузия) в виде 120 мин. инфузии и далее в дозе 250мг/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> ПТ после второго возникновения реакции и 150 мг/м<sup>2</sup> - 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><b>62% частота объективного ответа опухоли</b></p> <p><b>70% частота объективного ответа опухоли у пациентов с диким типом гена KRAS</b></p>  |
| Частота выполнения резекции R0 | <p><b>34% частота выполнения резекции R0 (частота резекции в целом составляет 46%)</b></p> <p><b>Значительное возрастание шансов на проведение резекции при ретроспективном анализе — с 32% на исходном этапе до 60% после лечения препаратом ЭРБИТУКС + химиотерапия (p &lt;0,0001)</b></p> |