



**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЫБОРУ  
первой линии  
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ  
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА  
(место таргетной терапии)**

Доцент кафедры онкологии ФГБОУ ВО ИГМА (г. Ижевск)  
**БАТОВ Сергей Викторович**

**Ижевск 2016**

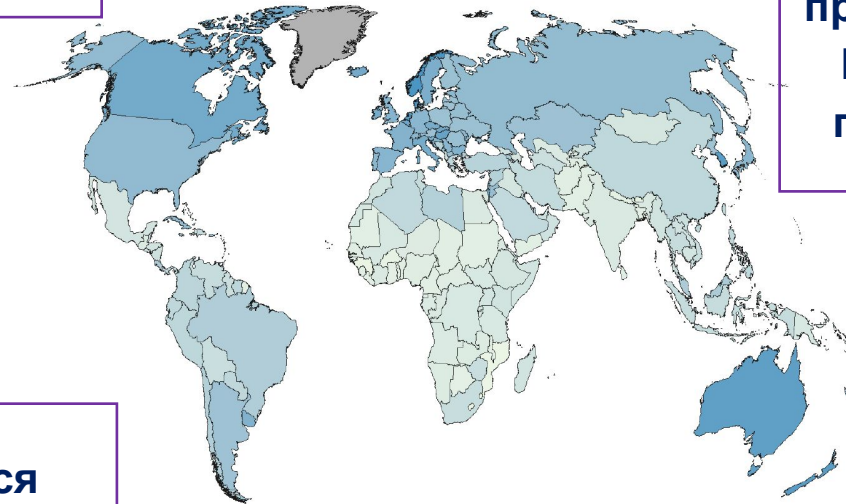


# Раскрытие информации

1. Предоставленная презентация проводится при финансовой поддержке Merck Biopharma
2. Информация, предоставляемая лектором, не обязательно отражает мнение, идеи и взгляды Merck Biopharma

# Высокая заболеваемость колоректальным раком (КРР) является всемирной проблемой

Среди всех онкологических заболеваний КРР занимает 3-е место по распространенности у мужчин и 2-е место у женщин в мире<sup>1</sup>



При отсутствии лечения средняя продолжительность жизни больных с IV стадией редко достигает одного года, варьируя от 6 до 18 месяцев<sup>3</sup>.

Ежегодно диагноз КРР ставится более, чем 1,2 млн человек<sup>2</sup>

Более 600 тыс. человек ежегодно умирают от КРР<sup>2</sup>

1. <http://globocan.iarc.fr>

2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой – М., Практическая медицина, 2015. – С. 208

3. Wagner J. S. et al. Ann. Surg. Oncol. 1984. V.199. P. 1-342,

## Статистика заболеваемости и смертности от КРР в РФ (2015 г.)

Локализация опухоли	Число заболевших (абс.)	Заболеваемость (на 100 тыс. нас.)
Рак прямой кишки	28 979	19,8
Рак ободочной кишки	39 085	26,7
<b>КРР</b>	68 064	46,5

Локализация опухоли	Число умерших (абс.)	Смертность (на 100 тыс. нас.)
Рак прямой кишки	16 921	11,5
Рак ободочной кишки	23 287	15,9
<b>КРР</b>	40 208	27,4

# Статистика заболеваемости и смертности от КРР в Удмуртской Республике (2015 г.)

Локализация опухоли	Число заболевших (абс.)	Заболеваемость (на 100 тыс. нас.)
Рак прямой кишки	342 (74 или 22,2% в 4-й ст.)	22,5
Рак ободочной кишки	455 (118 или 27,8% в 4-й ст.)	29,9
<b>КРР</b>	<b>797</b> (192 или 24,1% в 4-й ст.)	<b>52,4</b>

Локализация опухоли	Число умерших (абс.)	Смертность (на 100 тыс. нас.)
Рак прямой кишки	208	13,7
Рак ободочной кишки	227	14,9
<b>КРР</b>	<b>435</b>	<b>28,6</b>

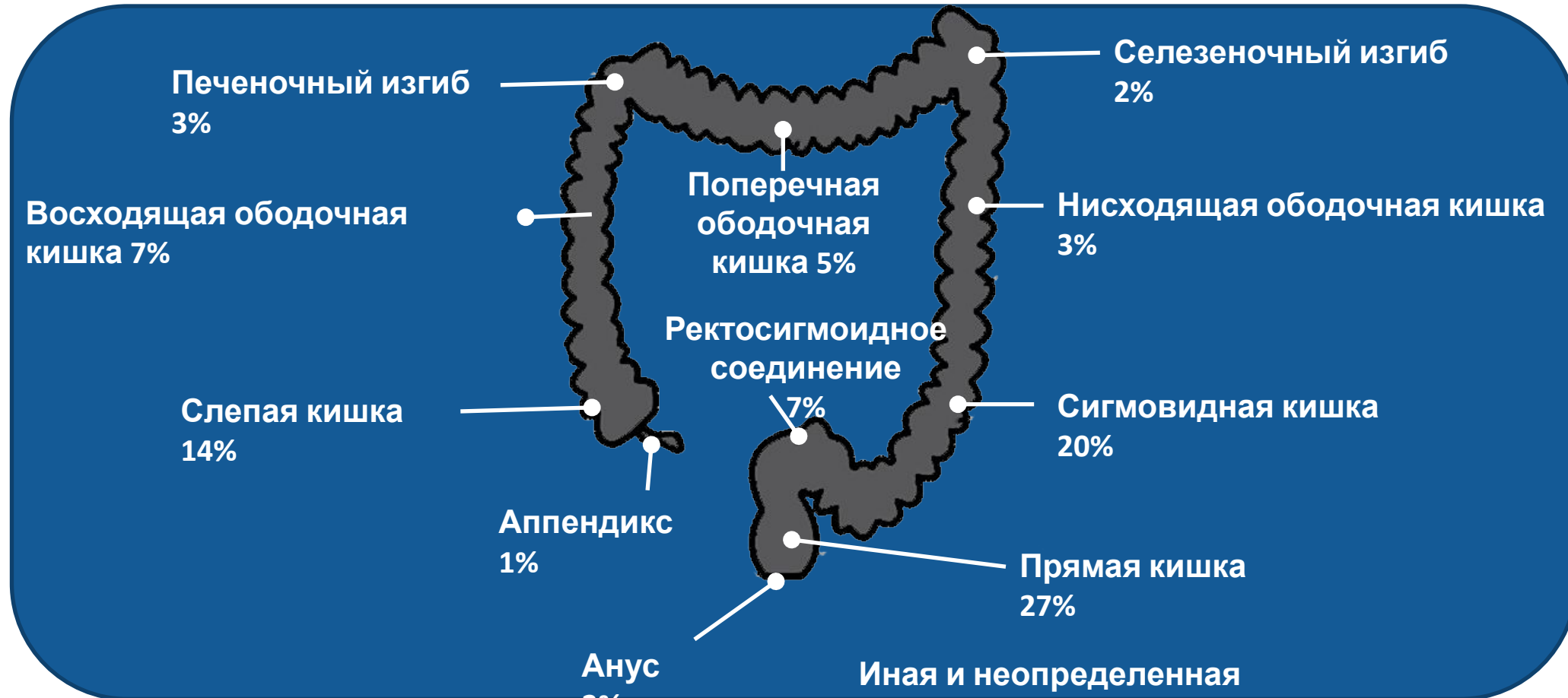
# Колоректальный рак (КРР)

## Правосторонняя локализация

(слепая кишка, восходящая ободочная кишка, печеночный изгиб и правая половина поперечной ободочной кишки)<sup>2</sup>

## Левосторонняя локализация

(левая половина поперечной ободочной кишки, селезеночный изгиб, нисходящая ободочная кишка, и сигмовидная кишка)<sup>2</sup>



1. <http://www.gponline.com/Clinical/article/1137481/Clinical-Review---Colorectal-cancer/>

2. <http://training.seer.cancer.gov/colorectal/anatomy/>

# Метастатический КРР

- Наиболее часто метастазирование происходит в печень (12-50%)<sup>1,2</sup>
- От 20 до 50% больных КРР при первичном обращении, а также при выполнении предположительно радикальных операций уже имеют отдаленные метастазы<sup>1</sup>
- Резектабельность метастазов в печень составляет 10-25%<sup>3</sup>
- 5-летняя выживаемость пациентов, которым проведена резекция печени по поводу метастазов при мКРР, в среднем составляет 25%, но может достигать 35-58% в группах с хорошим прогнозом<sup>3</sup>



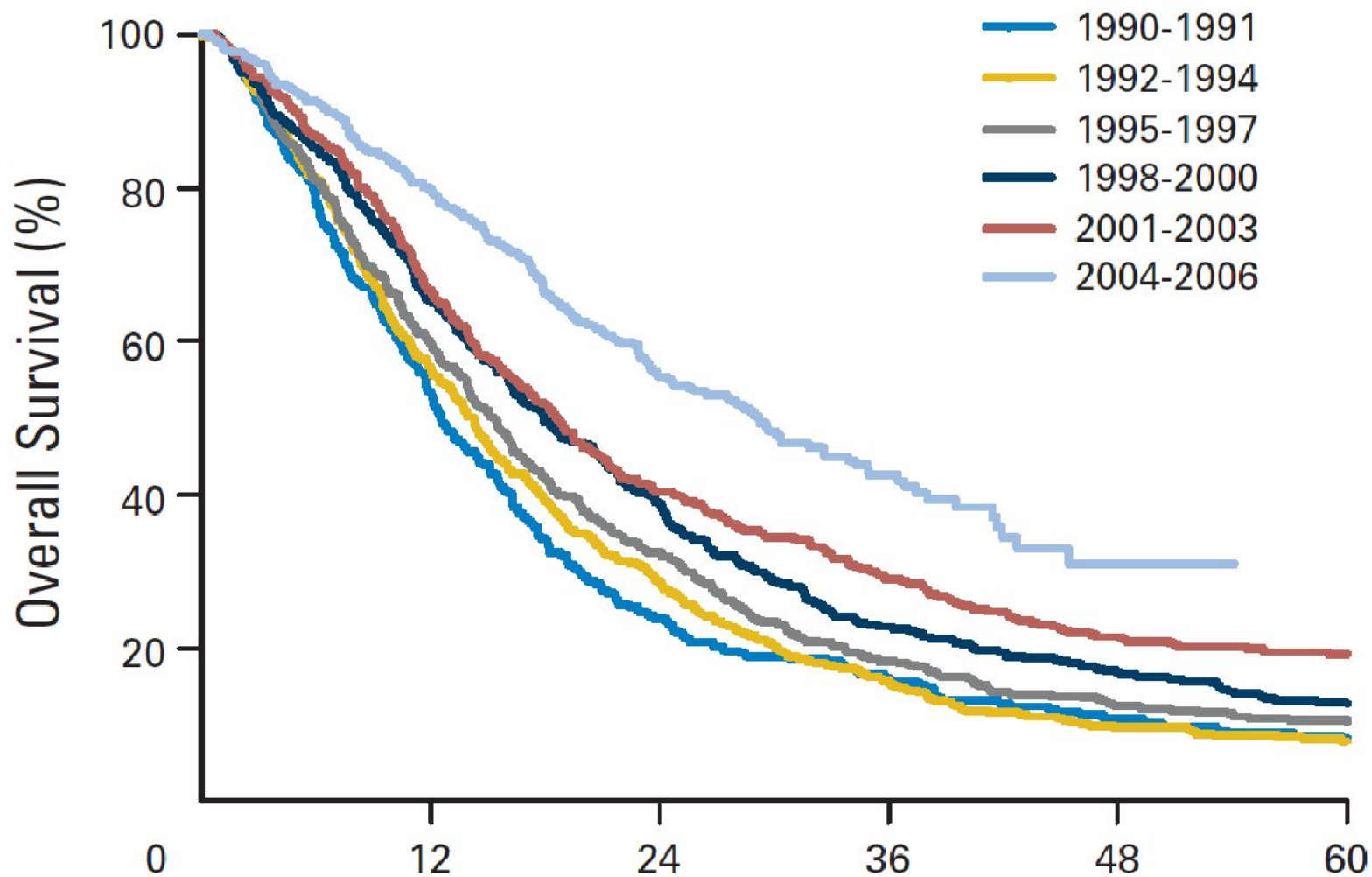
1. Алиев В.А. с соавт. Онкологическая колопроктология. 2012. №4. С. 4-15.

2. Куна-шев З.М., 1996)

3. (Eddie K.A. et al. Ann. Surg. Oncol. 2006. V.13. P. 1271-1280.

4. Rene' Adam, et al., Annals of Surgery (2004).

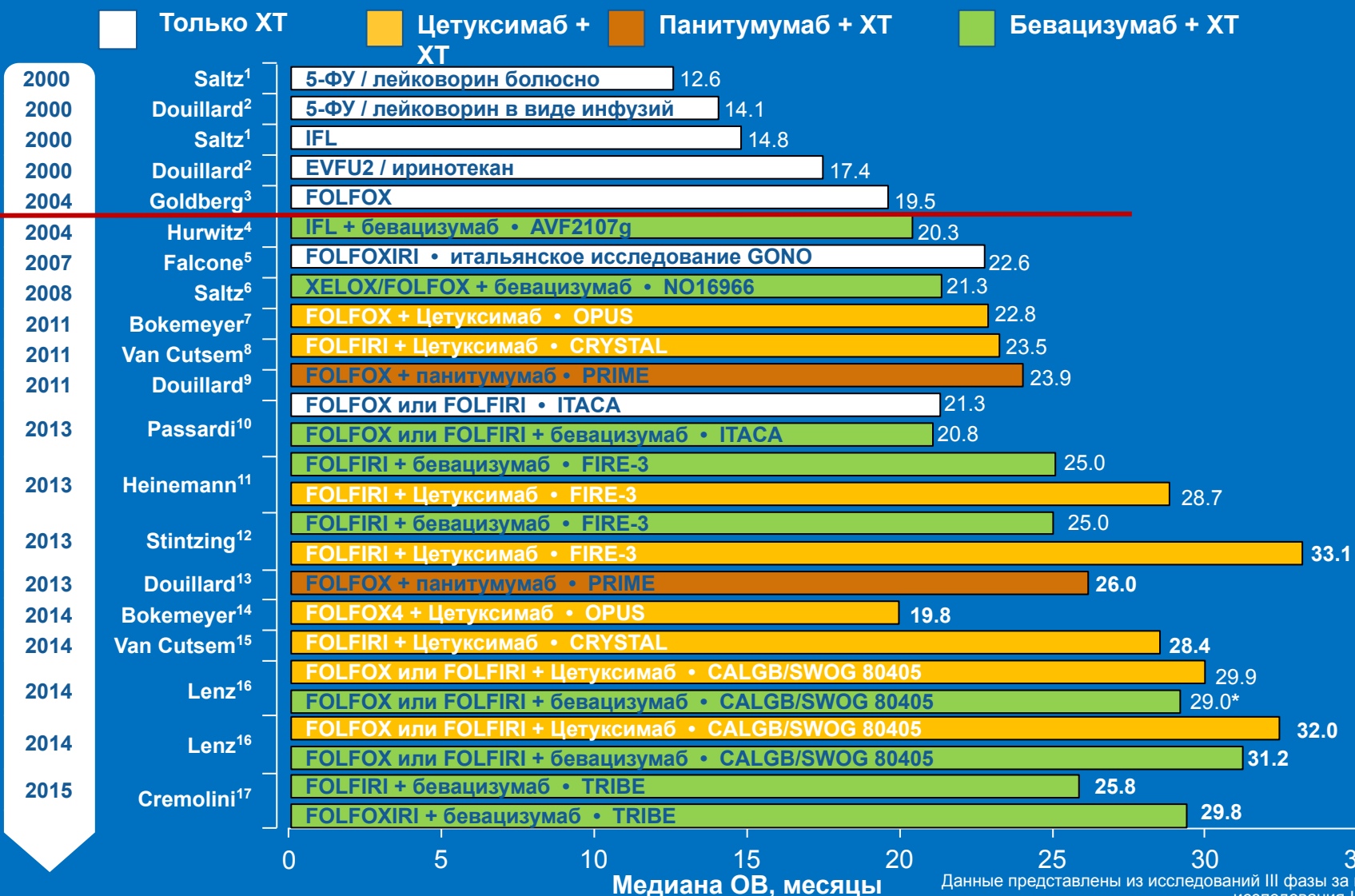
## Положительная динамика в лечении больных мКРР



Представлены данные по пациентам, проходившим лечение по поводу мКРР с 1990 по 2006гг в 2 крупных медицинских центрах Америки



# Улучшение выживаемости пациентов с мКРР в результате оптимизации последовательности препаратов и отбора пациентов



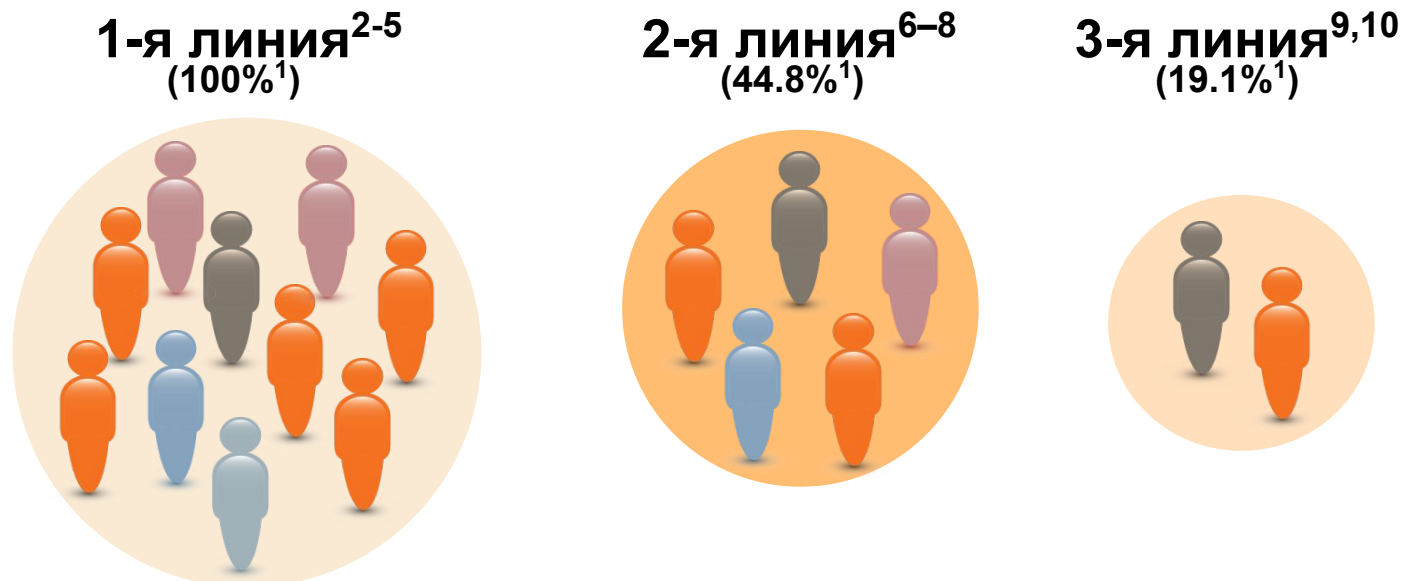
ОВ = общая выживаемость

Медиана ОВ, месяцы

Данные представлены из исследований III фазы за исключением исследования II фазы OPUS

См. литературные источники в комментариях к слайдам

# Выбор оптимальной 1-й линии терапии крайне важен в отношении оптимизации клинических исходов



ОЭ, %*	35 <sup>‡</sup> – 69	10 <sup>†</sup> – 41	1 <sup>‡</sup> – 22 <sup>†</sup>
ВБП, мес.*	8 <sup>‡</sup> – 14 <sup>†</sup>	4 <sup>†</sup> – 9 <sup>†</sup>	2 <sup>‡</sup> – 4 <sup>†</sup>
ОВ, мес.*	19 <sup>‡</sup> – 42 <sup>§</sup>	11 <sup>†</sup> – 21 <sup>†</sup>	6 <sup>‡</sup> – 10 <sup>†</sup>

Доля пациентов, получающих терапию<sup>1</sup>, и выраженность терапевтических эффектов<sup>2-10</sup> уменьшаются с каждой последующей линией

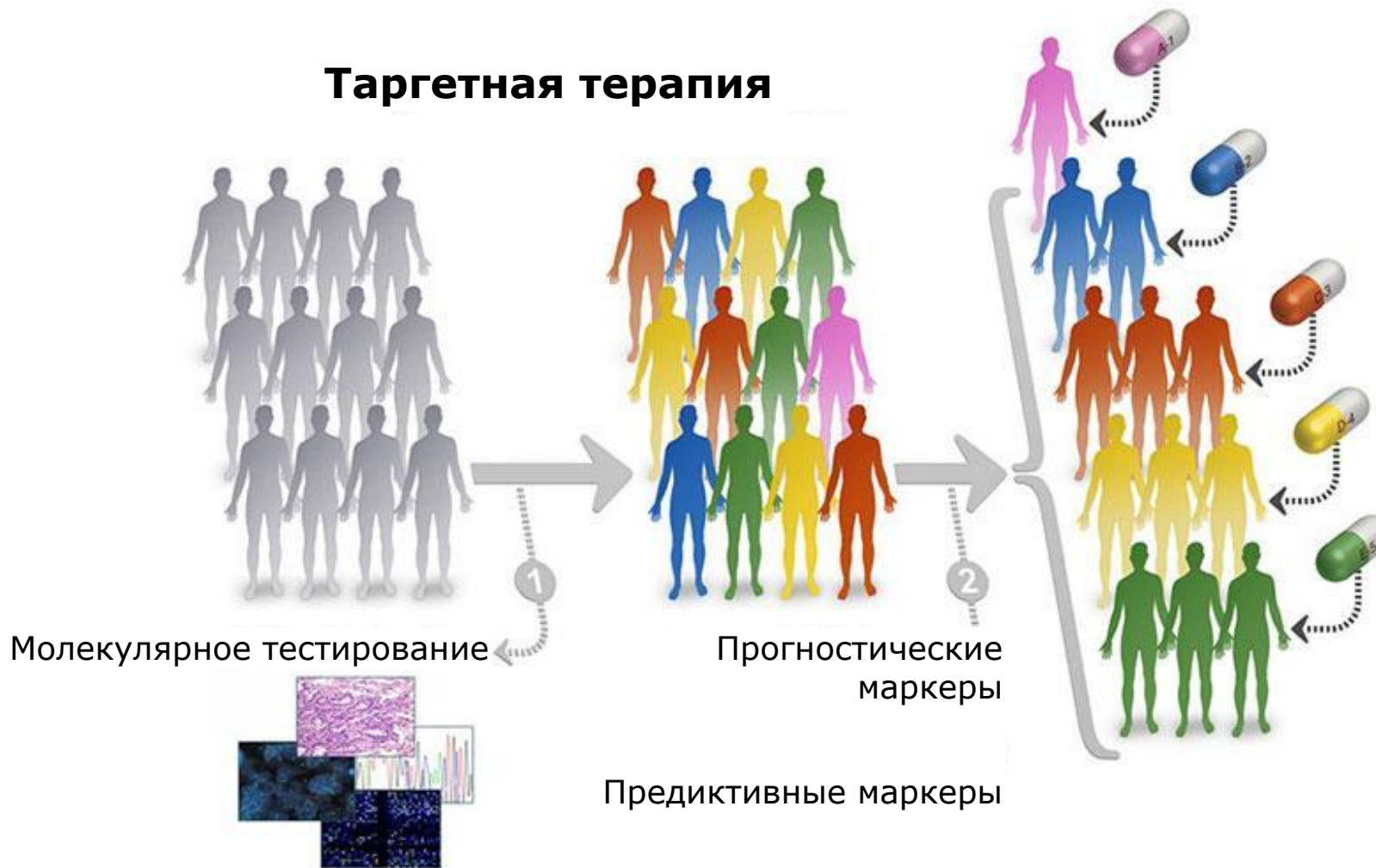
\*Результаты групп с таргетными препаратами ключевых клин. исследований II/III фазы (RAS дт, если не указано др.; <sup>†</sup>KRAS дт; статус RAS не определялся); <sup>§</sup>RAS/BRAF дт

- Hess GP et al. J Oncol Pract 2010;6:301–307;
- Guan ZZ, et al. Chin J Cancer 2011;30:682–689;
- Lenz HJ, et al. ESMO 2014 (Abstract No. 5010);
- Hurwitz H, et al. Oncologist 2009;14:22–28;
- Loupakis F, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3519);
- Langer C, et al. ESMO 2008 (Abstract No. 385P);
- Peeters M, et al. ASCO GI 2014 (Abstract No. LBA387);
- Cohn A, et al. ASCO 2013 (Abstract No. 3616);
- Grothey A, et al. Lancet 2013;381:303–312;
- Price TJ, et al. Lancet Oncol 2014;15:569–579

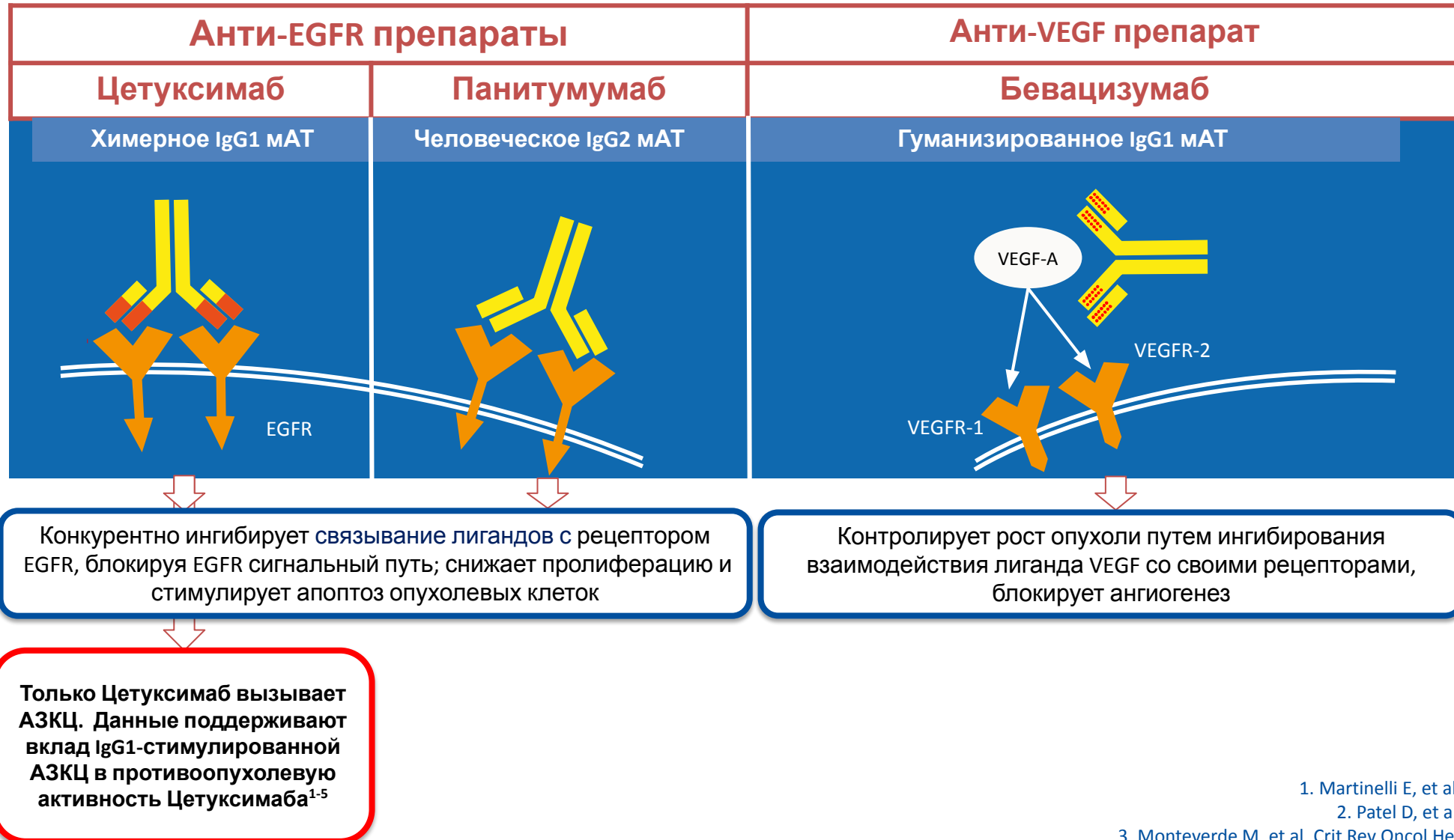
# Персонализированный подход крайне важен в отношении оптимизации клинических исходов



## Таргетная терапия

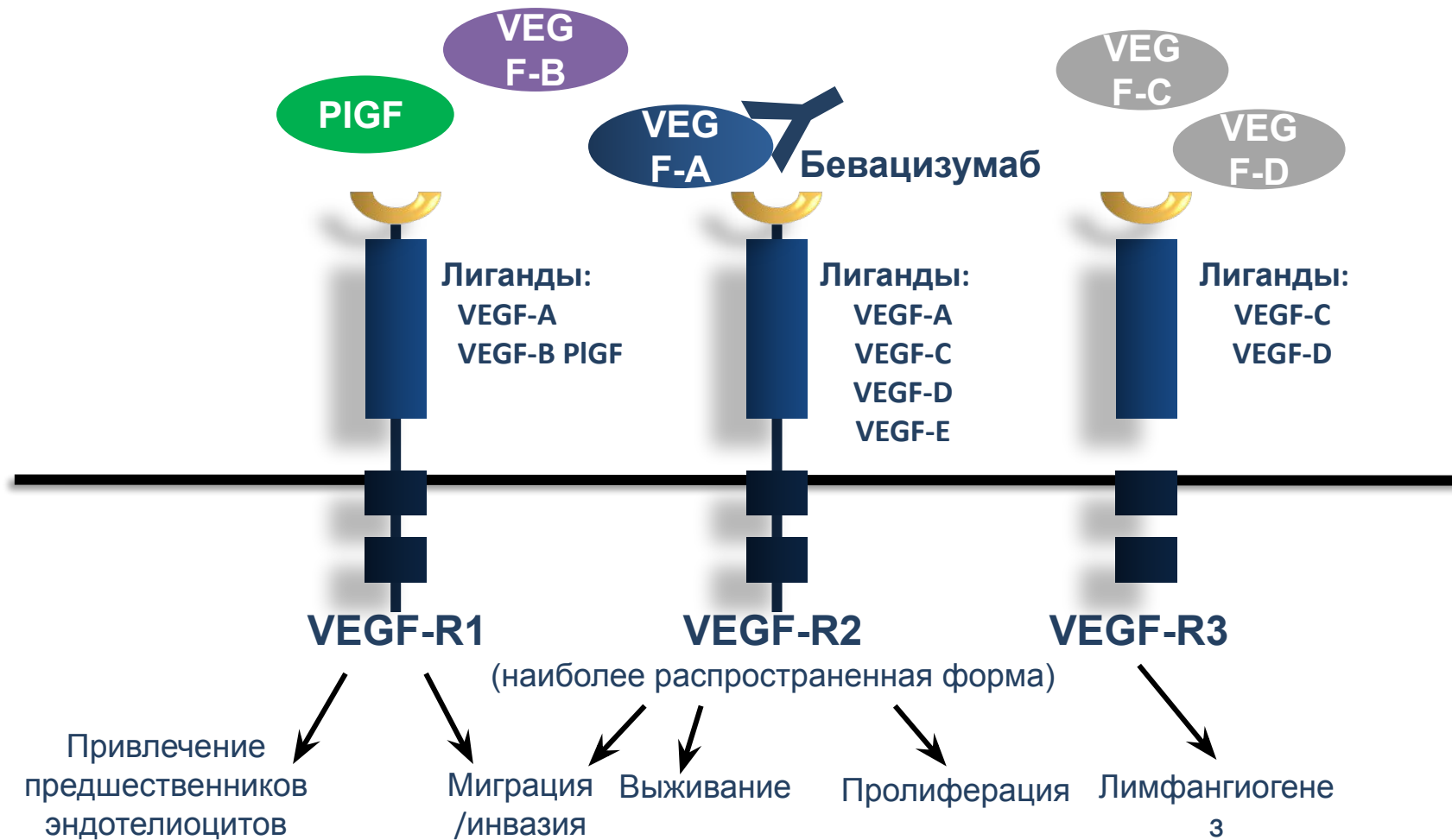


# Варианты таргетной терапии для первой линии мКРР



1. Martinelli E, et al. Clin Exp Immunol 2009;158:1–9;
2. Patel D, et al. Hum Antibodies 2010;19:89–99;
3. Monteverde M, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015 [Epub ahead of print];
4. Kimura H, et al. Cancer Sci 2007;98:1275–1280;
5. Calemma R, et al. J Transl Med 2012;10:232.

# Механизм действия анти-VEGF препаратов



PIGF = плацентарный фактор роста (placental growth factor)

# Механизм действия анти-EGFR препаратов

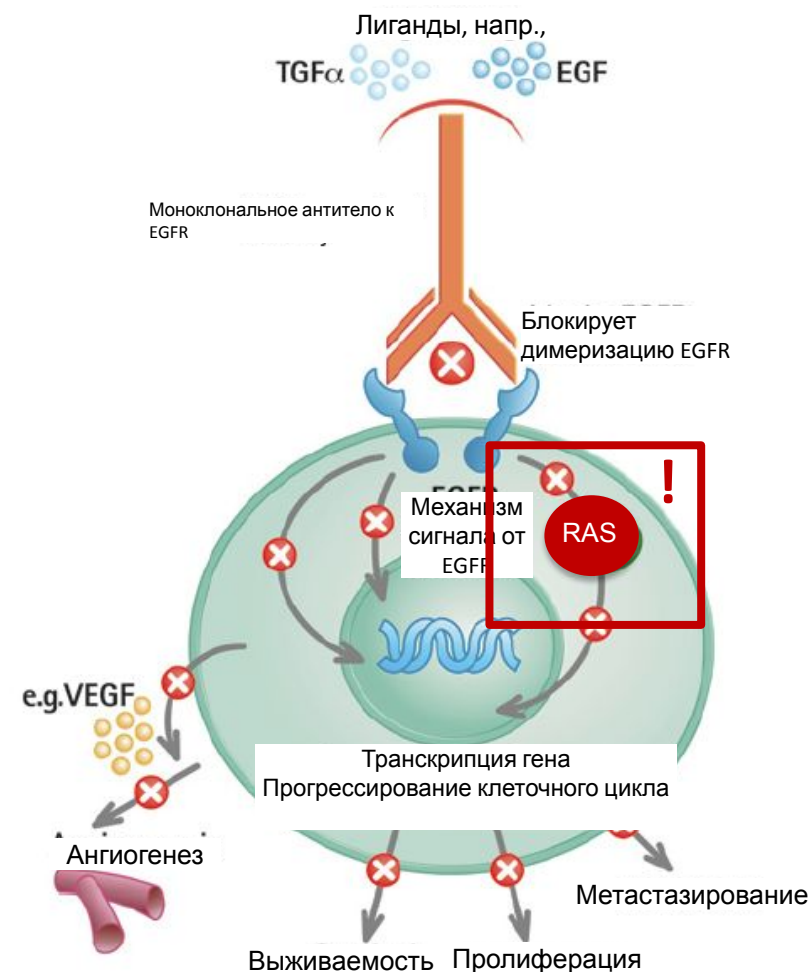
*Анти-EGFR препараты блокируют передачу сигнала от рецептора EGFR*

Цетуксимаб конкурентно ингибирует связывание EGF и других лигандов, в результате чего блокируются сигналы от EGFR

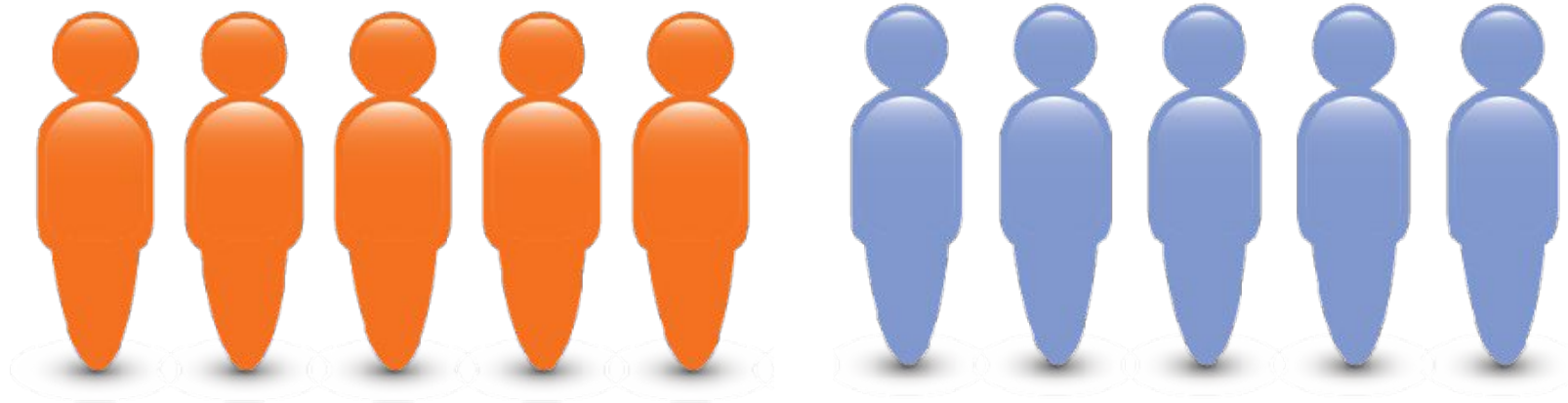
Нисходящая передача сигнала ингибирована, в том числе активность гидролазы гуанозинтрифосфата гомолога вирусного онкогена саркомы крыс Кирстен (KRAS), ключевого белка в механизме передачи сигнала от EGFR

Цетуксимаб снижает выживаемость клеток, пролиферацию клеток, ангиогенез и метастазирование

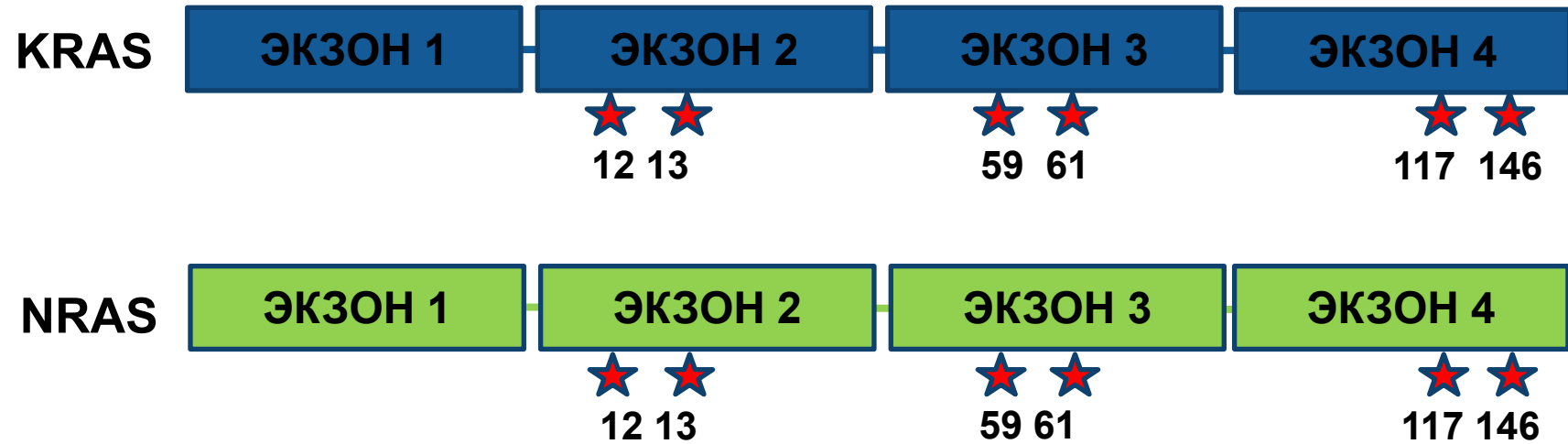
Ранее было установлено, что мутации генов RAS являются прогностическим показателем плохого ответа на анти-EGFR терапию



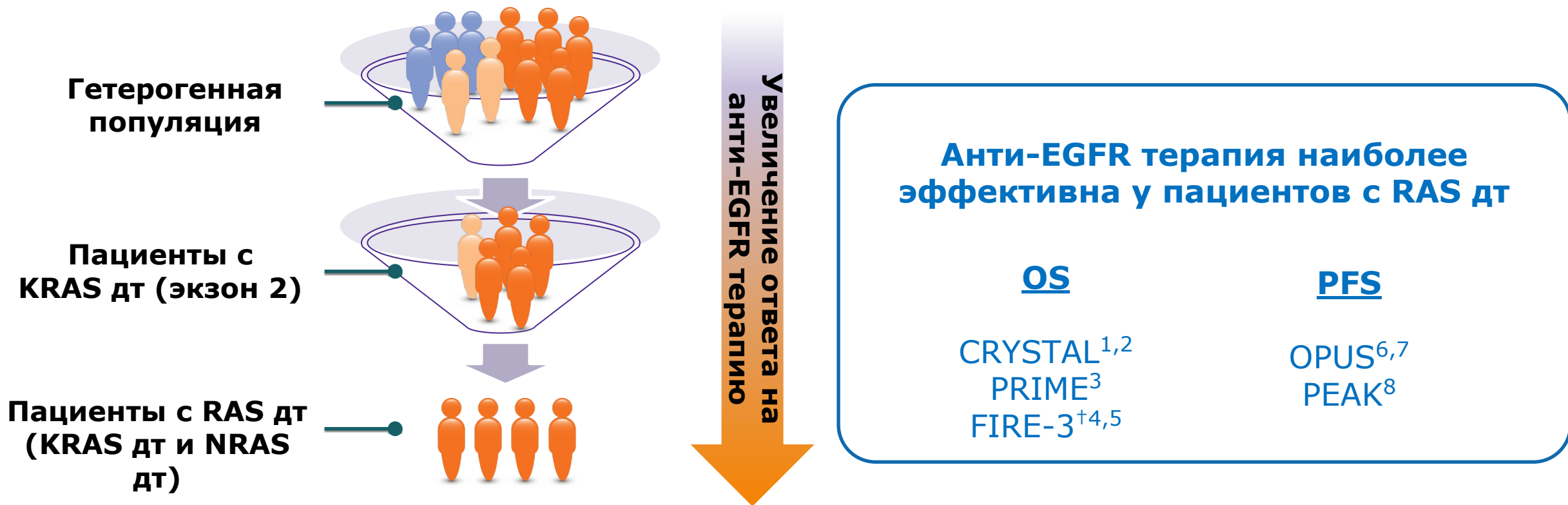
# Около 50% пациентов с мКРР имеют RAS дикого типа



**RAS = NRAS+KRAS**



# Почему так важно проводить RAS тестирование?



**Определение статуса RAS на момент постановки диагноза является критичным для выбора оптимальной терапии первой линии для пациентов с мКРР**

Цетуксимаб и Панитумумаб одобрены для применения у пациентов с мКРР с RAS дт.<sup>9,10</sup>  
Цетуксимаб и Панитумумаб не рекомендованы для лечения пациентов с мКРР с мутантными генами RAS или с неизвестным статусом RAS.<sup>9,10</sup>  
<sup>†</sup>FIRE-3 не достигло первичной конечной точки статистически значимого увеличения ЧОО у пациентов с KRAS (экзон 2) дт мКРР, основанного на оценке Исследователя<sup>4</sup>

1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011–2019; 2. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015;33:692–700; 3. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023–1034; 4. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075; 5. Stintzing S, et al. Lancet Oncol 2016 (epub ahead of print); 6. Bokemeyer C, et al. Ann Oncol 2011;22:1535–1546; 7. Bokemeyer C, et al. Eur J Cancer 2015;51:1243–1252; 8. Schwartzberg, et al. J Clin Oncol 2014;32:2240–2247; 9. Erbitux® SmPC June 2014; 10. Vectibix® SmPC February 2015.



# CRYSTAL:

Отбор пациентов, основанный на оценке биомаркера RAS, позволяет достичь лучших показателей ОВ при применении Цетуксимаб + FOLFIRI

ITT (гетерогенная)<sup>1</sup>

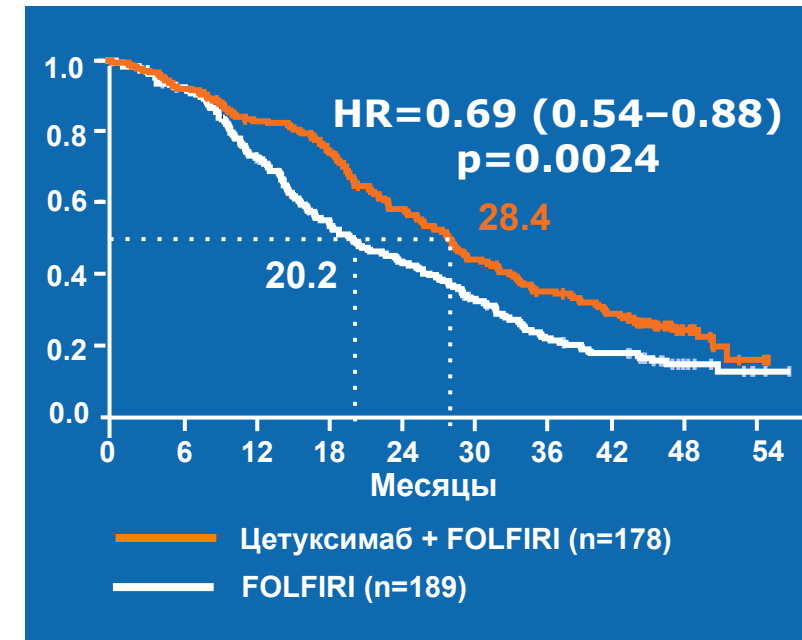
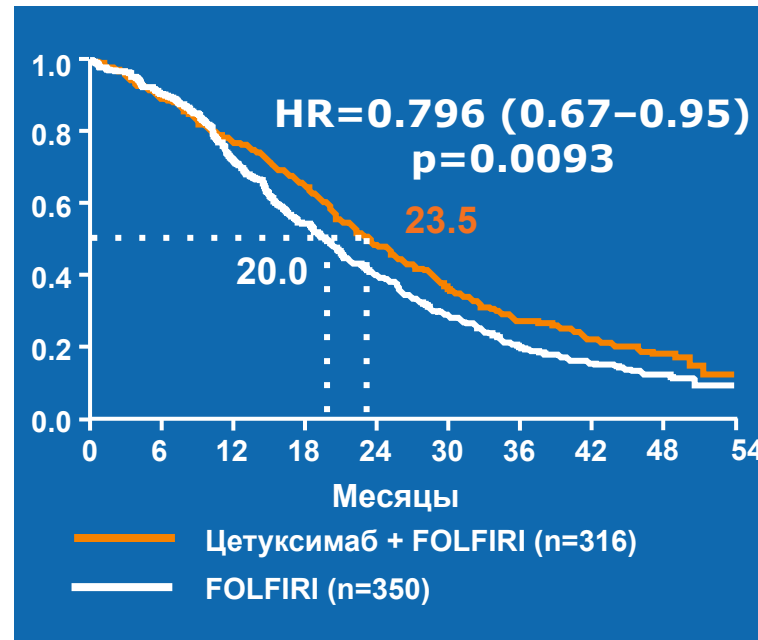
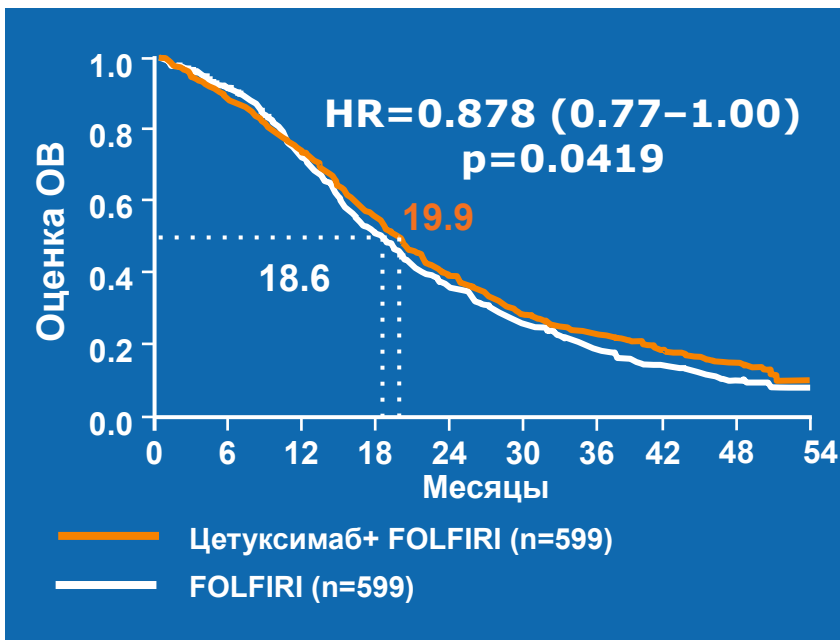
KRAS экзон 2 дт<sup>1</sup>

RAS дт<sup>2</sup>

$\Delta = 1.3$  мес

$\Delta = 3.5$  мес

$\Delta = 8.2$  мес



Аналогичный эффект увеличения эффективности анти-EGFR терапии при выборе пациентов с RAS дт также продемонстрирован в других исследованиях<sup>3</sup>

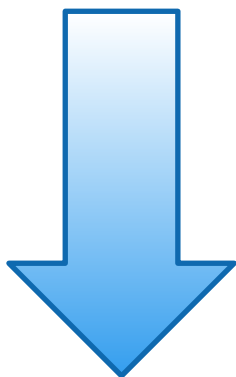
Графики адаптированы из Van Cutsem E, et al.<sup>1,2</sup> Цетуксимаб и Панитумумаб одобрены для применения у пациентов с мКРР с RAS дт.<sup>4,5</sup> Цетуксимаб и Панитумумаб не рекомендованы для лечения пациентов с мКРР с мутантными генами RAS или с неизвестным статусом RAS.<sup>4,5</sup>

1. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2011;29:2011-2019;  
2. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015;33:692-700;  
3. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023-1034

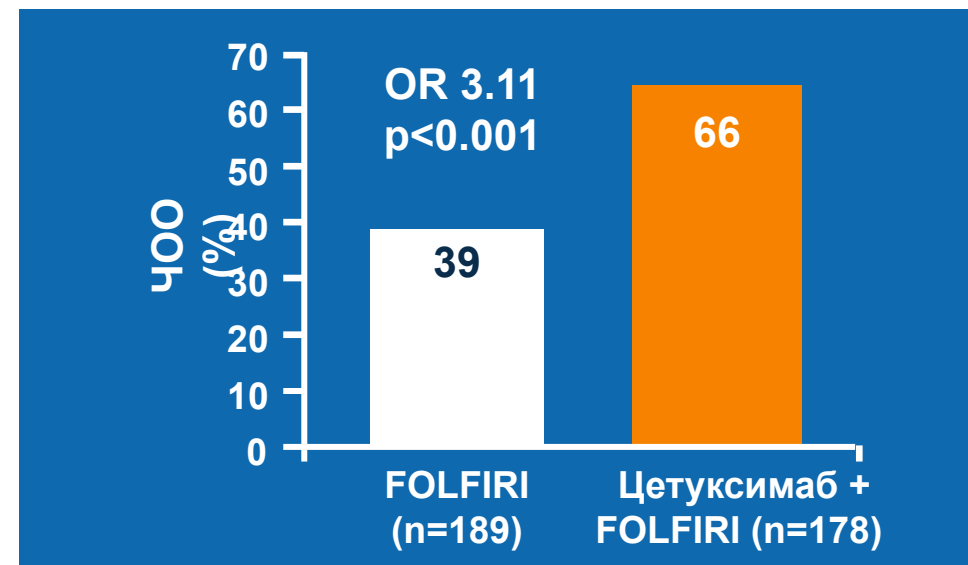
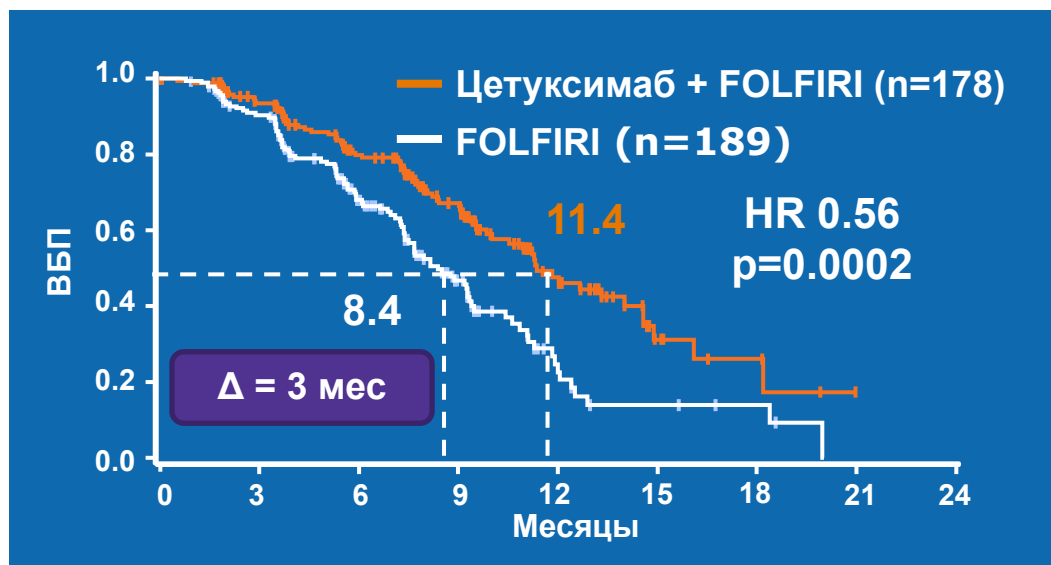
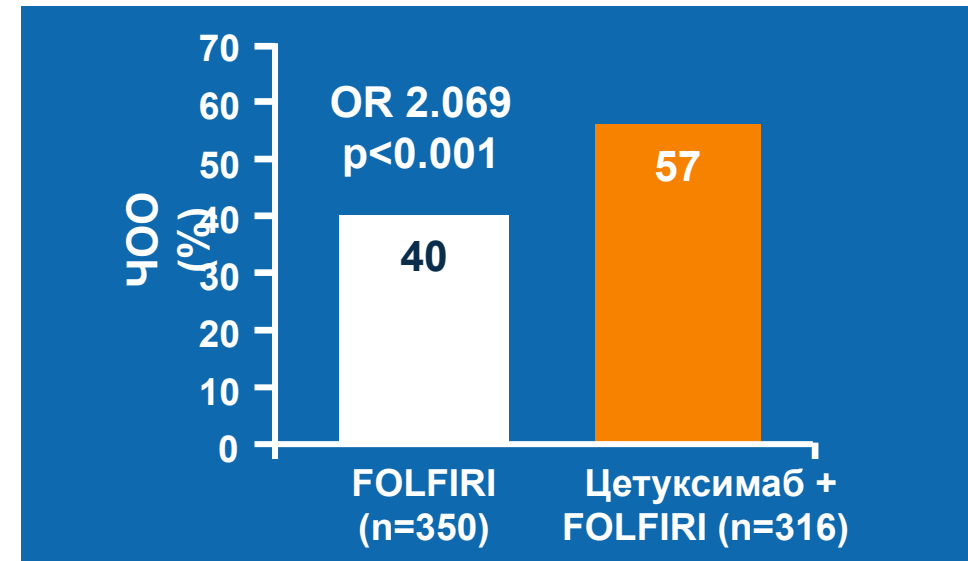
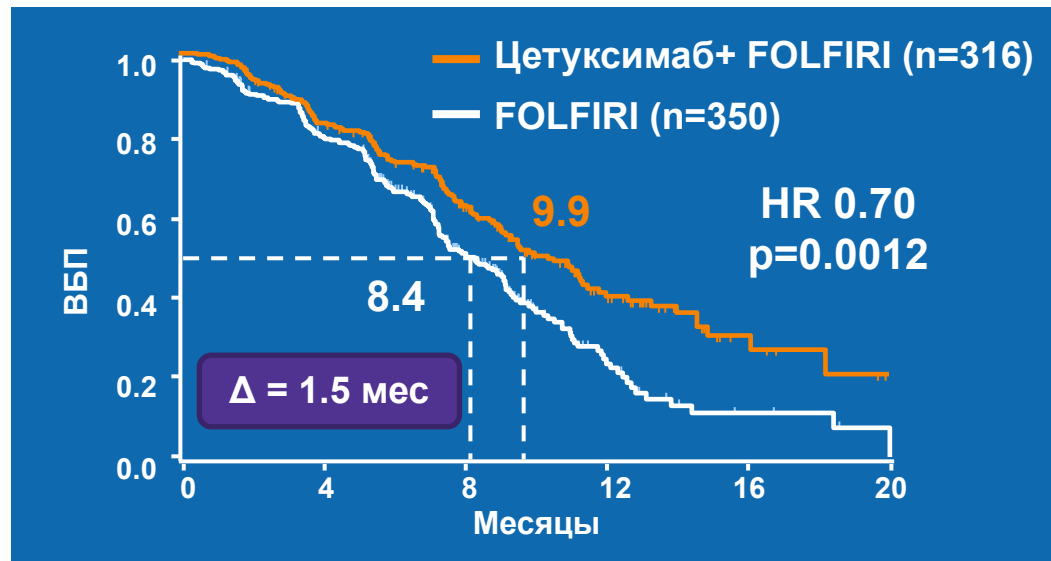
# CRYSTAL:

...а также лучших показателей ВБП и ЧОО

KRAS  
ЭКЗОН 2 ДТ<sup>1</sup>



RAS ДТ<sup>2</sup>



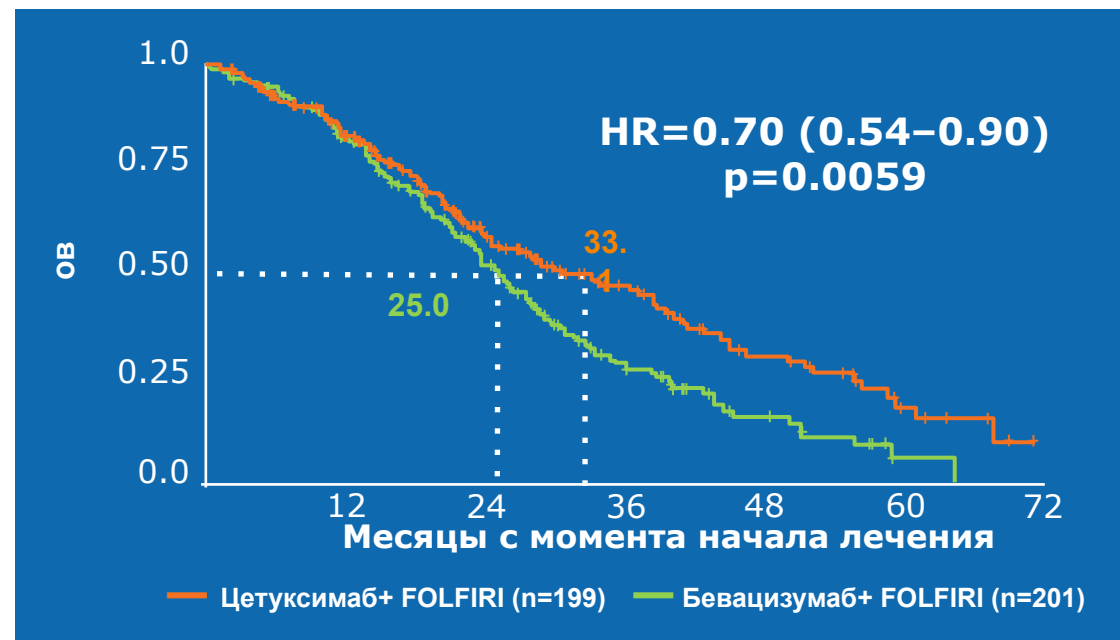
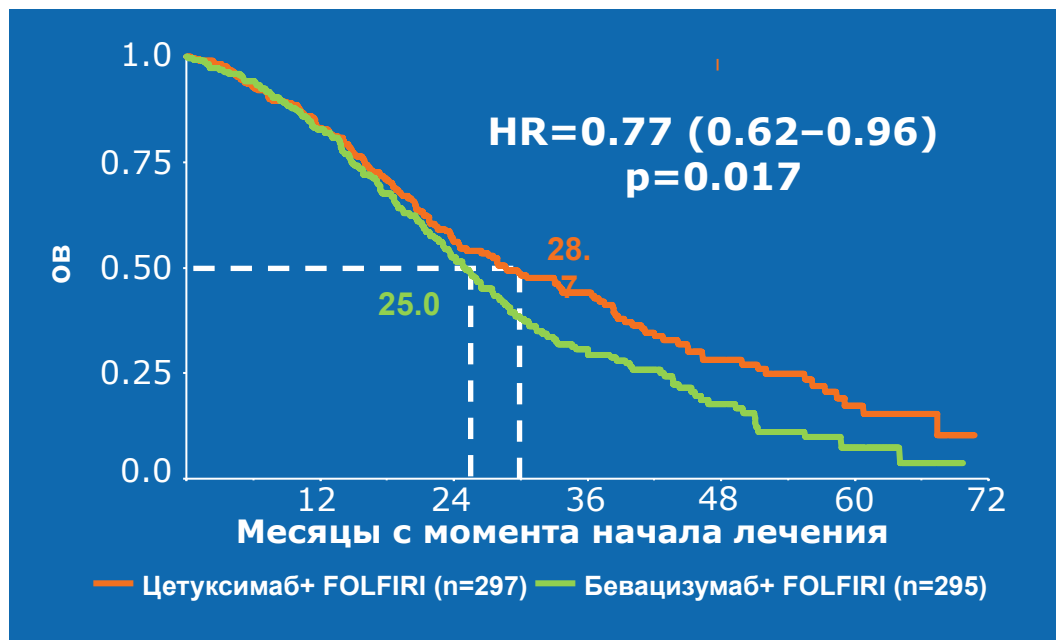
# FIRE-3: Эффективность терапии Цетуксимабом выше в группе пациентов с RAS дт по сравнению с KRAS дт<sup>1,2</sup>

KRAS экзон 2 дт<sup>1</sup>

RAS дт<sup>2</sup>

$\Delta = 3.7$  мес

$\Delta = 8.1$  мес



FIRE-3 не достигло первичной конечной точки статистически значимого увеличения ЧОО у пациентов с KRAS (экзон 2) дт мКРР, основанного на оценке Исследователя<sup>1</sup> Преимущество по ОВ цетуксимаба+ХТ по сравнению с бевацизумабом+ХТ, продемонстрированное для пациентов с мКРР RAS дт в исследовании FIRE-3<sup>2</sup> не было подтверждено в исследовании CALGB/SWOG 80405<sup>3</sup>

Цетуксимаб одобрен для применения у пациентов с мКРР с RAS дт. Цетуксимаб не рекомендован для лечения пациентов с мКРР с мутантными генами RAS или с неизвестным статусом RAS.

1. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075;  
2. Stintzing S, et al. Lancet Oncol 2016 (epub ahead of print)

# Анти-EGFR терапия не рекомендована к применению у пациентов с мутантным статусом генов RAS

	ПАЦИЕНТЫ С МУТАНТНЫМ СТАТУСОМ ГЕНОВ RAS*					
	PRIME <sup>1</sup>		CRYSTAL <sup>2</sup>		OPUS <sup>3</sup>	
	Пани + FOLFOX4 (n=272)	FOLFOX4 (n=276)	Цет+ FOLFIRI (n=246)	FOLFIRI (n=214)	Цет + FOLFOX4 (n=92)	FOLFOX4 (n=75)
<b>ОВ, мес</b>	15.3	18.0	16.4	17.7	13.5	17.8
<b>HR (95% CI)</b>	1.21 (1.01–1.45) p=0,04		1.05 (0.86–1.28) p=0.64		1.29 (0.91–1.84) p=0.157	
<b>мБП, мес.</b>	7.3	8.7	7.4	7.5	5.6	7.8
<b>HR (95% CI)</b>	1.31 (1.07–1.60) p=0.008		1.10 (0.85–1.42) p=0.47		1.54 (1.04–2.29) p=0.031	

**Применение анти-EGFR препаратов противопоказано пациентам с мутантным типом генов RAS или с неизвестным статусом генов RAS**

1. Douillard J-Y, et al. N Engl J Med 2013;369:1023–1034
2. Ciardiello F, et al. ASCO 2014 (Abstract 3506)
3. Bokemeyer C, et al. ASCO 2014 (Abstract No. 3505)

\* Мутации в любом экзоне KRAS и NRAS кодонах 2, 3, 4;

# Тестирование генов RAS на момент постановки диагноза мКРР рекомендовано в руководствах NCCN и ESMO



## National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2016<sup>1</sup>

*"...настоятельно рекомендует  
генотипирование опухолевой ткани  
(первичной опухоли, либо метастазов) у всех  
пациентов с мКРР по RAS (KRAS экзон 2 и вне  
экзона 2; NRAS) и BRAF при диагностике  
IV стадии заболевания"*



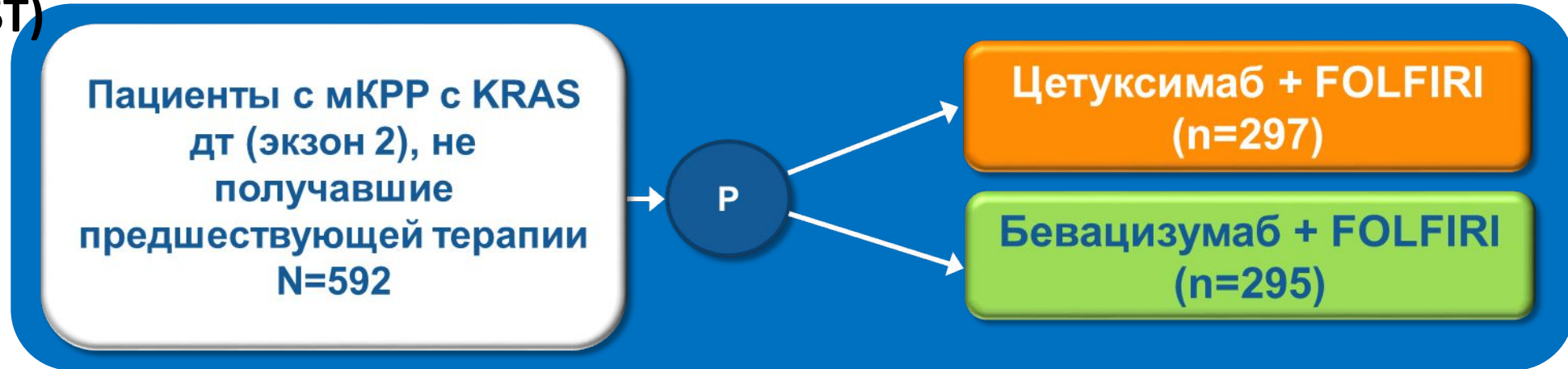
## ESMO consensus 2016<sup>2</sup>

*"...соответствующие молекулярные анализы должны  
проводиться в момент первоначальной постановки  
диагноза мКРР; они должны включать в себя полный анализ  
RAS мутационного статуса опухоли (KRAS: экзона 2, 3 и 4 и  
NRAS: экзон 2, 3 и 4) с одновременным анализом BRAF  
мутационного статуса опухоли, проведенными в  
отвалидированной лаборатории/ испытательном центре,  
чтобы обеспечить лучшее диагностическое и  
прогностическое решение."*

*«Время проведения тестирования RAS (расширенный  
анализ RAS) должно составлять ≤7 рабочих дней с момента  
получения испытательной лабораторией образца до момента  
выдачи окончательного отчета, для > 90% образцов"*

# FIRE-3: прямое сравнительное исследование Цетуксимаб + FOLFIRI vs Бевацизумаб + FOLFIRI в 1-й линии терапии мКРР1

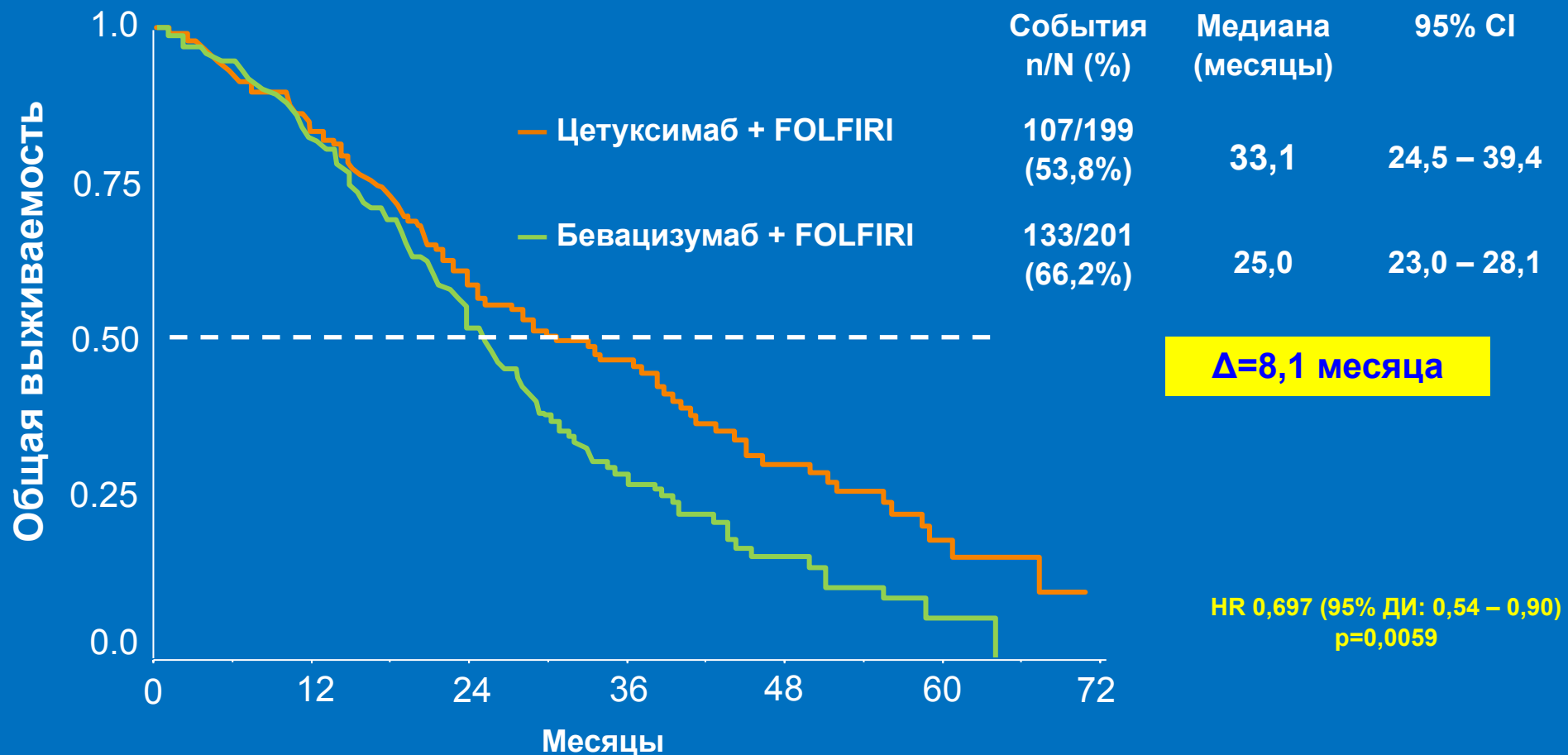
Открытое, рандомизированное, многоцентровое исследование III фазы (IST)



- Первичная конечная точка: ОЭ  
Вторичные конечные точки: ВБП, ОВ, время до неудачи терапии, глубина эффекта, частота вторичных резекций, безопасность
- В октябре 2008 сделана поправка к протоколу включать только пациентов с KRAS дТ (экзон 2 )  
113 пациентов с KRAS мТ были включены до принятия поправки
- Ретроспективный анализ погруппы RAS (RAS-оцениваемая популяция включала RAS дТ и новые RAS мТ: n=407)

# FIRE-3: клинически значимое увеличение ОВ при применении цетуксимаба + FOLFIRI vs бевацизумаб + FOLFIRI (RAS дт)

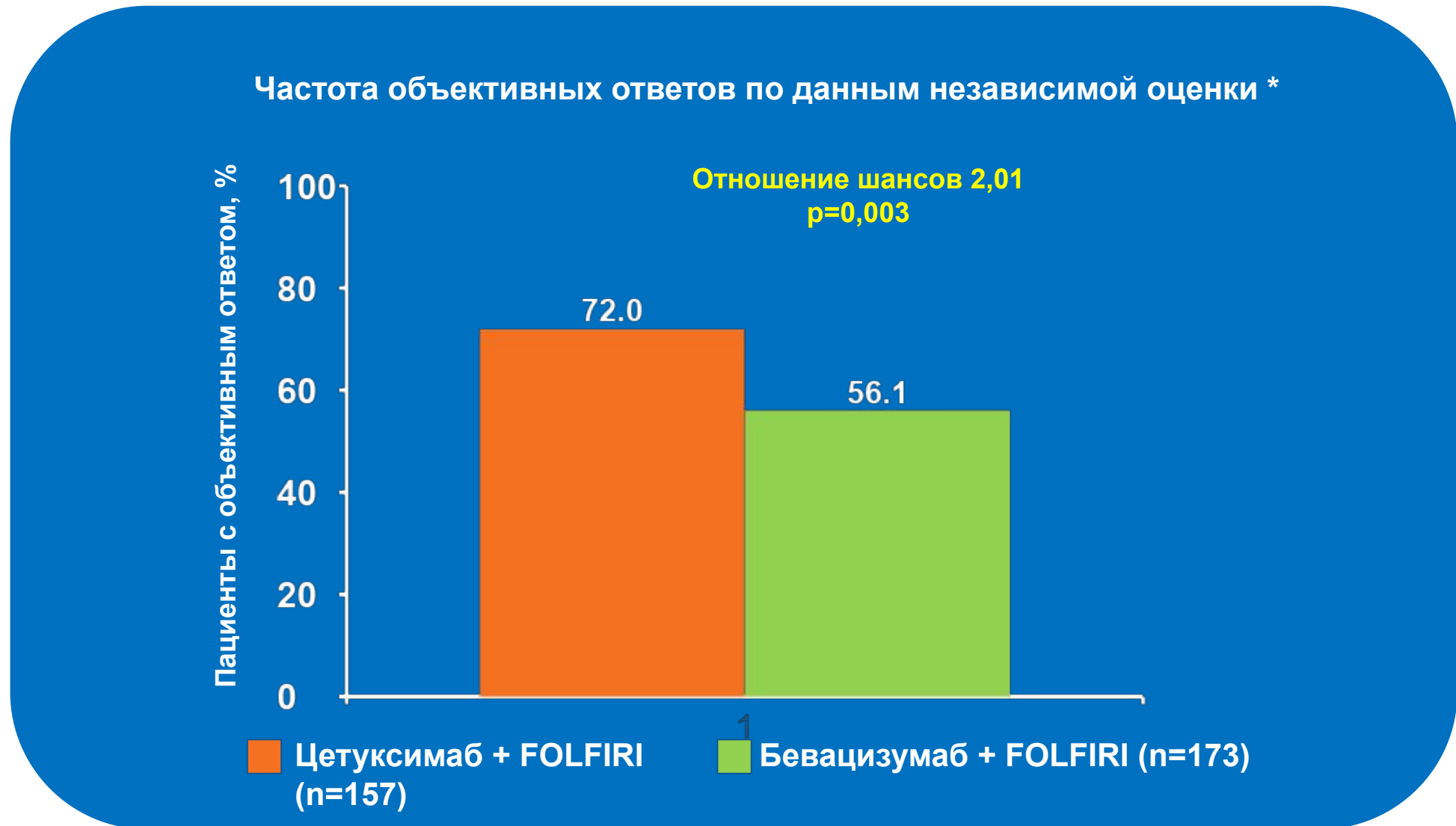
Исследование III фазы с целью сравнения Цетуксимаба + FOLFIRI и бевацизумаба + FOLFIRI в качестве первой линии терапии (подгруппа RAS) \*<sup>1,2</sup>



\* Для первичной конечной точки, представляющей собой частоту объективных ответов по оценкам самих исследователей, не было зарегистрировано статистически значимых различий <sup>2</sup>

1. Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Абстракт №LBA11), обновленные сведения, представленные на конференции;  
2. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065–1075

# FIRE-3: улучшение частоты объективных ответов при применении цетуксимаба + FOLFIRI по сравнению с бевацизумабом + FOLFIRI (RAS дт мКРР)

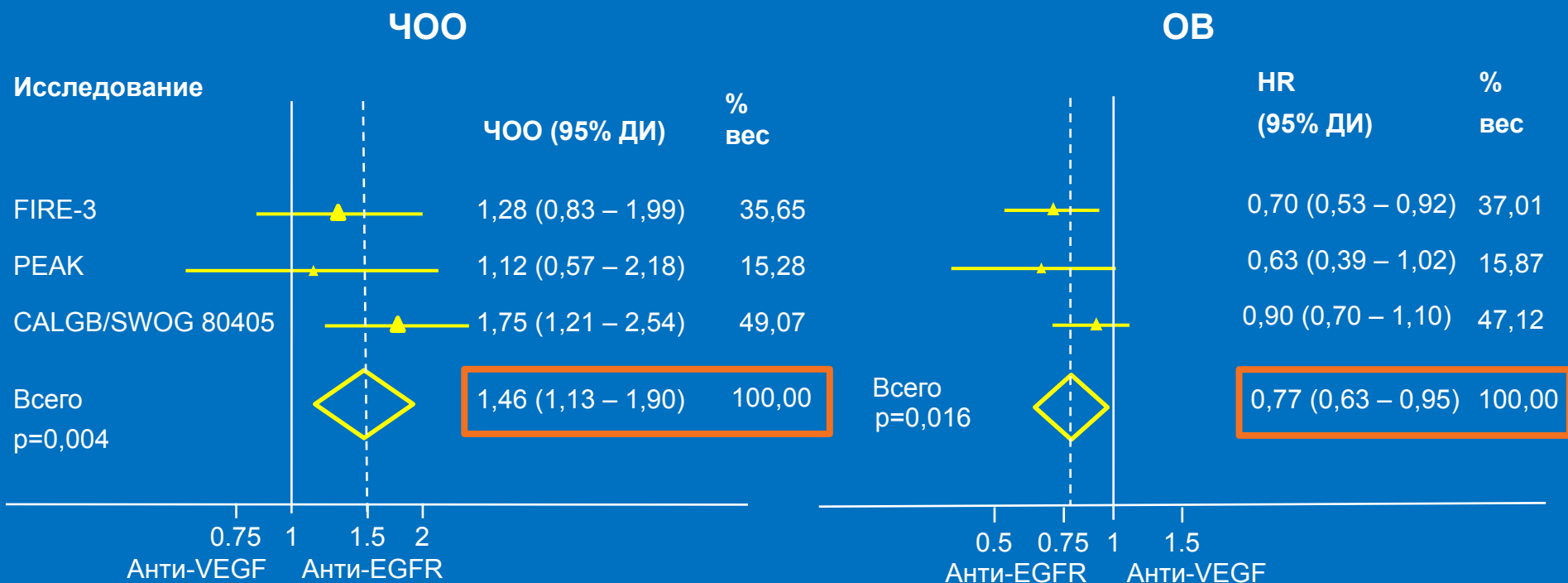


\* Для первичной конечной точки, представляющей собой частоту объективных ответов по оценкам самих исследователей, не было зарегистрировано статистически значимых различий

1. Stintzing S, et al. ESMO 2014 (Абстракт №LBA11), обновленные сведения, представленные на конференции;  
2. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065-1075



# Мета-анализ: увеличение ОВ при применении анти-EGFR препаратов по сравнению с анти-VEGF терапией в качестве 1-й линии у пациентов с RAS дт мКРР



- 1103 участника (RAS wt)
- 84% из 563 пациентов (RAS wt), получавших ингибиторы EGFR, проводилась терапия Цетуксимабом

**Выводы были подтверждены в других недавних мета-анализах, включая один мета-анализ, в котором рассматривались только данные из исследований FIRE-3 и CALGB/SWOG 80405 (т.е. без панитумумаба): HR для общей выживаемости 0,794 [95% ДИ: 0,633 – 0,997], p=0,047) <sup>2-4</sup>**

# Выводы

- Выбор оптимальной **1-й линии** терапии крайне важен, поскольку в самом начале лечение наиболее эффективно
- Использование **таргетной терапии** в 1-й линии лечения мКРР позволяет повысить продолжительность жизни
- Комбинация **Цетуксимаб + ХТ** демонстрирует наибольшую эффективность (ОВ, ВБП, ЧОО) у пациентов с «диким» типом **RAS**
- **Анти-EGFR** терапия имеет **преимущество по эффективности** (ОВ, ЧОО) перед **анти-VEGF** в первой линии у пациентов с мКРР с диким типом RAS

# КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

## по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭРБИТУКС® (ERBITUX®)

**Регистрационный номер:** ЛСР-002745/09

**Торговое название препарата:** Эрбитукс®

**Международное непатентованное название:** цетуксимаб (cetuximab)

**Лекарственная форма:** раствор для инфузий

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антитела моноклональные

**Код АТХ:** L01XC06

### **Показания к применению**

- метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолинат с оксалиплатином;
- метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в качестве монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе иринотекана и оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана;
- местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины;
- рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в качестве монотерапии при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

### **Способ применения и дозы**

- Терапию препаратом Эрбитукс® необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.
- При всех показаниях Эрбитукс® вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/ м<sup>2</sup> площади поверхности тела. Первую дозу следует вводить медленно, со скоростью, не превышающей 5 мг/мин. Рекомендуемая продолжительность инфузии составляет 120 минут. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/ м<sup>2</sup> площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. Скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин

### **Противопоказания**

- выраженная (3 или 4 степени по шкале токсичности Национального института рака США) гиперчувствительность к цетуксимабу;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены);
- применение препарата Эрбитукс® в комбинации с оксалиплатин-содержащей терапией у пациентов с мКРР с мутантным типом генов RAS или с неизвестным статусом генов RAS.

Перед началом комбинированной терапии необходимо оценить противопоказания к применению сопутствующих химиопрепаратов и лучевой терапии

# КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ

## по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭРБИТУКС® (ERBITUX®)

### **С осторожностью**

При нарушениях функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте.

### **Побочное действие**

головная боль; конъюнктивит; диарея, тошнота, рвота; кожные реакции; гипомагниемия; дегидротация, в том числе в результате диареи или мукозита, гипокальциемия, анорексия, которая может приводить к снижению массы тела; инфузионно-зависимые реакции легкие и средней степени тяжести; мукозиты, в некоторых случаях тяжелые; инфузионно-зависимые реакции, которые в некоторых случаях могут приводить к летальному исходу, утомляемость; повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ).

### **Особые указания**

#### Колоректальный рак с мутантным типом генов RAS

Препарат Эрбитукс® не должен применяться при лечении колоректального рака с мутантным типом генов RAS или если статус мутации генов RAS не определен. Результаты клинических исследований свидетельствуют об отрицательном соотношении польза/риск при использовании препарата при опухолях с мутантным типом генов RAS, в частности, при применении цетуксимаба в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина.

#### Особые группы пациентов

В клинические исследования до настоящего времени включались только пациенты, имевшие нормальную функцию почек и печени (т. е. концентрация креатинина в сыворотке крови в  $\leq 1,5$  раза, активность трансаминаз – в  $\leq 5$  раз, концентрация билирубина – в  $\leq 1,5$  раза выше верхней границы нормы).

Цетуксимаб не исследовался у пациентов, имевших одно или несколько из следующих изменений лабораторных показателей: концентрация гемоглобина  $< 9$  г/дл; количество лейкоцитов  $< 300$  мм<sup>3</sup>; абсолютное количество нейтрофилов  $< 1500$ /мм<sup>3</sup>; количество тромбоцитов  $< 100000$ /мм<sup>3</sup>.

Опыт применения цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией у пациентов с колоректальным раком ограничен.

#### Применение у детей

Эффективность цетуксимаба у детей в возрасте младше 18 лет не установлена. Никаких новых данных по безопасности у этих пациентов по сравнению с уже имеющейся информацией, полученной в процессе I фазы клинических исследований, не поступало.

#### Применение у лиц пожилого возраста

Коррекция дозы препарата у лиц пожилого возраста не требуется, однако опыт его применения у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет ограничен.

### **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:**

«Представительство компании Арес Трейдинг С.А.»,  
Российская Федерация, 125445 Москва, ул. Смольная 24Д,  
офис ООО «Мерк»  
Тел.: (495) 937-33-04, факс: (495) 937-33-05,  
e-mail: safety@merck.ru

# Благодарю за внимание!

