

Эрбитукс (цетуксимаб) Монография



Моноклональное антитело, блокирующее РЭФР
в лечении солидных опухолей

Мерк Сероно Онкология | *Ключ – в комбинации*



Содержание

Введение	5
1. РЭФР — строение, роль и активация	6
Строение РЭФР	6
Активация РЭФР	7
РЭФР играет интегральную роль в нормальном развитии тканей	8
Роль РЭФР в процессах роста и прогрессирования опухоли	8
2. РЭФР — прогностический индикатор при разных солидных опухолях	9
Экспрессия РЭФР в опухолях	9
Другие механизмы усиления передачи сигнала РЭФР	10
Количественная оценка экспрессии РЭФР	11
Статус РЭФР и прогноз	12
3. Воздействие на РЭФР при лечении рака	14
Моноклональные антитела	15
Разработка препарата Эрбитукс	15
4. Физические и химические свойства препарата Эрбитукс	17
5. Механизм действия препарата Эрбитукс	18
6. Препарат Эрбитукс — доклинические данные	20
Исследования препарата Эрбитукс in vitro	20
Монотерапия	20
Препарат Эрбитукс в сочетании с цитотоксическими препаратами или лучевой терапией	20
Исследования препарата Эрбитукс in vivo	21
Монотерапия	21
Препарат Эрбитукс в комбинации с цитотоксическими препаратами	21
Препарат Эрбитукс в комбинации с лучевой терапией	23
7. Клиническая фармакокинетика препарата Эрбитукс	25
Монотерапия Эрбитуксом	26
Фармакокинетика однократных доз	26
Фармакокинетика многократных доз	27
Фармакокинетика в особых популяциях пациентов	27
Препарат Эрбитукс в сочетании с противоопухолевой химиотерапией	28
Схема дозирования препарата Эрбитукс	28

8. Клиническая эффективность препарата Эрбитукс	29
Препарат Эрбитукс при метастатическом колоректальном раке	30
Препарат Эрбитукс у пациентов после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана или оксалиплатина	30
Препарат Эрбитукс в первой линии лечения	38
Молекулярные прогностические факторы клинической эффективности Эрбитукса	40
Препарат Эрбитукс при раке головы и шеи	40
Лечение после безуспешных попыток химиотерапии на основе аналогов платины при рецидивном и/или метастатическом раке	41
Первая линия лечения при рецидивном и/или метастатическом раке	42
Препарат Эрбитукс в комбинации с лучевой терапией в первой линии лечения местно-распространенного рака	44
Препарат Эрбитукс при раке носоглотки	45
Препарат Эрбитукс при немелкоклеточном раке легких	46
Препарат Эрбитукс при резистентности к химиотерапии	46
Препарат Эрбитукс в рамках химиотерапии первой линии	47
Препарат Эрбитукс при раке поджелудочной железы	49
Новые показания к лечению препаратом Эрбитукс	50
9. Безопасность препарата Эрбитукс	51
Монотерапия препаратом Эрбитукс	51
Препарат Эрбитукс и иринотекан	52
Препарат Эрбитукс и схемы на основе оксалиплатина	53
Препарат Эрбитукс и лечение на основе цисплатина или карбоплатина	54
Препарат Эрбитукс и лучевая терапия	54
Эрбитукс и новые препараты	55
Характерные побочные эффекты препарата Эрбитукс	55
Реакции повышенной чувствительности	55
Кожные реакции	56
Изменения со стороны ногтей	57
Иммуногенность	57
10. Правила использования препарата Эрбитукс и пути его введения	58
Форма выпуска и хранение препарата Эрбитукс	58
Доза и схема введения препарата Эрбитукс	58
Введение препарата Эрбитукс	59
Пути введения	59
Реакции повышенной чувствительности	60
Особые популяции пациентов	61
Ссылки	62



Введение

Появление на рынке молекулярных таргетных препаратов, избирательно блокирующих ключевые биохимические пути роста и прогрессирования раковых опухолей, свидетельствует о возможности разработки новых направлений в онкологии. Благодаря высокой селективности препараты, как правило, хорошо переносятся и не вызывают токсических эффектов, присущих традиционным химиотерапевтическим препаратам или лучевой терапии и отрицательно влияющих на эффективность лечения. При сочетании с определенными режимами химиотерапии или лучевой терапии молекулярные таргетные препараты способны значительно повышать лечебный эффект перечисленных средств без значительного повышения их токсичности.

Препарат Эрбитукс (цетуксимаб) является моноклональным антителом (МАт) класса IgG1, специфически блокирующим прикрепление лиганда к рецептору эпидермального фактора роста (РЭФР) с высокой аффинностью, блокируя таким образом передачу сигнала вниз по цепи и соответствующие клеточные реакции. Препарат Эрбитукс потенцирует эффекты некоторых популярных химиотерапевтических средств и лучевой терапии, его применение редко сопровождается токсическими эффектами при использовании указанных подходов. Препарат Эрбитукс в сочетании с другими методами лечения продемонстрировал эффективность при солидных опухолях, включая метастатический колоректальный рак (мКРР), плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) и немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ). Кроме того, продолжаются исследования по монотерапии цетуксимабом. Препарат хорошо переносится больными, самым распространенным побочным эффектом является угревая сыпь, которая, как правило, исчезает у большинства пациентов со временем или после окончания лечения. Известно, что данный вид кожной сыпи характеризуется прямой взаимосвязью с эффективностью лечения¹.

В данной монографии приведены преклинические и клинические данные, свидетельствующие об использовании препарата Эрбитукс в лечении солидных опухолей.

1. РЭФР — строение, роль и активация

- > Рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР, эпидермальный рецептор человека 1 [HER1]) является членом семейства HER тирозин-киназных рецепторов факторов роста (к нему относятся также HER2, HER3 и HER4), играющих важную роль в росте клеток, их дифференциации и жизнеспособности²⁻⁴.
- > Специфические лиганды, такие как эпидермальный фактор роста (ЭФР) и трансформирующий фактор роста — альфа (ТФР-α), прикрепляются к РЭФР, вызывая димеризацию рецептора и активацию тирозин-киназного домена рецептора. В свою очередь, это запускает каскад внутриклеточных сигналов и, следовательно, различных эффектов, связанных с ростом и жизнеспособностью клетки, повреждение и восстановление ДНК, ангиогенез, а также инвазию и метастазирование⁵.
- > Следовательно, сигнальный путь РЭФР играет ключевую роль в регуляции роста опухоли^{3,4}.

РЭФР является трансмембранным рецептором факторов роста, привлекающим в последние годы пристальное внимание благодаря возрастающему объему доказательств его взаимосвязи с прогрессированием ряда злокачественных опухолей и свидетельств того, что блокада рецептора может стать эффективным подходом к лечению.

Строение РЭФР

РЭФР относится к семейству четырех отдельных рецепторов HER (или erbB): HER1 (РЭСФР, или c-erbB1), HER2 (HER2-neu, или c-erbB2), HER3 (c-erbB3) и HER4 (c-erbB4). РЭФР является 170-килодальтоновым (кДа) трансмембранным гликопротеином, который кодируется протоонкогеном c-erbB1. Он состоит из трех основных доменов: внеклеточного домена, связывающего лиганд, трансмембранного липофильного сегмента и внутриклеточного белка тирозинкиназы, предназначенного для передачи сигнала (рисунок 1)⁶.



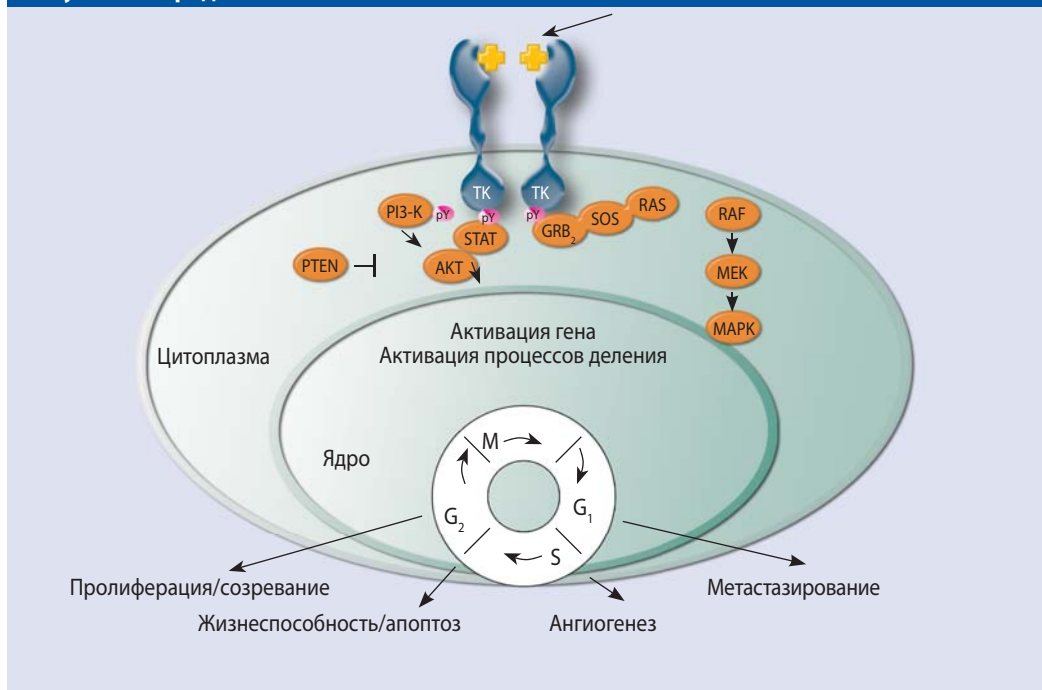
Рисунок 1. Строение РЭФР.



Активация РЭФР

Эндогенные лиганды способны активировать РЭФР, включая ЭФР, ТФР-α, амфигулин, гепарин-связывающий ЭФР и бета-целлюлин. Когда лиганд прикрепляется к домену на поверхности клетки, наступают изменения конформации в толще плазматической мембраны, что стимулирует димеризацию и активацию протеинкиназы (как описано далее в тексте) с последующей активацией экспрессии генома, что, в свою очередь, обеспечивает целый ряд клеточных реакций (рисунок 2) ^{2,4,7}.

Рисунок 2. Передача сигнала РЭФР.



MAPK — митоген-активированная протеинкиназа, PI3-K — фосфатидил-инозитол-3-киназа, STAT — передатчик сигнала и активатор транскрипции.

После прикрепления лиганда наступает димеризация РЭФР⁶, образуется гомодимер с другим РЭФР или гетеродимер с другим членом семейства *erbB*, например, HER2. В противовес гомодимеризации, гетеродимеризация вызывает сигнал, отличающийся как количественно, так и качественно⁸. Группировка рецепторов и активация тирозинкиназы имеют ключевое значение для последующей индукции транскрипции гена и репликации ДНК^{9,10}. После аутофосфорилирования остатков тирозина к каждой паре рецепторов прикрепляются цитоплазматические сигнальные белки к области фосфорилирования, что запускает каскад различных сигналов, включая митоген-активированную протеинкиназу (МАРК), фосфатидил-инозитол-3-киназу (PI3-K) и АКТ (также известен под названием протеинкиназы В) (рисунок 2).¹¹ Кроме того, комплекс рецептор-лиганд подвергается интернализации с последующей переработкой и разрушением.

РЭФР играет интегральную роль в нормальном развитии тканей

В нормальных тканях РЭФР играет важную роль в контроле пролиферации клеток, их дифференциации и жизнеспособности

Экспрессия РЭФР характерна для здоровых и опухолевых тканей из всех трех эмбриональных слоев клеток², особенно клеток эпителиального происхождения, и вместе с его лигандами играет важную роль в процессах деления клетки, ангиогенеза, пролиферации клеток, дифференциации и жизнеспособности¹²⁻¹⁴.

Роль РЭФР в процессах роста и прогрессирования опухоли

Усиление передачи сигнала РЭФР стимулирует рост и прогрессирование опухолей

РЭФР является неотъемлемым компонентом процессов стимуляции клеточного деления и жизнеспособности клеток, утрата такой регуляции сигнальных путей РЭФР может приводить к появлению опухолей и их дальнейшему росту². РЭФР также задействован в процессах ангиогенеза (формирования новых кровеносных сосудов), что является ключевым моментом во время роста новообразований, в частности при прогрессировании и метастазировании опухолей¹⁵. Следовательно, сигнальная система РЭФР стимулирует выработку различных проангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР). Более того, блокада РЭФР уменьшает экспрессию СЭФР в опухолевых клетках¹⁶.

Роль РЭФР в поддержании жизнеспособности клеток посредством антиапоптических механизмов (это полезно для развития здоровых клеток) также способствует росту опухолевых тканей¹⁷⁻¹⁹. Контроль жизнеспособности клеток путем активации РЭФР может отличаться в нормальных и опухолевых тканях. Есть предположения, что жизнеспособность опухолевых клеток при неадекватном контакте клетки с матриксом зависит, в основном, от активации РЭФР²⁰. Кроме того, уровень РЭФР может влиять на экспрессию молекулы Е-кадхерина, а концентрация данного соединения взаимосвязана с повышенной агрессивностью опухоли²¹.



2. РЭФР — прогностический индикатор при солидных опухолях

- РЭФР является протоонкогеном; РЭФР и ТФР-α обладают онкогенными свойствами^{2,5,22}.
- У человека экспрессия РЭФР в той или иной степени наблюдается при многих видах опухолей, например, при КРР^{1,23-25}, ПРГШ²⁶⁻²⁸, раке поджелудочной железы^{29,30}, НМКРЛ³¹⁻³³, раке молочной железы^{34,35}, яичников^{31,36,37}, предстательной железы³⁸, почки^{31,39}, а также глиобластоме^{31,40,41}.
- Экспрессия РЭФР и/или его лигандов, как правило, является показателем агрессивности опухоли^{7,42}.
- Высокий уровень экспрессии РЭФР и/или его лигандов ассоциируется с низкой выживаемостью онкологических пациентов. В нескольких исследованиях у пациентов с опухолями с экспрессией РЭФР удалось доказать связь между экспрессией РЭФР и/или его лигандов с неблагоприятным прогнозом, меньшей выживаемостью и/или повышенной склонностью к метастазированию.
- Повышенная экспрессия РЭФР и/или его лигандов, наблюдающаяся при разных видах опухолей, играет ключевую роль в росте опухоли и является обоснованием для воздействия на РЭФР в противораковом лечении^{7,31}.

Экспрессия РЭФР в опухолях

Известно, что РЭФР и ТФР-α ассоциируются с ростом раковых клеток². Активация РЭФР стимулирует рост и прогрессирование опухоли. Возможно, что повышенная экспрессия РЭФР в опухоли по сравнению с нормальными тканями связана с неблагоприятным прогнозом. Во многих исследованиях наблюдалась экспрессия либо повышенная экспрессия и/или амплификация гена при различных типах злокачественных опухолей (таблица 1), включая КРР^{1,23-25}, ПРГШ²⁶⁻²⁸, рак молочной железы^{34,35}, яичников^{31,36,37}, шейки матки⁵¹, пищевода^{52,53}, поджелудочной железы^{29,30}, мочевого пузыря⁵⁴, предстательной железы³⁸ и НМКРЛ³¹⁻³³. Опухоли с экспрессией РЭФР, а также при сочетании экспрессии РЭФР с экспрессией лигандов РЭФР или других рецепторов факторов роста, как правило, более агрессивны^{31,42} и инвазивны⁵⁵.

В некоторых видах злокачественных опухолей уровень экспрессии РЭФР достаточно высок

Таблица 1. Экспрессия РЭФР в разных опухолях человека

Вид опухоли	Опухоли с экспрессией РЭФР (%)	Ссылки
Толстая кишка	75–89%	Goldstein and Armin, 2001 ⁷² Saltz et al., 2004 ²⁴ , Cunnigham et al., 2004 ¹ , Adenis et al., 2005 ²⁵ , Folprecht et al., 2005 ⁷³
Голова и шея	90–100%	Salomon et al., 1995 ³¹ , Grandis et al., 1996 ²⁶ , Nicimo et al., 2003 ²⁸
Поджелудочная железа	30–95%	Salomon et al., 1995 ³¹ , Uegaki et al., 1997 ⁶⁹ , Lemoine et al., 1992 ³⁰
НМКРЛ	40–80%	Salomon et al., 1995 ³¹ , Fontanini et al., 1998 ³² , Rusch et al., 1997 ³³
Почки	50–90%	Salomon et al., 1995 ³¹ , Yoshida et al., 1997 ³⁹
Молочная железа	14–91%	Klijn et al., 1992 ⁷⁴ , Beckman et al., 1996 ⁷⁵ , Bucci et al., 1997 ³⁵ , Walker and Dearing 1999 ³⁴
Яичники	35–77%	Salomon et al., 1995 ³¹ , Fischer-Colbrie et al., 199- 7 ³⁶ , Nagai et al., 2001 ³⁷
Первичная глиобластома	40–63%	Salomon et al., 1995 ³¹ , Chow et al., 1997 ⁷⁶ , Chow et al., 2001 ⁵⁴
Мочевой пузырь	31–72%	Leung et al., 2001 ⁵⁴
Шейка матки	82%	Di Lorenza et al., 2002 ³⁸
Предстательная железа	41–100%	

НМКРЛ — немелкоклеточный рак легких

Другие механизмы усиления передачи сигнала РЭФР

Усиленная передача сигнала РЭФР наблюдается при высокой концентрации рецептора, высокой концентрации лиганда, гетеродимеризации рецептора, «перекрестном взаимодействии» между рецепторами и мутантными рецепторами

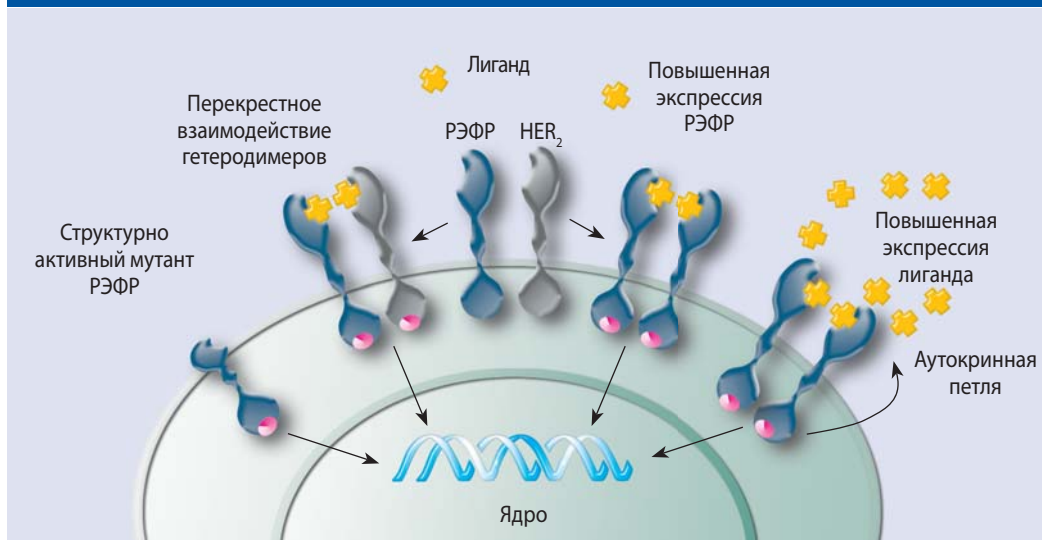
Передача сигнала РЭФР может активироваться по различным путям, а не вследствие повышенной экспрессии РЭФР (рисунок 3)⁵⁶.

- Повышенная концентрация лиганда: повышенная экспрессия одновременно РЭФР и ТФР-α, амфирегулина или ЭФР ассоциируется с особенно плохим прогнозом^{32,43}.
- Гетеродимеризация с другими мембранными рецепторами, особенно HER2, после прикрепления лиганда.
- «Перекрестное взаимодействие» между РЭФР и рецепторами HER2: угнетение тирозинкиназы РЭФР подавляет сигнальную систему HER2 и рост опухолевых клеток с повышенной экспрессией HER2⁵⁷.
- Перекрестное фосфорилирование РЭФР под воздействием других рецепторов⁵⁸.



Рисунок 3. Механизмы активации РЭФР⁵⁶.

Адаптировано с разрешения журнала The Oncologist



РЭФР — рецептор эпидермального фактора роста, HER2 — эпидермальный рецептор человека 2.

Количественная оценка экспрессии РЭФР

Существует заметная разность между лабораториями в методиках определения уровня РЭФР и их надежности⁵⁶. Статус РЭФР опухоли, как правило, оценивается путем определения уровня экспрессии белков, включая иммуногистохимию (ИГХ), вестерн-блоттинг (*метод определения искомого белка в сложной белковой смеси путём гибридизации разделённых электрофорезом белков с меченым зондом, например антителом*), а также ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA), активированное флуоресцентное сортирование клеток (FACS) и оценку связывания лигандов.

Методики выявления амплификации генов, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР), саузерн-блоттинг (*метод определения фрагмента ДНК, содержащего искомый ген, путём гибридизации разделённых электрофорезом фрагментов с радиоактивным зондом, например радиоактивной кДНК*) и флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), можно стандартизировать и подвергнуть количественной оценке. Однако изменения экспрессии белка РЭФР часто наблюдаются независимо от амплификации гена, что приводит к ложноположительным результатам оценки статуса РЭФР^{2,31,34,40}.

На сегодняшний день предпочтительным методом определения экспрессии белка РЭФР в опухолевой ткани является ИГХ:

- В большинстве опубликованных исследований экспрессия РЭФР в опухолях человека определялась путем ИГХ частично благодаря простоте метода, его скорости и доступности реагентов и оборудования².
- Компьютерный анализ снимков, доступный в большинстве клиник, может способствовать определению доли положительно окрашенных клеток и интенсивности окрашивания⁶⁰.
- Ценность определения экспрессии РЭФР до начала лечения ингибиторами РЭФР в настоящее время неизвестна^{1,2,56,61-63}.

- Определение экспрессии РЭФР может быть сопряжено с техническими сложностями³⁹.
- На результаты определения экспрессии РЭФР при помощи ИГХ влияет методика обработки образцов опухоли (включая тип фиксатора и продолжительность сохранения ткани) и анализа препаратов⁶⁴.
- Ложноотрицательные результаты связаны с низкой чувствительностью диагностического метода⁶⁴.
- На сегодняшний день порог определения ИГХ достигает порядка 10 000 молекул РЭФР на одну клетку⁶¹. Следовательно, клетки с большим количеством РЭФР могут считаться РЭФР-отрицательными. Кроме того, современные аналитические системы ИГХ не позволяют различить РЭФР с высокой и низкой аффинностью⁶¹. Ответ на лечение препаратом Эрбитукс наблюдался также у пациентов с РЭФР-отрицательными опухолями^{61,64,65}.
- Плотность рецепторов РЭФР может быть только одним из многих факторов (включая одновременную экспрессию, перекрестное взаимодействие, уровень лиганда, статус фосфорилирования, мутации рецептора и состояние элементов сигнального каскада) оценки ответа на ингибиторы РЭФР⁵⁶.

Ожидается, что в будущем стандартизация подходов к оценке сигнальной системы РЭФР прольет свет на взаимосвязь между экспрессией РЭФР и эффективностью таргетной терапии.

Статус РЭФР и прогноз

Связь между статусом РЭФР и прогнозом все еще не полностью изучена. Возможно, что экспрессия РЭФР связана с низкими показателями выживаемости при определенных видах опухолей^{43,44,46,47,66,67} и повышенным риском инвазии/метастазирования (таблица 2)^{48,50}. В некоторых исследованиях прослеживалась весьма незначительная взаимосвязь между экспрессией РЭФР и выживаемостью или даже ее отсутствие^{23,33,37,51,68-70}.

Связь между экспрессией РЭФР и выживаемостью онкологических пациентов изучалась в обзоре, проведенном Никольсоном и соавторами⁷¹. Анализировалась информация более чем из 200 исследований, проведенных в 1985–2000 гг. с участием более 20 000 пациентов. Результаты обзора продемонстрировали, что высокая экспрессия РЭФР является мощным прогностическим фактором снижения выживаемости при раке головы и шеи, яичников, шейки матки, мочевого пузыря и пищевода. Прогностическая ценность данного показателя ниже при раке желудка, молочной железы, эндометрия и колоректальном раке. При НМКРЛ экспрессия РЭФР редко взаимосвязана с выживаемостью. Важно отметить, что количество исследований с данными выживаемости стало фактором в определении прогностической роли РЭФР. Например, при КРР результаты двух из трех исследований свидетельствовали о взаимосвязи между статусом РЭФР и выживаемостью, однако, учитывая небольшое количество исследований (n = 3), КРР был включен в группу «низкой прогностической мощности». Исследователи отмечают, что в связи со значительной неоднородностью популяции пациентов и методик определения статуса РЭФР обзор может недооценивать влияние повышенного уровня РЭФР на выживаемость. Анализ активированных форм рецептора и компонентов сигнальной системы РЭФР может облегчить понимание значения системы РЭФР как прогностического фактора.

Высокий уровень экспрессии РЭФР ассоциируется с низкими показателями выживаемости при ряде злокачественных опухолей



Таблица 2. Прогностическое значение РЭФ ± экспрессии активирующих лигандов при определенных типах опухолей

Опухоль	Выжи- ваемость	Риск инвазии/ метастазирования	Ссылки
<i>Колоректальный рак</i>	—	<i>Повышенный</i>	<i>Hemming et al., 1992⁴⁸</i>
<i>Рак головы и шеи</i>	↓ <i>БРВ</i>	—	<i>Grandis et al., 1998⁶⁰</i>
	↓ <i>ОВ</i>	—	<i>Maurizi et al., 1996⁶⁶</i>
<i>Рак поджелудочной железы</i>	↓ <i>ОВ</i>	—	<i>Yamanaka et al., 1993⁴²</i>
<i>НМКРЛ</i>	↓ <i>ОВ</i>	—	<i>Volm et al., 1998⁴⁶</i>
	↓ <i>ОВ</i>	—	<i>Ohasaki et al., 2000⁴⁷</i>
	—	<i>Повышенный</i>	<i>Pavelic et al., 1993⁴⁷</i>
<i>Рак молочной железы</i>	↓ <i>ОВ/БРВ</i>	<i>Повышенный</i>	<i>Aziz et al., 2002⁵⁰</i>
	↓ <i>ОВ/БРВ</i>	—	<i>Tsutsui et al., 2002⁴⁴</i>
	↓ <i>ОВ</i>	—	<i>Umekita et al., 2000⁴³</i>

НМКРЛ — немелкоклеточный рак легких, БРВ — безрецидивная выживаемость.



3. Воздействие на РЭФР при лечении рака

- Лучшее понимание возможностей анти-РЭФР терапии в лечении рака привело к разработке ряда анти-РЭФР препаратов³.
- Существуют два основных типа ингибиторов РЭФР, находящихся на этапе разработки:
 - Моноклональные антитела, действие которых направлено на внеклеточный домен рецептора
 - Небольшие молекулы, ингибирующие внутриклеточную тирозинкиназу РЭФР⁷⁷.
- Препарат Эрбитукс, являющийся моноклональным антителом класса IgG1, который конкурентно блокирует связывание лиганда, является первым моноклональным антителом против РЭФР, получившим официальное одобрение в ЕС и европейских странах за пределами ЕС, Израиле, США, странах Латинской Америки и азиатско-тихоокеанского региона⁷⁸.

РЭФР является важнейшей целью противораковой терапии

Комбинация специфических ингибиторов РЭФР и традиционных методов лечения повышает эффективность лечения без возрастания частоты побочных эффектов

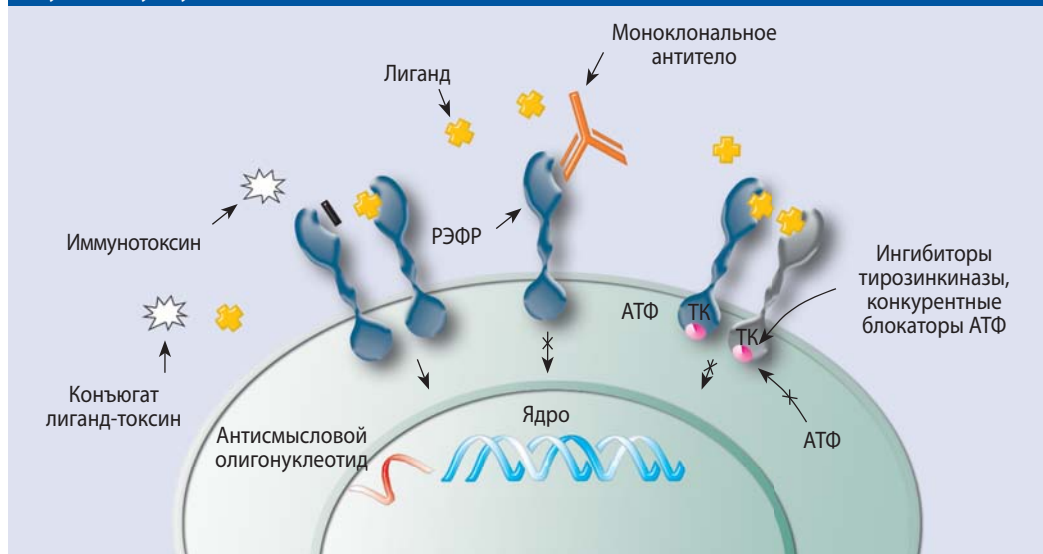
Идентификация РЭФР и его роль в онкологии открыли пути для разработки биологических препаратов, воздействующих на сигнальные системы РЭФР (рисунок 4). Потенциальным преимуществом данных средств является то, что избирательное угнетение рецептора обеспечивает терапевтический эффект при отсутствии токсических реакций, наблюдающихся на фоне популярных цитотоксических препаратов. Самым распространенным токсическим эффектом при использовании ингибиторов РЭФР является угревая сыпь. Механизм передачи сигнала РЭФР также свидетельствует, что комбинация некоторых ингибиторов РЭФР с определенными цитотоксическими препаратами или лучевой терапией должна усиливать терапевтические эффекты данных методов лечения без возрастания риска характерных для них побочных эффектов.

Исследуется ряд подходов к угнетению РЭФР (рисунок 4). На сегодняшний день, однако, существуют две основные категории:

- Моноклональные антитела, воздействующие на внеклеточный домен рецептора, такие как Эрбитукс.
- Небольшие молекулы, подавляющие внутриклеточную тирозинкиназу РЭФР, такие как гефитиниб.



Рисунок 4. Пути угнетения РЭФР.



АТФ — аденозинтрифосфат

Моноклональные антитела

Разработка технологии МАТ (моноклональных антител) стала переломным моментом в области биомедицины. Впервые о МАТ сообщили Кохлер и Милстейн (Kohler and Milstein) в 1975 году, доказав, что МАТ можно получить при слиянии антиген-специфических клеток селезенки, продуцирующих антитела, с неумирающими клетками миеломы⁷⁹. С тех пор МАТ стали важным инструментом для диагностики и лечения рака. Противоопухолевые эффекты МАТ реализуются через различные механизмы, включая блокаду прикрепления лиганда к рецептору фактора роста и активацию клеточной цитотоксичности. Использование мышиных МАТ в клинической практике ограничено, поскольку они распознаются иммунной системой организма человека как чужеродные; длительное использование приводит к выработке человеческих антимышиных антител (ЧАМА), нейтрализующих МАТ, ускоряя выведение их из организма и в некоторых случаях — к аллергическим реакциям. С целью преодоления указанных недостатков были разработаны химерные человеческие/мышиные антитела.

Разработка препарата Эрбитукс

Препарат Эрбитукс (Цетуксимаб) представляет собой МАТ класса IgG1 с высокой аффинностью к внеклеточному компоненту РЭФР, воздействующее как конкурентный антагонист, препятствующий прикреплению лигандов.

Первые анти-РЭФР мышиные МАТ были синтезированы 20 лет назад Мендельсоном и соавторами (Mendelsohn)⁸⁰. В первых исследованиях M225 (мышиный предшественник препарата Эрбитукс) продемонстрировал связывание с РЭФР практически с такой же аффинностью, как и эндогенный лиганд ТФР- α , при этом активация и интернализация рецептора блокировались.

Препарат Эрбитукс относится к высокоаффинным МАТ класса IgG1 с избирательным действием на РЭФР, конкурентно ингибирующим прикрепление эндогенного лиганда.

Использование M225 угнетает рост опухолевых клеток с экспрессией РЭФР и ксенотрансплантатов у голых мышей^{81,82}.

Клиническое использование M225 привело к выработке ЧАМА, что наблюдалось в исследовании 19 пациентов с раком легких⁸³. Во избежание подобных эффектов, M225 был соединен с постоянным участком человеческого IgG, в результате чего был получен Эрбитукс. Образование данного химерного соединения не влияло на биологические свойства МАТ⁸⁴. Действительно, препарат Эрбитукс в 5 раз прочнее связывался с рецептором, нежели M225, с большей избирательной аффинностью, чем эндогенный лиганд ТФР- α ⁸⁴, действуя как эффективный конкурентный антагонист. Препарат Эрбитукс также блокирует прикрепление других лигандов РЭФР с высокой аффинностью⁸⁵.

Все доклинические исследования засвидетельствовали эффективность препарата Эрбитукс как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией и лучевой терапией (см. раздел 6). На основании обнадеживающих доклинических данных начались клинические исследования препарата Эрбитукс (см. раздел 8).



4. Физические и химические свойства препарата Эрбитукс

Препарат Эрбитукс представляет собой МАТ класса IgG1, воздействующее на РЭФР человека. Он состоит из четырех полипептидных цепей:

- Двух идентичных тяжелых (γ) цепей, каждая из которых состоит из 449 аминокислот
- Двух идентичных легких (κ) цепей, каждая из которых состоит из 214 аминокислот.

В структуре цепей присутствует функциональный домен мышинового антитела (M225) к РЭФР человека.

Четыре цепи соединяются друг с другом при помощи ковалентных (дисульфидных) и не-сульфидных связей. Тяжелая и легкая цепи содержат, соответственно, одну и две аминокислотных последовательности для N-связанного гликозилирования. N-терминальный остаток тяжелой цепи представлен пироглутаминовой кислотой. На одну молекулу приходится 32 остатка цистеина и, соответственно, 16 потенциальных дисульфидных связей.

Оценочная молекулярная масса мономерного антитела Эрбитукс составляет 152 кДа.

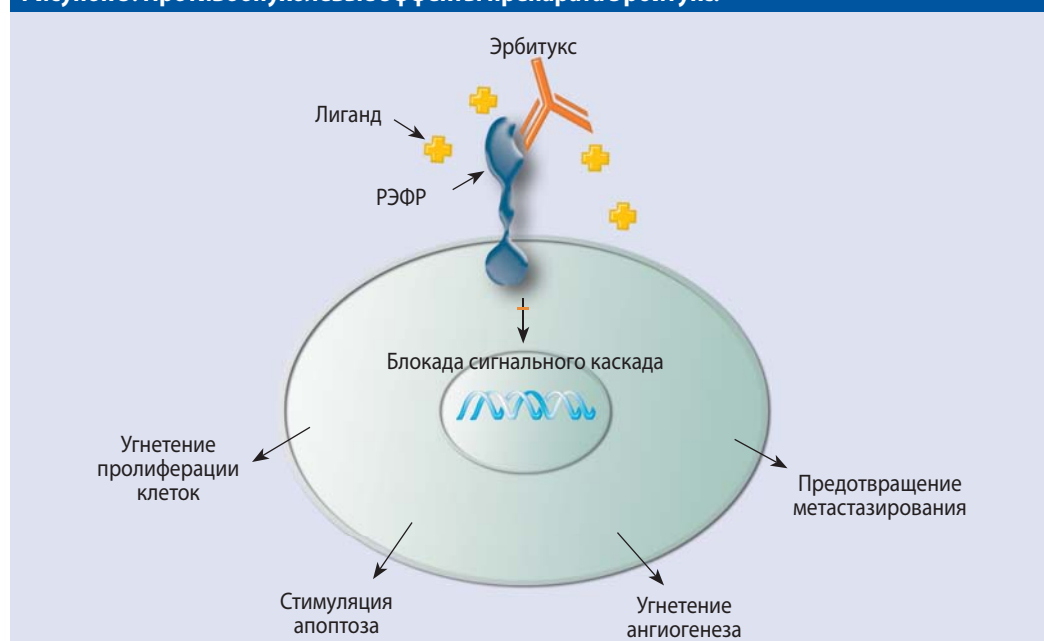
5. Механизм действия препарата Эрбитукс

- Препарат Эрбитукс относится к МАТ класса IgG1, который избирательно связывается с РЭФР с аффинностью, превышающей таковую у природных лигандов, конкурентно угнетая прикрепление последних⁷.
- Биологические эффекты блокады РЭФР обусловлены снижением активации домена тирозинкиназы и последующим влиянием на все клеточные функции, связанные с ростом и метастазированием опухолей, такие как пролиферация и жизнеспособность клеток, репарация ДНК, ангиогенез опухоли, клеточная подвижность и инвазия⁷⁷.
- Препарат Эрбитукс стимулирует интернализацию РЭФР, что приводит к отрицательной регуляции рецепторов на поверхности клеток и ослаблению передачи сигнала от рецептора^{86,87}.
- Препарат Эрбитукс вызывает зависимую от антитела клеточную цитотоксичность (ЗАКЦ)⁸⁸.

Препарат Эрбитукс связывается с РЭФР с более высокой аффинностью, чем природные лиганды

Препарат Эрбитукс прикрепляется к РЭФР с аффинностью, превышающей таковую у эндогенных лигандов на 1 лог (K_d 0,15–0,20 нМ, в противовес 2–5 нМ), блокируя их связывание с рецептором⁸⁰. Это снижает активацию домена тирозинкиназы РЭФР и нисходящей сигнальной цепи (рисунок 5)⁷⁷. Угнетение нисходящей сигнальной системы связано со снижением активности передатчиков сигнала и активаторов транскрипции (STAT), а также других адаптерных белков и ферментов (RAS/RAF, MAPK, AKT), вовлеченных в зависимые от РЭФР процессы, такие как биохимические механизмы регуляции клеточного деления и апоптоза^{5,77,89}.

Рисунок 5. Противоопухолевые эффекты препарата Эрбитукс.



Было доказано, что препарат Эрбитукс блокирует клеточный цикл в фазе G1 путем повышения концентрации p27^{Kip1} — ингибитора циклин-зависимых киназ^{90,91}. Другие исследования продемонстрировали, что угнетение нисходящих сигнальных систем RAS/RAF, MAPK и АКТ снижает концентрацию ингибитора апоптоза Bcl-2 и увеличивает уровень проапоптотического аналога Вах, протеаз каспаз 8 и 9, а также скорость апоптоза⁹²⁻⁹⁵. Более того, подавление сигнальной системы РЭФР ассоциируется со снижением уровня фермента репарации ДНК (ДНК-протеинкиназы) и его активности в ядре клетки^{96,97}. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* с использованием клеточных культур опухоли и моделей человеческих ксенотрансплантатов было продемонстрировано, что препарат Эрбитукс угнетает продукцию ряда ангиогенных факторов, включая СЭФР, основной фактор роста фибробластов (оФРФ) и интерлейкин (ИЛ)-8^{15,98-100}.

Препарат Эрбитукс стимулирует интернализацию РЭФР, что приводит к разрушению и отрицательной регуляции рецептора, в результате чего количество рецепторов, доступных для связывания с активными лигандами, уменьшается⁸⁷. Препарат Эрбитукс также связывается с вариантом РЭФР — РЭФРvIII, который обнаружен в некоторых солидных опухолях, однако отсутствует в нормальных тканях. Прикрепление препарата Эрбитукс к РЭФРvIII, который активен сам по себе, приводит к интернализации комплекса Эрбитукс/РЭФРvIII и, как минимум, к угнетению активности клеток с экспрессией РЭФРvIII¹⁰¹.

Препарат Эрбитукс стимулирует противоопухолевые цитотоксические иммунные механизмы эффекторных иммунных клеток с экспрессией Fc, что приводит к ЗАКЦ и лизису опухоли⁸⁸.

6. Препарат Эрбитукс — доклинические данные

- В исследованиях *in vitro* было засвидетельствовано, что препарат Эрбитукс с высокой аффинностью связывается с РЭФР в различных типах опухолей^{80,82,86,102}.
- Активность *in vivo* существенно выше таковой *in vitro*, что свидетельствует о наличии также других противоопухолевых механизмов, помимо угнетения клеточной пролиферации и/или апоптоза^{84,100,103}.
- Высокая активность препарата Эрбитукс при различных типах опухолей, особенно в сочетании с цитотоксической химиотерапией и лучевой терапией, доказала необходимость клинической разработки препарата Эрбитукс с целью последующего использования в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией при опухолях с экспрессией РЭФР⁷.

Большой объем доклинических данных применения препарата Эрбитукс в клеточных линиях различных опухолей свидетельствует о противоопухолевых эффектах препарата Эрбитукс и синергизме при использовании данного средства в комбинации с химиотерапией и/или лучевой терапией.

Исследования препарата Эрбитукс *in vitro*

Монотерапия

Препарат Эрбитукс угнетает рост опухолевых клеток

Было засвидетельствовано, что препарат Эрбитукс угнетает рост клеточных линий разных типов опухолей, включая рак толстой кишки, головы и шеи, мочевого пузыря, молочной железы и почки. При лечении препаратом Эрбитукс, цитостатический эффект наступал, как правило, быстрее, чем цитотоксический, однако в некоторых клеточных линиях оно приводило к апоптозу^{99,104,105}.

Препарат Эрбитукс в комбинации с цитотоксическими препаратами или лучевой терапией

Эффекты препарата Эрбитукс в сочетании с цитотоксической химиотерапией и лучевой терапией *in vitro* перечислены в таблице 3^{98,99,104-109}. Комбинирование препарата Эрбитукс с цитотоксическими средствами, такими как топотекан, паклитаксел, гемцитабин, цисплатин и доксорубицин, обеспечивает суммационное угнетение роста клеточных линий различных опухолей. Сочетание препарата Эрбитукс с другими биологическими средствами может также повышать их лечебные эффекты, это наблюдалось в исследованиях *in vitro* при использовании препарата Эрбитукс наряду с блокадой моноклональными антителами HER2¹¹⁰, протеинкиназы A¹¹¹, а также использованием ингибитора тирозинкиназы РЭФР gefitinib, оказывающего цитотоксический эффект в высоких дозах¹¹².



В доклинических исследованиях было получено много доказательств наличия взаимосвязи между экспрессией РЭФР и резистентностью некоторых опухолевых клеток к лучевой терапии^{113,114}. Повышенную противоопухолевую активность удалось продемонстрировать в клеточных линиях различных опухолей при использовании препарата Эрбитукс в сочетании с лучевой терапией (таблица 3)^{104,108,109,115}.

Таблица 3. Препарат Эрбитукс и M225 усиливают эффекты некоторых цитотоксических препаратов и лучевой терапии (по данным исследований in vitro / ex vivo)

Препарат	МАТ	Клеточная линия	Эффект МАТ	Ссылки
Цисплатин	M225	Клеточная линия A431 эпидермоидного рака	Суммация эффектов угнетения роста	Fan et al., 1993 ¹⁰⁶
Доксорубицин	Эрбитукс	Клеточная линия A431 эпидермоидного рака	Активация апоптоза	Prewett et al., 1996 ¹⁰⁷
Топотекан	Эрбитукс	Рак яичников, толстой кишки, молочной железы	Повышение антипролиферативных эффектов топотекана	Giardiello et al., 1999 ¹⁰⁵
Паклитаксел	Эрбитукс	Человеческие транскрипционные клеточные линии	Выраженное угнетение клеточной пролиферации	Inoue et al., 2000 ⁹⁹
Гемцитабин	Эрбитукс	Клеточные линии рака поджелудочной железы	Суммация цитотоксических эффектов	Bruns et al., 2000 ⁹⁸
Лучевая терапия	Эрбитукс	Клетки ПРГШ	Повышение радиочувствительности и активация апоптоза, индуцированного облучением	Huang et al., 1999 ¹⁰⁴
		Клеточная линия A431 эпидермоидного рака	Выраженное угнетение клеточной пролиферации	Saleh et al., 1999 ¹⁰⁸
		Клетки ПРГШ	Выраженное угнетение клеточной пролиферации	Bonner et al., 2000 ¹⁰⁹

ПРГШ — плоскоклеточный рак головы и шеи.

Исследования препарата Эрбитукс in vivo

Монотерапия

Препарат Эрбитукс продемонстрировал активность на различных моделях опухолей, включая рак толстой кишки^{116,117}, ксенотрансплантаты почки¹¹⁸, эпидермальные опухоли A431⁸⁴. Иммуногистохимический анализ ксенотрансплантатов рака желудка (NCI-N87) с экспрессией РЭФР и HER2 продемонстрировал ослабление передачи сигнала димера РЭФР-HER2 и замедление пролиферации опухолевых клеток¹¹⁹. Данные результаты свидетельствуют, что препарат Эрбитукс можно успешно назначать при раковых опухолях с экспрессией РЭФР и HER2. Единственным объяснением повышенной эффективности препарата in vivo, по сравнению с активностью in vitro, может быть антиангиогенная эффективность препарата Эрбитукс^{100,103}.

Препарат Эрбитукс в комбинации с цитотоксическими препаратами

Эффекты комбинации препарата Эрбитукс с цитотоксической химиотерапией, ингибиторами тирозинкиназы и/или облучением in vivo в ксенотрансплантатах различных опухолей человека перечислены в таблице 4^{97-99,103,105,106,108,112,116,120-124}. Препарат Эрбитукс продемонстрировал суммационный или сверхсуммационный противоопухолевый эффект по критериям угнетения роста опухоли при использовании в комбинации с топотеканом, иринотеканом, 5-фторурацилом (5-ФУ), паклитакселом, гемцитабином, цисплатином, доксорубицином, gefитинибом и/или лучевой терапией (таблица 4).

Эрбитукс потенцирует цитотоксические эффекты некоторых популярных химиотерапевтических средств в ксенотрансплантатах опухолей человека

Таблица 4. Препарат Эрбитукс и M225 усиливают эффект определенных цитотоксических средств / ингибиторов тирозинкиназы / лучевой терапии в исследованиях *in vivo*

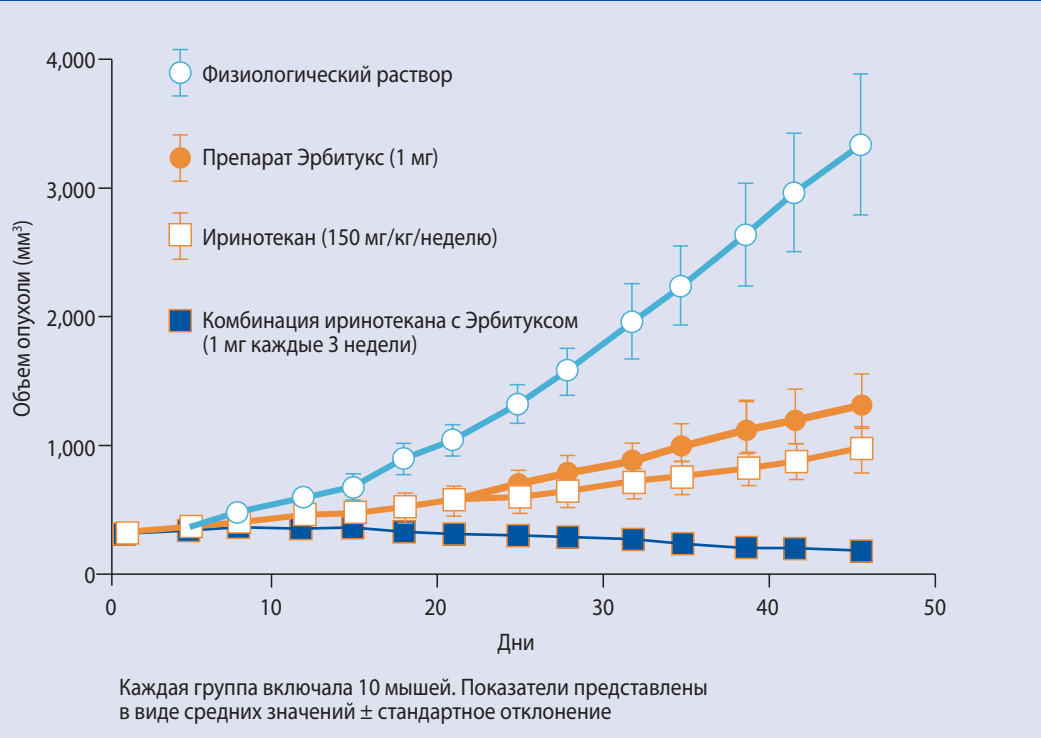
Препарат	МАТ	Клеточная линия	Эффект МАТ	Ссылки
Доксорубицин	M225	Ксенотрансплантаты ПР А431 и рака молочной железы человека	Более выраженное угнетение роста опухоли / регресс	Baselga et al., 1993 ¹²⁰
Цисплатин	M225	Ксенотрансплантаты ПР А431 человека	Более выраженное угнетение роста опухоли	Fan et al., 1993 ¹⁰⁶
	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты эпидермоидного КВ человека	Более выраженное угнетение роста опухоли	Prewett et al., 1996 ¹²¹
Топотекан	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты рака толстой кишки	Ускоренная регрессия опухоли и угнетение ее роста	Ciardello et al., 1999 ¹⁰⁵
Иринотекан	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты рака толстой кишки	Более выраженное угнетение роста опухоли и эффективность при раке, нечувствительном к иринотекану	Prewett et al., 2002 ¹¹⁶
Паклитаксел	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты рака мочевого пузыря	Ускоренная регрессия опухоли	Ihoue et al., 2000 ⁹⁹
	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты рака предстательной железы	Более выраженное угнетение роста опухоли	Karashima et al., 2002 ¹⁰³
5-ФУ	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты рака поджелудочной железы	Ускоренная регрессия опухоли	Overholser et al., 2000 ¹²²
Гемцитабин	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты рака поджелудочной железы	Ускоренная регрессия опухоли	Bruns et al., 2000 ⁹⁸
Гефитиниб	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты ПР А431 человека	Ускоренная регрессия опухоли	Matar et al., 2004 ¹¹²
Лучевая терапия	Эрбитукс (+ гемцитабин)	Два ксенотрансплантата рака поджелудочной железы	(1) Более выраженное угнетение роста опухоли (2) Полная регрессия при химиотерапии и лучевой терапии	Buchsbaum et al., 2002 ¹²³
	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты ПР человека	Ускоренная регрессия опухоли и продление выживаемости	Saleh et al., 1999 ¹⁰⁸
	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты ПР А431 человека	Ускоренная регрессия опухоли и задержка роста	Milas et al., 2000 ¹²⁴
	Эрбитукс	Ксенотрансплантаты ПР человека	Ускоренная регрессия опухоли	Huang et al., 2000 ⁹⁷

ПР — плоскоклеточный рак, 5-ФУ — 5-фторурацил.

Препарат Эрбитукс использовался как в монотерапии, так и в комбинации с либо 5-ФУ или иринотеканом, либо иринотеканом / 5-ФУ / фолинатом калия (ФК) у голых мышей с ксенотрансплантатами колоректальных раков HT29 и DLD1^{116,125,126}. Препарат Эрбитукс угнетал как РЭФР, так и фосфорилирование тирозинкиназы РЭФР при стимуляции ТФР-α и индуцировал задержку роста опухоли по сравнению с физиологическим раствором как контрольным лечением¹¹⁶. При использовании комбинации препарата Эрбитукс с 5-ФУ, иринотеканом (рисунок 6) или иринотеканом/5-ФУ/ФК был продемонстрирован синергизм относительно угнетения роста опухоли или регрессии опухоли^{116,125,126}. Важно отметить, что одновременное использование препарата Эрбитукс и иринотекана угнетало рост ксенотрансплантатов рака толстой кишки HT29 и DLD1 (данные модели были выбраны в связи с их относительной нечувствительностью к монотерапии иринотеканом)¹¹⁶. При гистологическом исследовании обоих типов ксенотрансплантатов опухоли оказалось, что лечение препаратом Эрбитукс в сочетании с иринотеканом обеспечивает активацию апоптоза опухолевых клеток, а также их некроз, чего не наблюдалось при использовании каждого из препаратов в отдельности. Полученные результаты свидетельствуют, что добавление препарата Эрбитукс к иринотекану позволяет нивелировать резистентность к иринотекану.



Рисунок 5. Противоопухолевые эффекты препарата Эрбитукс.



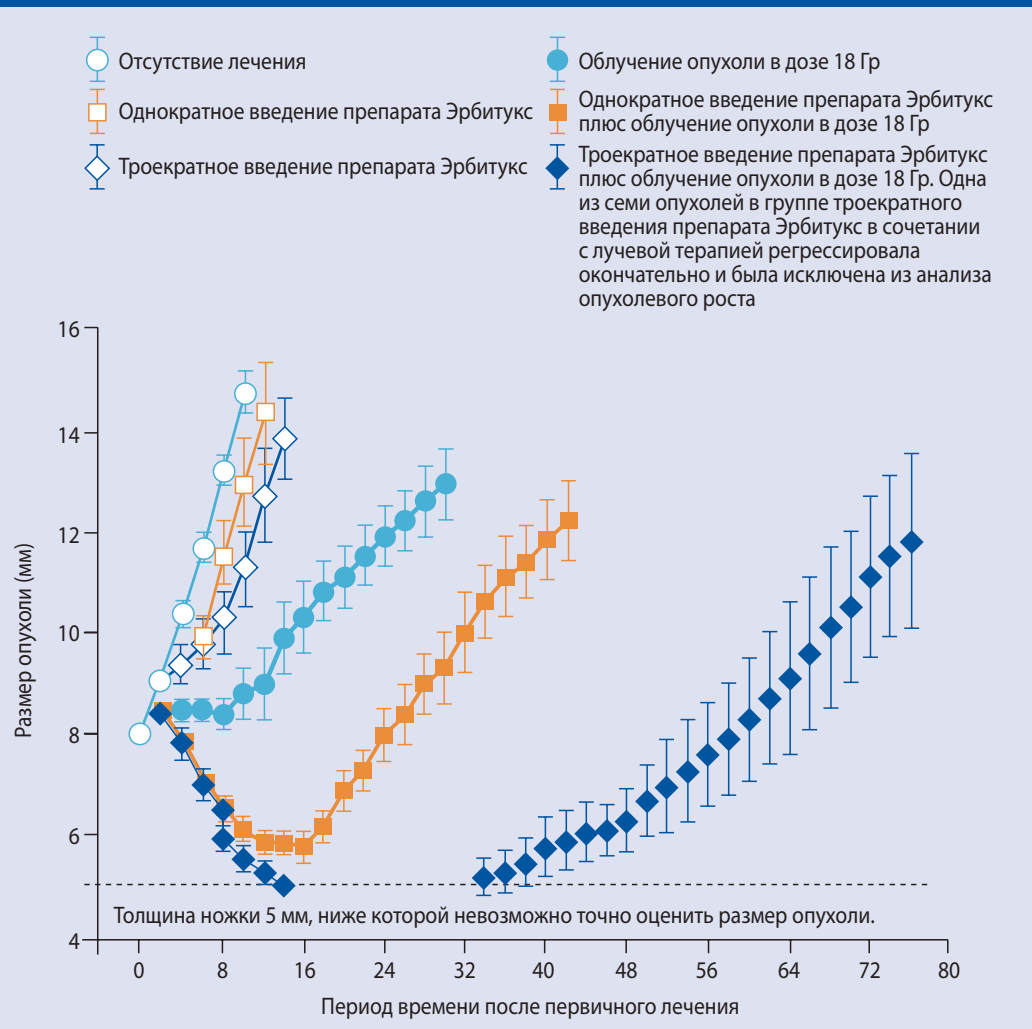
Препарат Эрбитукс в комбинации с лучевой терапией

Препарат Эрбитукс ускорял регрессию опухоли и тормозил рост различных моделей трансплантатов опухолей (таблица 4). Добавление препарата Эрбитукс к лучевой терапии усиливает ответ на лечение (рисунок 7). Эффект повышался в 1,59 раза и 3,62 раза при однократном и трехкратном введении препарата Эрбитукс соответственно¹²⁴.

Добавление препарата Эрбитукс к комбинированной схеме с применением лучевой терапии и гемцитабина сопровождалось возрастанием частоты регрессии в двух разных типах ксенотрансплантатов рака поджелудочной железы по сравнению с монотерапией и применением двух методов лечения¹²³.

Препарат Эрбитукс повышает противоопухолевую активность лучевой терапии на моделях ксенотрансплантатов опухолей человека

Рисунок 7. Препарат повышает эффективность лучевой терапии на моделях ксенотрансплантатов опухоли A431124.



Каждая группа включала 6–8 мышей. Показатели представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение

7. Клиническая фармакокинетика препарата Эрбитукс

- Оценивалась фармакокинетика препарата Эрбитукс при использовании по рекомендуемой схеме с введением стартовой дозы 400 мг/м² с последующим переходом на 250 мг/м²/неделю (400/250 мг/м²), без дальнейших изменений¹²⁷.
- Клиренс препарата Эрбитукс составляет приблизительно 0,02 л/час/м² при введении в дозах >200 мг/м²¹²⁷.
- Клиренс препарата Эрбитукс значительно не изменяется во времени или при одновременном использовании популярных схем химиотерапии¹²⁷.
- Не существует лекарственных взаимодействий между препаратом Эрбитукс и иринотеканом¹²⁸.
- Препарат Эрбитукс не кумулируется при введении в дозах 400/250 мг/м²¹²⁷.
- Препарат Эрбитукс характеризуется длительным периодом полувыведения ($t_{1/2}$) с показателем в рамках от 70 до 100 часов, что позволяет вводить препарат раз в неделю в амбулаторных условиях и является удобным для пациента¹²⁷.

Фармакокинетические показатели являются результатом анализа данных 906 пациентов с распространенными солидными опухолями с экспрессией РЭФР (включая ПРГШ, НМКРЛ, меланому, рак предстательной и молочной желез), участвовавших в 10 исследованиях I фазы, и девяти исследованиях II фазы (больные КРР, ПРГШ, раком поджелудочной железы и почки с экспрессией РЭФР)¹²⁷. Дизайн исследований I фазы подразумевал наращивание дозы препарата Эрбитукс: 5, 20, 50, 100, 250, 400 и 500 мг/м² (n = 175). В первом исследовании II фазы шести пациентам препарат Эрбитукс вводился в дозе 500 мг/м² с последующим переходом на 250 мг/м²/неделю. Позже в данном исследовании, а также в других исследованиях II фазы пациенты получали препарат Эрбитукс в дозе 400 мг/м² с последующим переходом на 250 мг/м²/неделю (с этого момента схема будет называться «400/250 мг/м²») (n = 725).

Монотерапия Эрбитуксом

Фармакокинетика однократных доз

Основные фармакокинетические показатели после внутривенного (в/в) введения одной дозы препарата Эрбитукс 400/250 мг/м² приведены в таблице 5.

Таблица 5. Клиническая фармакокинетика препарата Эрбитукс в исследованиях однократных и многократных доз в схемах монотерапии¹²⁷

Доза		ППК _∞ (мг/мл/час)	T _{1/2} (часов)	V _{cc} (л/м ²)	Клиренс (л/час/м ²)
Исследования однократных доз					
250 мг/м ² (n = 8)	Среднее значение	12,414	65,91	1,99	0,022
	CO	3,332	18,83	0,29	0,005
	Медиана	12,125	63,99	2,08	0,021
	Диапазон	9,290–19,159	45,48–104,11	1,32–2,25	0,013–0,027
400 мг/м ² (n = 53)	Среднее значение	21,142	97,24	2,88	0,022
	CO	8,657	37,38	0,93	0,009
	Медиана	18,800	90,23	2,55	0,008–0,042
	Диапазон	9,412–48,039	41,39–213,38	1,51–6,19	
Исследования многократных доз (стартовая доза 400 мг/м² с последующим переходом на 250 мг/м² еженедельно)					
3 недели (n = 8)	Среднее значение	22,723	123,25	2,30	0,020
	CO	10,313	41,39	0,83	0,006
	Медиана	21,088	102,01	2,15	0,019
	Диапазон	12,291–40,850	81,92–187,87	1,33–3,91	0,002–0,019
4 недели (n = 11)	Среднее значение	24,329	108,09	2,00	0,017 [†]
	CO	11,202	29,32	0,59	0,006
	Медиана	23,641	102,39	2,31	0,015
	Диапазон	11,704–47,180	74,97–173,16	1,11–2,68	0,008–0,028

ППК_∞ — площадь под кривой, экстраполированная до бесконечности; T_{1/2} — период полувыведения; V_{cc} — объем распределения препарата Эрбитукс в стабильном состоянии (плато концентрации); CO — стандартное отклонение. [†] (n = 13)

При однократном внутривенном введении в диапазоне доз от 5 до 500 мг/м² концентрация препарата Эрбитукс достигла максимума приблизительно через 1–2 часа после окончания инфузии. Средний объем распределения (V_{cc}) препарата Эрбитукс в стабильном состоянии (плато концентрации) находился в пределах от 1,99 л/м² до 2,88 л/м², что свидетельствует о распределении препарата Эрбитукс в сосудистом русле¹²⁷.

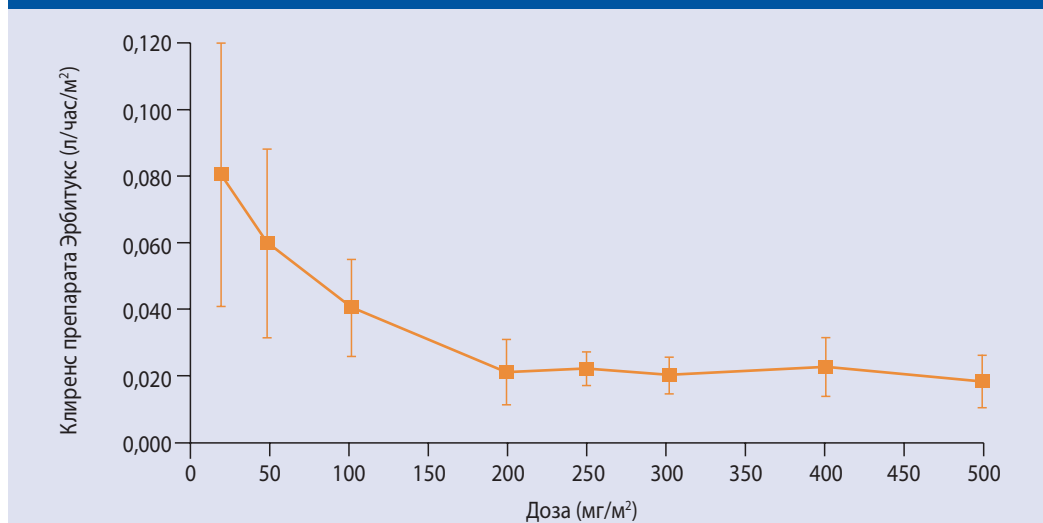
Максимальная сывороточная концентрация (C_{макс}) и площадь под кривой (ППК_∞), экстраполированная до бесконечности, пропорциональны дозе препарата Эрбитукс по мере повышения дозы в пределах 20–500 мг/м². Однако по мере ее возрастания с 20 до 200 мг/м² средний клиренс препарата Эрбитукс снижается и достигает плато на уровне приблизительно 0,02 л/час/м², оставаясь в указанных пределах при введении более высоких доз (рисунок 8)¹²⁷.

Препарат Эрбитукс характеризуется длительным периодом полувыведения



Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) увеличивается по мере повышения дозы препарата Эрбитукс с 20 до 200 мг/м². При использовании в рекомендуемой дозе 400/250 мг/м² средний показатель $t_{1/2}$ колеблется в пределах от 66 до 98 часов.

Рисунок 8. Средний сывороточный клиренс как производное от дозы¹²⁷.



Данные анализа 177 пациентов.

Фармакокинетика многократных доз

Фармакокинетические показатели при введении многократных доз свидетельствуют, что клинически значимых изменений фармакокинетики препарата Эрбитукс не наблюдается в диапазоне 400/250 мг/м² (таблица 5). При использовании такой схемы прослеживалась очень незначительная разница в показателях клиренса после однократного введения 400 мг/м² (0,022 л/час/м²) и после 4 недель многократного введения препарата начиная со стартовой дозы 400 мг/м² с последующим еженедельным введением по 250 мг/м² (0,017 л/час/м²)¹²⁷.

Приведенные данные подтверждаются результатами исследования с использованием трех различных режимов дозирования у больных метастатическим КРР с экспрессией РЭФР — рекомендуемой схемы (400/250 мг/м²) по сравнению с еженедельным введением по 250 мг/м² или 350 мг/м², в которых показатели фармакокинетики соответствовали предполагаемым¹²⁹.

Фармакокинетика в особых популяциях пациентов

О фармакокинетических особенностях Эрбитукса в особых популяциях пациентов информации довольно мало. Объединенный анализ фармакокинетики во всех исследованиях продемонстрировал, что раса, возраст, пол, а также состояние почек и печени не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику и не требуют коррекции дозы¹³⁰. Более чем у 90% пациентов, включенных в фармакокинетическую базу данных, функции печени находились в пределах нормы, более чем у 60% больных нарушений функции почек не наблюдалось, всего в 32% случаев имели место незначительные отклонения в работе почек. Кроме того, результаты исследования I фазы с монотерапией препаратом Эрбитукс у пациентов в Японии с распространенными солидными опухолями продемонстрировали, что фармакокинетические показатели не отличаются от таковых у пациентов европеоидной расы¹³¹.

Препарат Эрбитукс в сочетании с противоопухолевой химиотерапией

Химиотерапевтические средства не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Эрбитукс

Результаты клинических исследований препарата Эрбитукс¹²⁷ свидетельствуют об отсутствии клинически значимого влияния химиопрепаратов, таких как цисплатин, гемцитабин, паклитаксел и доцетаксел, на фармакокинетику препарата Эрбитукс. Также не наблюдается лекарственных взаимодействий между препаратом Эрбитукс и иринотеканом¹²⁸.

Схема дозирования препарата Эрбитукс

Фармакокинетические данные о препарате Эрбитукс свидетельствуют о целесообразности введения данного препарата раз в неделю, при этом доза выбрана на основании результатов изучения клинической эффективности и данных исследований диапазона доз, которые свидетельствуют, что не удалось достичь максимальной переносимой дозы после однократного введения 500 мг/м².

Рекомендуемая схема лечения препаратом Эрбитукс:

- Стартовая доза 400 мг/м² посредством 2-часовой инфузии в день 1, неделя 1.
- Еженедельное введение в дозе 250 мг/м², начиная с недели 2, каждая инфузия должна продолжаться не менее часа.



8. Клиническая эффективность препарата Эрбитукс

- Комбинация препарата Эрбитукс с иринотеканом эффективна при метастатическом КРР у пациентов с прогрессированием опухоли после курса лечения на основе иринотекана или во время него^{1,132}.
- Комбинация Эрбитукса с иринотеканом продемонстрировала высокую эффективность даже у пациентов, ранее получавших более двух линий химиотерапии, включая схемы на основе оксалиплатина¹.
- Препарат Эрбитукс также продемонстрировал обнадеживающие результаты в комбинации с иринотеканом и болюсным введением или инфузией 5-ФУ/ФК или оксалиплатина в первой линии лечения метастатического колоректального рака¹³³⁻¹³⁷.
- Препарат Эрбитукс в сочетании с химиотерапией обеспечивал высокую противоопухолевую активность в первой и второй линии лечения рецидивного или метастатического ПРГШ и второй линии лечения рецидивного или метастатического назофарингеального рака (НФР)¹³⁸⁻¹⁴². Монотерапия препаратом Эрбитукс показала хорошие результаты во второй линии лечения рецидивного или метастатического ПРГШ.
- Использование комбинаций препарата Эрбитукс и лучевой терапии, а также препарата Эрбитукс и химиотерапии сопровождалось высокой противоопухолевой активностью в первой линии лечения местно-распространенного ПРГШ¹⁴³⁻¹⁴⁵.
- Комбинации препаратов Эрбитукс с карбоплатином/гемцитабином, карбоплатином/паклитакселом или цисплатином/винорелбином продемонстрировали высокую эффективность в первой линии лечения ПРГШ¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. Комбинация препарата Эрбитукс с доцетакселом во второй линии лечения засвидетельствовала активность, также как и монотерапия Эрбитуксом^{149,150}.
- Препарат Эрбитукс в комбинации с гемцитабином позволил достичь высокой эффективности при местно-распространенном и метастатическом раке поджелудочной железы^{151,152}.
- Предварительные результаты текущих исследований свидетельствуют, что комбинация препарата Эрбитукс с паклитакселом или карбоплатином может стать эффективной в лечении рака яичников, фаллопиевых труб и первичного рака брюшины¹⁵³.

Клинические исследования препарата Эрбитукс начались в 1994 году. Исследования I–II фаз проводились в США, Европе, Азии, Латинской Америке и Австралии. На сегодняшний день препарат Эрбитукс используется как в качестве монотерапии, так и в виде комбинаций с химиотерапией и/или лучевой терапией в клинических исследованиях с участием около 4200 пациентов. В указанных исследованиях удалось продемонстрировать значимый противоопухолевый эффект препарата при КРР, ПРГШ, НМКРЛ, НФР и раке поджелудочной железы.

Препарат Эрбитукс при метастатическом колоректальном раке

Во всем мире КРР занимает четвертое место по заболеваемости у мужчин и третье место у женщин

Во всем мире КРР занимает четвертое место по заболеваемости у мужчин и третье место у женщин¹⁵⁴. Стандартным подходом в первой линии лечения метастазов является сочетание болюсного введения и инфузии 5-ФУ и ФК с ингибитором топоизомеразы I иринотеканом¹⁵⁵⁻¹⁵⁸, а также сочетание болюсного введения и инфузии 5-ФУ и ФК с оксалиплатином^{157,159,160}. Однако приблизительно у половины пациентов, получавших указанные комбинированные схемы лечения, наступит прогрессирование болезни (ПБ) на протяжении 7–9 месяцев. Результаты использования комбинаций из трех препаратов в первой линии лечения свидетельствуют о необходимости разработки схем терапии, эффективных после прогрессирования заболевания на фоне вышеописанного лечения первой линии, или после его завершения. Монотерапия иринотеканом позволяет продлить выживаемость пациентов при ее использовании в качестве второй линии лечения у пациентов с метастазами после безуспешных попыток применения схем на основе 5-ФУ/ФК^{161,162}. Она также рекомендуется в случае неэффективности схем на основе 5-ФУ. Кроме того, в двух рандомизированных исследованиях III фазы была доказана эффективность оксалиплатина в сочетании с инфузией 5-ФУ/ФК при резистентности к комбинации иринотекан/5-ФУ/ФК^{157,163}.

Препарат Эрбитукс в сочетании с иринотеканом засвидетельствовал высокую эффективность при метастатическом КРР после безуспешных попыток лечения по схемам на основе иринотекана (вторая, третья или последующие линии) (таблица 6). Обнадешивающие результаты также наблюдались при использовании препарата в сочетании с химиотерапией в первой линии лечения.

Таблица 6. Эффективность препарата Эрбитукс при метастатическом КРР с экспрессией РЭФР после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана

Ссылка	Фаза	Схема	Лечение	Число пациентов	Соотношение ПО/ЧО	Показатель контроля болезни	Средняя ВДП/ВБП (месяцы)	Средняя ОВ (месяцы)
<i>Saltz et al., 2001</i> ¹³²	II	Одногрупповое	Эрбитукс + иринотекан*	138	13%	53%	2,6	7,7
<i>Saltz et al., 2004</i> ²⁴	II	Одногрупповое	Монотерапия Эрбитуксом	57	9%	46%	1,4	6,4
<i>Cunningham et al., 2004</i> ¹⁷	II	Рандомизированное	Монотерапия Эрбитуксом или Эрбитукс + иринотекан*	111 218	11% 23%	32% 56%	1,5 4,1	6,9 8,6
<i>Lenz et al., 2005</i> ^{164,165}	II	Одногрупповое	Монотерапия Эрбитуксом	346	12%	43%	4,2	6,6

ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; ВДП — время до прогрессирования; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ОВ — общая выживаемость.

* Иринотекан использовался по предыдущей (неэффективной) схеме.

Препарат Эрбитукс у пациентов после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана или оксалиплатина

Эффективность препарата Эрбитукс у пациентов с метастатическим КРР с прогрессированием болезни во время или по завершении химиотерапии на основе иринотекана была доказана в двух рандомизированных исследованиях II фазы, проведенных в США, и европейском исследовании II фазы^{1,24,132}. Во всех трех исследованиях характеристики пациентов и опухолей, в целом, были подобными, популяции пациентов также мало отличались от популяций участников других клинических исследований по показателям общего состояния и адекватности функции органов.

Нерандомизированные исследования II фазы

Первым исследованием II фазы стало американское исследование с использованием комбинации Эрбитукс/иринотекан у 38 пациентов с метастатическим КРР, резистентным к блясному введению 5-ФУ и иринотекана¹³². Пациенты получали препарат Эрбитукс (400/250 мг/м²) в комбинации с иринотеканом по той же схеме, что и во время предыдущего лечения, на фоне которого наступило прогрессирование болезни. Средний показатель общего состояния больных по шкале Карновского (ОСК) составлял 90% (от 60 до 100%). Удалось достичь 13-процентной частоты общего ответа на лечение и показателя контроля болезни (полный ответ [ПО] + частичный ответ [ЧО] + стабилизация болезни [СБ]) на уровне 53%. Среднее время до прогрессирования (ВДП) составляло 2,6 месяца, а средняя выживаемость — 7,7 месяца.

После обнадеживающих результатов вышеупомянутого исследования монотерапия препаратом Эрбитукс изучалась далее в исследовании II фазы при участии аналогичной популяции пациентов в США²⁴. В данный проект удалось включить 57 пациентов: средний показатель общего состояния по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) составлял 0 (диапазон 0–2). Среднее время после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана до начала монотерапии препаратом Эрбитукс (400/250 мг/м²) составляло 2 месяца (диапазон 0,5–10,6 месяца). У пяти пациентов (9%) удалось достичь ЧО, а у 21 пациента (37%) наблюдалась стабилизация болезни (СБ), в результате чего показатель контроля заболевания составил 46%. Средние показатели ВДП и выживаемости достигали 1,4 и 6,4 месяца соответственно.

Дополнительные доказательства эффективности монотерапии препаратом Эрбитукс у пациентов с мКРР были получены в исследовании 346 больных КРР с экспрессией РЭФР, у которых лечение иринотеканом и оксалиплатином не принесло эффекта. Частичный ответ наблюдался у 12% пациентов (95% ДИ от 8 до 15%), у 32% пациентов наступила стабилизация болезни, вследствие чего показатель контроля заболевания составил 43%. Средняя выживаемость достигла 6,6 месяца. Несмотря на то, что пациенты ранее получили от двух до девяти линий лечения, количество предыдущих линий лечения и последовательность использования препаратов не влияли на показатели частоты ответа и выживаемости^{164,165}.

Совокупный анализ результатов открытых исследований II фазы и расширенная программа доступа подтверждают обнадеживающие результаты использования монотерапии препаратом Эрбитукс у пациентов, ранее получивших много линий лечения¹⁶⁶. Кроме того, в исследовании диапазона доз препарата Эрбитукс для монотерапии метастатического КРР с экспрессией РЭФР наблюдалась частота объективного ответа 22%, а показатель контроля болезни достигал 28% при введении препарата в дозе 250 мг/м² еженедельно без предварительной нагрузочной дозы. Частота объективного ответа находилась в пределах 7% и 18%, а показатели контроля заболевания на уровне 7% и 24% у пациентов, получавших лечение по рекомендуемой схеме (400/250 мг/м²) либо 350 мг/м² без предварительной нагрузочной дозы соответственно¹²⁹.

Эрбитукс также изучался в комбинации с оксалиплатином и капецитабином у пациентов с экспрессией РЭФР опухолей после безуспешных попыток стандартной химиотерапии на основе 5-ФУ, оксалиплатина и иринотекана. У 15 пациентов показатели частоты ЧО достигали 27%, СБ наблюдалась у 27% пациентов, а ПБ — у 46% пациентов.

Комбинация Эрбитукс / иринотекан продемонстрировала устойчивый эффект при метастатическом КРР после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана

Исследование BOND — рандомизированное исследование II фазы

Европейское исследование BOND (аббрев. с англ. Bowel Oncology cetuximab aNtiboDy) представляло собой рандомизированное исследование II фазы у пациентов, неоднократно получавших лечение по поводу метастатического КРР с экспрессией РЭФР, у которых наступило ПБ на фоне химиотерапии на основе иринотекана как последнего лечения до включения в исследование, или в пределах трех месяцев после её завершения¹. Триста двадцать девять пациентов удалось включить в исследование с последующей рандомизацией в соотношении 2:1 в группы лечения комбинацией иринотекан/Эрбитукс или монотерапии препаратом Эрбитукс (рисунок 9). Эрбитукс вводился внутривенно пациентам обеих групп в дозе 400/250 мг/м². Пациентам, получавшим комбинацию иринотекан/Эрбитукс, иринотекан вводился по той же схеме и в тех же дозах, что и при предыдущем лечении, на фоне которого наступило прогрессирование болезни. В целом, 218 пациентов было рандомизировано в группу лечения комбинацией иринотекан/Эрбитукс и 111 пациентов — в группу монотерапии препаратом Эрбитукс в первой части исследования. Пациентам в группе монотерапии препаратом Эрбитукс, у которых наблюдалось прогрессирование болезни, предлагалось участие во второй части исследования с использованием препарата Эрбитукс в комбинации с иринотеканом.

Рисунок 9. Схема исследования BOND.¹



ПБ — прогрессирование болезни; мКРР — метастатический колоректальный рак

(i) Пациенты

В группах первичного сравнения (Эрбитукс/иринотекан в противовес только Эрбитуксу) исходные характеристики пациентов и болезни, а также предыдущее лечение по поводу метастатического рака были подобными (таблица 7).

Таблица 7. Исследование BOND: исходные характеристики пациентов и болезни¹

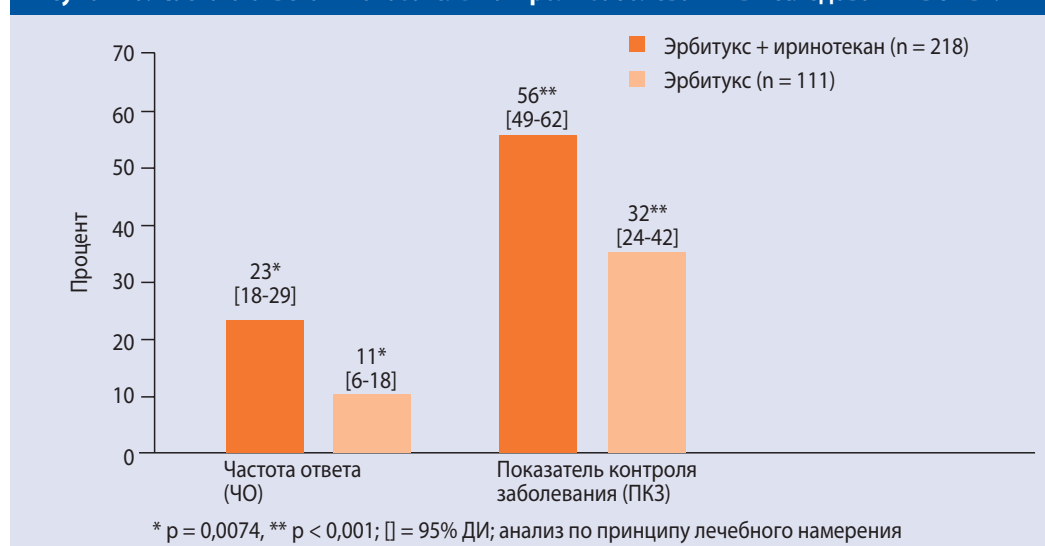
	Эрбитукс + иринотекан N = 218	Эрбитукс N = 111
Средний возраст, лет (диапазон)	59 (26–82)	58 (39–84)
Мужской пол	66%	57%
Показатель общего состояния по шкале Карновского $\geq 80\%$	89%	87%
Количество предыдущих схем терапии: 1/2/ ≥ 3	19%/36%/45%	24%/37%/39%
Предыдущее использование иринотекана	62%	64%

Более чем у 86% пациентов в каждой группе ПОС по шкале Карновского составлял 80%. Участники исследования ранее уже получили несколько линий лечения: 45% пациентов в группе использования комбинации Эрбитукс/иринотекан и 39% пациентов в группе монотерапии Эрбитуксом получали, как минимум, три линии химиотерапии до включения в исследование. Все пациенты получали лечение на основе иринотекана до включения в исследование. Кроме того, немного меньше чем две трети пациентов в каждой группе получали химиотерапию на основе оксалиплатина (62% и 64%) во время лечения.

(ii) Результаты

Анализ по принципу лечебного намерения засвидетельствовал более высокую частоту общего ответа (23% в противовес 11%, $p = 0,007$) и лучший показатель контроля болезни (56% в противовес 32%, $p < 0,001$) (рисунок 10) и более продолжительное ВДП (4,1 месяца в противовес 1,5 месяца, коэффициент риска 0,54, $p < 0,001$) при использовании комбинации Эрбитукс/иринотекан по сравнению с монотерапией Эрбитуксом (таблица 8). Средняя выживаемость также оказалась выше в группе лечения комбинацией Эрбитукс/иринотекан по сравнению с группой монотерапии (8,6 месяца в противовес 6,9 месяца), однако данная разность не достигла статистической значимости ($p = 0,48$). Это может быть связано с двумя причинами: во-первых, исследование не обладало достаточной статистической мощностью для выявления улучшения выживаемости такой степени, а во-вторых, пациентам разрешалось переходить с монотерапии препаратом Эрбитукс на использование комбинации Эрбитукс/иринотекан при появлении признаков прогрессирования опухоли. Пятьдесят шесть пациентов с прогрессированием болезни на фоне монотерапии Эрбитуксом перешли на лечение комбинацией Эрбитукс/иринотекан. В 4% случаев удалось достичь ЧО, а показатель контроля заболевания достиг 36%.

Рисунок 10. Частота ответа и показатель контроля заболевания в исследовании BOND¹.



ЧО — частичный ответ

Таблица 8. Исследование BOND: результаты эффективности (анализ по принципу лечебного намерения)

	Эрбитукс + иринотекан N = 218	Эрбитукс N = 111	Коэффициент P
Частичный ответ [95% ДИ]	23% [18–29]	11% [6–18]	0,007
Показатель контроля заболевания* [95% ДИ]	56% [49–62]	32% [24–42]	< 0,001
Среднее время до прогрессирования болезни	4,1 месяца	1,5 месяца	
Коэффициент риска прогрессирования болезни	0,54 [0,42–0,71]	–	< 0,001
Средняя выживаемость	8,6 месяца	6,9 месяца	0,48

*Полный ответ + частичный ответ + стабилизация болезни; ДИ — доверительный интервал.

Эффективность комбинации Эрбитукс/иринотекан не зависит от количества предыдущих схем лечения

Частота ответа, полученная при использовании комбинации Эрбитукс/иринотекан и монотерапии препаратом Эрбитукс в особых популяциях, описана в таблице 9. Подгрупповой анализ в зависимости от схемы химиотерапии продемонстрировал, что эффективность комбинации Эрбитукс/иринотекан не зависит от количества предыдущих схем химиотерапии при сравнении групп пациентов, получивших 1 или 2 линии химиотерапии, и группы пациентов, получивших ≥ 3 схем химиотерапии¹⁶⁸. Несмотря на то, что на фоне монотерапии препаратом Эрбитукс наблюдалась тенденция к повышению частоты ответа у пациентов, ранее получивших меньшее количество схем химиотерапии, небольшая выборка исследования не позволяет сделать точные выводы. Очень важно, что использование химиотерапии на основе оксалиплатина не влияет на эффективность комбинации Эрбитукс/оксалиплатин или монотерапии препаратом Эрбитукс (по показателям частоты ответа).

Таблица 9. Исследование BOND: частота ответа в зависимости от количества полученных схем химиотерапии¹⁶⁸

	Эрбитукс + иринотекан		Монотерапия Эрбитуксом	
	N	(%)	N	(%)
<i>Количество полученных схем химиотерапии</i>				
1	7/41	17	5/27	19
2	20/79	25	5/41	12
≥ 3	23/98	24	2/43	5
<i>Использование оксалиплатина</i>				
Да	30/135	22	6/71	9
Нет	20/83	24	6/40	15

Результаты исследования свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между интенсивностью окрашивания РЭФР (% клеток) и ответом на монотерапию Эрбитуксом либо при сочетании препарата с иринотеканом (таблица 10)¹.

Таблица 10. Исследование BOND: взаимосвязь частоты ответа и экспрессии РЭФР¹

	Эрбитукс + иринотекан		Монотерапия Эрбитуксом	
	(n = 218)	(%)	(n = 111)	(%)
<i>% клеток с экспрессией РЭФР</i>				
≤ 10	25/109	23	4/56	7
$> 10 - \leq 20\%$	4/20	20	5/16	31
$> 20\% - \leq 35\%$	6/27	22	0/7	0
$> 35\%$	15/62	24	3/32	9

P = 0,87 для тенденции.

Кожные реакции во время терапии являлись прогностическим фактором результата лечения. Частота указанного побочного эффекта и его степень были связаны с более высокой частотой ответа и возрастанием средней выживаемости у пациентов, получавших комбинацию Эрбитукс/иринотекан либо монотерапию иринотеканом (таблица 11).



Таблица 11. Исследование BOND: взаимосвязь эффективности лечения и тяжести кожных реакций¹⁶⁸

	Эрбитукс + иринотекан		Монотерапия Эрбитуксом	
	Частота ответа (%)	Средняя ОВ (месяцы)	Частота ответа (%)	Средняя ОВ (месяцы)
Кожные реакции*				
Не было	6	3,0	0	2,5
Любые	26	9,1	13	8,1
≥2 степени тяжести	34	10,8	20	9,6
Угревая сыпь**				
Не было	17	5,8	7	5,3
Любые	25	8,9	12	7,5
≥ 2 степени тяжести	31	10,8	17	9,4

*Кожные реакции включают нозологии COSTART для угревой сыпи плюс 11 других кожных реакций.

**Угревая сыпь включает следующие нозологии COSTART: угри, сыпь, макуло-папулярная сыпь, пустулезная сыпь.

(iii) Безопасность

Безопасность оценивалась в первой части исследования с учетом данных 327 пациентов, получивших, как минимум, одну дозу препарата Эрбитукс (таблица 12). Из 218 пациентов, рандомизированных в группу комбинации Эрбитукс/иринотекан, два пациента никогда не применяли Эрбитукс, а четыре пациента получили всего одну дозу препарата Эрбитукс без иринотекана, в связи развитием тяжелых реакций повышенной чувствительности после введения первой дозы; шестеро упомянутых пациентов вошли в группу «комбинированной терапии» анализа эффективности по принципу лечебного намерения (ПЛН). Однако в анализе безопасности ни один из шести пациентов не был включен в группу комбинированного лечения, а четверо пациентов, получивших однократную дозу, вошло в группу монотерапии.

Таблица 12. Исследование BOND: соответствующие токсические эффекты 3–4 степени тяжести¹

	Эрбитукс + иринотекан	Монотерапия Эрбитуксом
	(n = 212)*	(n = 115)
Диарея	45 (21%)	2 (1,7%)
Астения	29 (14%)	12 (10%)
Угревая сыпь	20 (9,4%)	6 (5,2%)
Нейтропения	20 (9,4%)	0
Тошнота/рвота	15 (7,1%)	5 (4,3%)
Анемия	10 (4,7%)	3 (2,6%)
Боли в животе	7 (3,3%)	6 (5,2%)
Стоматит	5 (2,4%)	1 (0,9%)
Лихорадка	5 (2,4%)	0
Одышка	3 (1,4%)	15 (13%)
Тромбоцитопения	1 (0,5%)	1 (0,9%)
Реакции повышенной чувствительности	0**	4** (3,5%)

*Два пациента группы комбинированного лечения не получили препарат Эрбитукс и были исключены из анализа.

**У 4 участников исследования, рандомизированных в группу комбинированной терапии, наблюдались тяжелые реакции повышенной чувствительности при первом введении препарата Эрбитукс, к тому же они не получали иринотекан — в данной таблице они включены в группу монотерапии. Было бы правильнее выразить частоту в виде 4/327, то есть 1,2% для исследования в целом.

Препарат Эрбитукс получил одобрение регуляторных органов многих стран, в том числе ЕС и стран Европы, не входящих в ЕС, Израиля, США, Латинской Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона. Он используется в комбинации с иринотеканом у больных метастатическим КРР с экспрессией РЭФР после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана, а в США, Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе — в качестве монотерапии.

Наиболее распространенными (>5% в каждой группе) побочными эффектами 3–4 степени тяжести при лечении комбинацией Эрбитукс/иринотекан являлись диарея (21%), астения (14%), нейтропения (9%), угревая сыпь (9%), тошнота и рвота (7%), а также одышка (1,4%). В группе монотерапии препаратом Эрбитукс диарея, астения, нейтропения, угревая сыпь, тошнота, рвота, а также одышка 3–4 степеней тяжести наблюдались, соответственно, у 2%, 10%, 0%, 5%, 4% и 13% пациентов. Приведенные результаты засвидетельствовали, что монотерапия Эрбитуксом переносится лучше, чем комбинация Эрбитукс/иринотекан в связи с побочными эффектами иринотекана. Однако имеющиеся данные свидетельствуют, что препарат Эрбитукс не усугубляет типичные побочные эффекты иринотекана.

(iv) Выводы

Показатели эффективности в исследовании BOND подтверждают результаты нерандомизированных исследований II фазы комбинации Эрбитукс/иринотекан и монотерапии иринотеканом. Были продемонстрированы статистически значимые преимущества комбинации Эрбитукс/иринотекан по сравнению с монотерапией Эрбитуксом по показателям частоты ответа, показателю контроля болезни и средней ВДП. Удлинение средней выживаемости в группе Эрбитукс/иринотекан не достигло статистической значимости ($p = 0,48$) в сравнении с группой монотерапии Эрбитуксом (8,6 в противовес 6,9 месяца), однако это может быть связано с тем, что исследование не обладало достаточной статистической мощностью для выявления аналогичных преимуществ в выживаемости, а также с возможностью перехода из группы монотерапии Эрбитуксом в группу комбинации Эрбитукс/иринотекан при прогрессировании болезни. Общая выживаемость у пациентов с момента лечения первой линии неизвестна.

Однако ретроспективный анализ данных 24 пациентов из двух открытых кооперированных исследований II фазы засвидетельствовал показатели общей средней выживаемости на уровне 23 месяца с момента начала лечения первой линии у пациентов, получавших препарат Эрбитукс и иринотекан¹⁶⁹. Однако шесть пациентов не получали препарат Эрбитукс, а общая выживаемость после начала лечения первой линии в данной группе составила 23 месяца в противовес общей выживаемости 35 месяцев ($p = 0,58$) у 18 пациентов, получавших Эрбитукс в сочетании с иринотеканом.

Комбинация Эрбитукс/иринотекан является новым подходом к лечению пациентов с метастатическим КРР, резистентным к химиотерапии на основе иринотекана. Эффективность и профиль безопасности поддерживают использование комбинации Эрбитукс/иринотекан у пациентов с метастатическим заболеванием после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана. Препарат Эрбитукс получил одобрение регуляторных органов многих стран, в том числе ЕС и стран Европы, не входящих в ЕС, Израиля, США, Латинской Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона. Он используется в комбинации с иринотеканом у больных метастатическим КРР с экспрессией РЭФР после безуспешных попыток химиотерапии на основе иринотекана, а в США, Латинской Америке и Азиатско-Тихоокеанском регионе — в качестве монотерапии.



Препарат Эрбитукс в сочетании с бевацизумабом

В рандомизированном исследовании II фазы изучалась эффективность комбинации препарата Эрбитукс и анти-СЭФР МАТ бевацизумаба с иринотеканом или без него у 81 пациента с метастатическим КРР после безуспешных попыток лечения иринотеканом¹⁷⁰. Это первое исследование с одновременным использованием двух МАТ у больных мКРР. Согласно данным анамнеза пациенты ранее не получали анти-РЭФР или анти-СЭФР препараты. Доказательство экспрессии РЭФР не являлось критерием включения в исследование. Пациенты группы А получали иринотекан в той же дозе и по той же схеме, что и до включения в исследование, а также препарат Эрбитукс в дозе 400/250 мг/м² плюс бевацизумаб (5 мг/кг через неделю). Пациенты в группе В получали препарат Эрбитукс и бевацизумаб в той же дозе, что и группа А, однако без иринотекана. У 41 пациента в группе лечения комбинацией Эрбитукс/бевацизумаб/иринотекан (группа А) в противовес 40 пациентам в группе использования комбинации Эрбитукс/бевацизумаб удалось достичь частоты ответа, соответственно, 37% в противовес 20% и ВДП 7,9 месяца в противовес 5,6 месяца. Тем не менее, учитывая данные прошлых лет, можно утверждать, что комбинация двух таргетных препаратов повышает эффективность лечения по сравнению с монотерапией Эрбитуксом или комбинацией препарата Эрбитукс с иринотеканом. Однако выводы можно делать только на основании результатов крупномасштабных исследований III фазы, которые планируются в настоящее время.

К наиболее распространенным побочным эффектам лечения комбинацией Эрбитукс/бевацизумаб/иринотекан относятся: кожная сыпь (степень 2, 60%; степень 3; 17%), диарея (степень 2, 29%; степень 3–4, 24%), общая слабость (степень 2, 32%; степень 3, 10%) и нейтропения (степень 3–4, 22%). Самым частым побочным эффектом в группе комбинации Эрбитукс/бевацизумаб являлась кожная сыпь (степень 2, 65%; степень 3, 20%). Побочные эффекты, наблюдавшиеся в других исследованиях бевацизумаба, такие как кровотечение из верхних или нижних отделов желудочно-кишечного (ЖК) тракта, артериальные тромбозы, в обеих группах отмечались крайне редко¹⁷⁰.

Рандомизированные исследования III фазы

В настоящее время оцениваются предварительные результаты двух больших кооперированных исследований III фазы. Исследование EPIC представляло собой рандомизированное исследование III фазы, в котором комбинация Эрбитукс/иринотекан сравнивалась с монотерапией иринотеканом во второй линии лечения 1300 больных метастатическим КРР с экспрессией РЭФР, у которых использование комбинации оксалиплатина с фторпиримидинами не принесло эффекта. После удовлетворительных результатов предварительно запланированного анализа безопасности на материале первых 400 пациентов набор пациентов продолжается¹⁷¹.

Проект EXPLORE, в который удалось включить 1100 пациентов, был запланирован как рандомизированное исследование III фазы, в котором пациенты с метастатическим КРР после неудачи первой линии лечения на основе иринотекана должны были получать либо препарат Эрбитукс в сочетании с химиотерапией FOLFOX-4 (5-ФУ/ФК и оксалиплатин), либо только химиотерапию по схеме FOLFOX-4. Однако набор в исследование был прекращен после включения всего одной десятой запланированного числа пациентов в связи с недавними изменениями стандартов клинической практики, согласно которым в лечении первой линии рекомендуется переходить с комбинации иринотекана с 5-ФУ/ФК на схемы на основе оксалиплатина в США¹⁷². Учитывая несоответствие между средним ВВП (разность составляет 9 дней) и количеством циклов лечения (разность — 42 дня)¹⁷⁰, а также тот факт, что исследование EXPLORE не обладало достаточной статистической мощностью для выявления какой-либо разности у первых 102 пациентов, результаты исследования нельзя использовать как выводы после сравнения комбинации Эрбитукса с химиотерапией FOLFOX-4 и только химиотерапии по схеме FOLFOX-4.

Препарат Эрбитукс в первой линии лечения

Использование препарата Эрбитукс изучалось у больных метастатическим КРР с экспрессией РЭФР в ряде исследований I–II фазы в комбинации со стандартными схемами лечения первой линии с иринотеканом/5-ФУ/ФК и оксалиплатином/5-ФУ/ФК (таблица 13)^{73,133,134}. Препарат Эрбитукс во всех указанных исследованиях использовался в дозе 400 мг/м² в/в с дальнейшим переходом на 250 мг/м² в/в (400/250 мг/м²).

Таблица 13. Эффективность препарата Эрбитукс в сочетании с иринотеканом/5-ФУ/ФК и оксалиплатином/5-ФУ/ФК в первой линии лечения метастатического КРР с экспрессией РЭФР

Ссылка	Фаза	Схема исследования	Схема лечения	Число пациентов	Соотношение ПО/ЧО	Показатель контроля заболевания
Rosenberg et al., 2002 ¹³³	II	Одногрупповое	Эрбитукс + иринотекан (стартовая доза 125 мг/м ²)/болюс 5-ФУ (500 мг/м ²)/ФК (20 мг/м ²) в неделю × 4 каждые 6 недель	29	48%	90%
Folprecht et al., 2005 ⁷³	I/II	2 группы**	Эрбитукс + иринотекан (80 мг/м ²)/24-часовая инфузия 5-ФУ (1500 или 2000 мг/м ²)/ФК (500 мг/м ²) в неделю × 6 каждые 7 недель	21*	67%	95%
Rougier et al., 2004 ¹³⁴	I–II	2 группы**	Эрбитукс + иринотекан (180 мг/м ²)/5-ФУ (300 мг/м ² болюсно и инфузия в дозе 2000 мг/м ² /46 часов или 400 мг/м ² болюсно и 2400 мг/м ² /46 часов)/ФК (400 мг/м ²) каждые 2 недели	40***	43%	88%
Diaz-Rubio et al., 2005 ¹³⁷	II	Одногрупповое	Эрбитукс + FOLFOX-4 (каждые 2 недели: оксалиплатин 85 мг/м ² ; ФК 200 мг/м ² в/в 2 часа и 5-ФУ 400 мг/м ² в/в болюсно с дальнейшим введением в дозе 600 мг/м ² в/в 22 часа, день 1 и 2)	42*	81%	98%
Seufferlein et al., 2005 ¹³⁷	I–II	2 группы	Эрбитукс еженедельно + FUFOX (оксалиплатин 50 мг/м ² ; ФК 500 мг/м ² ; 5-ФУ 1500 мг/м ² или 2000 мг/м ² 24 часа еженедельно 4 недели, с последующим недельным перерывом)	49	54%	Нд

*Подходящие для анализа пациенты; **Совокупный анализ 2 групп;

***Пациенты, получавшие 5-ФУ 400/2400 мг/м²;

ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; РЭФР — рецептор эпидермального фактора роста;

5-ФУ — 5-фторурацил; ФК — фолинат кальция; Нд — нет данных.

В первом из перечисленных исследований препарат Эрбитукс в дозе 400/250 мг/м² использовался в комбинации со схемой иринотекан/5-ФУ/ФК (иринотекан 125 мг/м² в/в, 5-ФУ болюс 500 мг/м² плюс ФК 20 мг/м² в/в еженедельно на протяжении 4 недель каждые 6 недель) у 29 пациентов¹³³. Общая частота ответа составляла 48% (95% ДИ 29–68%), у 41% пациентов наблюдался минимальный ответ или стабилизация болезни, при этом показатель контроля болезни составил 90%. Самыми распространенными побочными эффектами 3–4 степени тяжести являлись диарея, нейтропения, астения, обезвоживание и угревая сыпь, наблюдавшиеся, соответственно, у 28, 28, 10, 10 и 21% пациентов.

В исследовании I–IIa фазы препарат Эрбитукс в дозе 400/250 мг/м² использовался в комбинации с иринотеканом плюс инфузия 5-ФУ/ФК раз в неделю × 6 раз каждые 50 дней (модифицированная схема AIO [Arbeitsgemeinschaft fur Internistische Oncologie])⁷³. Иринотекан вводился в дозе 80 мг/м² с ФК в дозе 500 мг/м², изучались две дозы 5-ФУ — 1500 мг/м² и 2000 мг/м² (в/в, 24-часовая постоянная инфузия). У 21 пациента оценивалась безопасность и ответ на лечение.

Профиль безопасности обеих доз был приемлемым. Анализ продемонстрировал, что у двух пациентов наблюдался ПО, а у 12-ти — частичный ответ с показателем объективного ответа в целом 67% (95% ДИ 47–87%). Средняя выживаемость составляла 33 месяца. Интересно, что у 5 (24%) пациентов с изначально нерезектабельными метастазами в печени появилась возможность провести резекцию, что свидетельствует о том, что комбинация препарата Эрбитукс с иринотеканом и 5-ФУ/ФК при использовании в качестве первой линии лечения мКРР позволяет удалить первично нерезектабельные метастазы. Подобное утверждение основано на корреляции между высокой частотой ответа и резектабельностью, продемонстрированной в недавнем анализе неoadъювантного лечения при нерезектабельных метастазах колоректального рака в печень¹⁷³.

В исследовании I–II фазы 52 пациента получали Эрбитукс 400/250 мг/м² в комбинации с иринотеканом 180 мг/м² и ФК 400 мг/м² раз в две недели в двух разных дозировках 5-ФУ (300 мг/м² в/в болюсно с последующим переходом на 2000 мг/м² в/в на протяжении 46 часов или 400 мг/м² в/в болюсно с последующим переходом на 2400 мг/м² в/в на протяжении 46 часов)¹³⁴. Профиль безопасности обеих доз был приемлемым. В рамках указанного диапазона доз в обеих группах данные, полученные у 40 пациентов, вошли в анализ эффективности, ЧО наблюдался у 17 (43%, 95% ДИ 27–59%) пациентов, СБ — у 18 (45%, 95% ДИ 29–62%), а показатель контроля болезни составлял 88% (95% ДИ 78%–98%). У пяти пациентов было проведено вторичное хирургическое вмешательство по поводу метастазов.

Эффективность и безопасность Эрбитукса в комбинации со схемой FOLFOX-4 каждые 2 недели (оксалиплатин 58 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² и 600 мг/м² 22-часовой инфузией, ФК 200 мг/м²) изучаются в международном исследовании II фазы под названием ACROBAT¹³⁶. Предварительные результаты засвидетельствовали общую частоту ответа 81% среди 42 пациентов, данные которых были проанализированы авторами (при этом подтверждено 4 случая ПО и 27 случаев ЧО), наряду с высоким показателем контроля заболевания (98%), что свидетельствует об эффективности данной схемы в первой линии лечения метастатического КРР. Средняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в данном исследовании достигла 12,3 месяца при средней ВБП через 12 месяцев на уровне 52%. Интересно, что на момент публикации 9 пациентов было прооперировано по поводу метастазов после подтверждения ответа на лечение по данной схеме, восьми из которых была выполнена резекция с радикальностью R0.

Альтернативная комбинация препарата Эрбитукс с оксалиплатином и инфузионным 5-ФУ/ФК (FUFOX) также изучается в исследовании I–II фазы¹³⁷. Препарат Эрбитукс (400/250 мг/м²) и оксалиплатин использовались в фиксированных дозах, изучались две дозы 5-ФУ (оксалиплатин 50 мг/м²; ФК 500 мг/м²; 5-ФУ 1500 мг/м² [1 уровень] или 2000 мг/м² [2 уровень] в/в на протяжении 24 часов еженедельно 4 недели с последующим недельным перерывом). Второй уровень стал рекомендуемой дозой для II фазы исследования, предварительные результаты которого засвидетельствовали частоту ответа 54% (95% ДИ 38–69%) с одним ПО при использовании в указанной дозе. ЧО зарегистрирован у пяти из семи пациентов при 1 уровне. Таких положительных результатов удалось достичь при допустимом профиле безопасности.

Выводы

Все комбинации Эрбитукс/иринотекан/5-ФУ/ФК и Эрбитукс/оксалиплатин/5-ФУ/ФК, применявшиеся в первой линии лечения, сопровождалась приемлемым профилем безопасности и благоприятными показателями частоты ответа, поэтому, они должны изучаться и далее. В частности, в исследовании комбинации препарата Эрбитукс с химиотерапией по схеме FOLFOX-4 удалось достичь одного из самых высоких показателей частоты ответа, когда-либо наблюдавшихся в первой линии лечения. На сегодняшний день продолжается набор пациентов в исследования II и III фаз, в том числе в крупномасштабные международные кооперированные рандомизированные исследования в целях оценки пользы сочетания препарата Эрбитукс с определенными схемами химиотерапии.

Комбинация препарата Эрбитукс с иринотеканом и оксалиплатином плюс 5-ФУ/ФК продемонстрировала благоприятные показатели частоты ответа при использовании в первой линии лечения пациентов с мКРР.

Молекулярные прогностические факторы клинической эффективности Эрбитукса

Продолжается поиск молекулярных маркеров для отбора пациентов с КРР, которым препарат Эрбитукс принесет пользу. Результаты одного из исследований свидетельствуют, что уровни экспрессии генов COX-2, РЭФР, ИЛ-8 и СЭФР являются высокоинформативными маркерами¹⁷⁴, а в другом исследовании наблюдалась тесная взаимосвязь между полиморфизмом ЭФР А61G и общей выживаемостью пациентов с метастатическим КРР и экспрессией РЭФР, получавших препарат Эрбитукс после безуспешного лечения на основе иринотекана¹⁷⁵. В одно из исследований с целью идентификации молекулярных маркеров ответа на монотерапию Эрбитуксом было включено 55 пациентов с метастатическим КРР после безуспешных попыток стандартного лечения или отказа от лечения. Во время до-лечебной фазы все пациенты подвергались биопсии для получения образца опухолевой ткани с целью выделения РНК. Тридцать таких препаратов подходило для транскрипционного профилирования, всего удалось идентифицировать 42 генетических образца. В раннем анализе не прослеживалось взаимосвязи между наиболее вероятными кандидатами на доклиническом этапе и ответом на применение Эрбитукса. Однако экспрессия 9 из 42 образцов, идентифицированных путем транскрипционного профилирования, была различной у 9 пациентов, ответивших на терапию, и 21 больного, не ответившего на лечение Эрбитуксом ($p < 0,05$); набор больных в исследование продолжается¹⁷⁶.

Препарат Эрбитукс при раке головы и шеи

Большинство раковых опухолей головы и шеи относятся к плоскоклеточному раку. У большинства пациентов диагностируется местно-распространенный рак, а 5-летняя выживаемость в данной популяции составляет всего 20–40%. Химиолучевая терапия является оптимальным подходом к лечению местно-распространенного заболевания. Химиотерапия является стандартным методом лечения рецидивного или метастатического рака, ряд соединений засвидетельствовал активность в качестве монотерапии (например, метотрексат, цисплатин, карбоплатин, 5-ФУ и таксаны). Цисплатин считается одним из важнейших препаратов, он является основой многих комбинированных схем: на сегодняшний день стандартом лечения при метастазах является комбинация цисплатина с инфузией 5-ФУ. У пациентов с прогрессированием рецидивного/метастатического заболевания на фоне химиотерапии на основе платины прогноз болезни особенно неблагоприятны, и средняя выживаемость не превышает 3,4 месяца¹⁷⁷. Несомненно, существует необходимость в альтернативных подходах к лечению для улучшения результатов.

Высокий уровень экспрессии РЭФР и его лиганда ТФР- α наблюдается в 90–100% случаев ПРГШ по сравнению с пациентами без рака. Высокий уровень РЭФР является независимым

Высокий уровень РЭФР при ПРГШ соответствует показаниям для применения Эрбитукса



прогностическим фактором у пациентов с ПРГШ, у которых уровень белка РЭФР в первичной опухоли взаимосвязан со снижением безрецидивной и специфической общей выживаемости^{60,178,179}. Данные результаты продемонстрировали, что упомянутые опухоли являются показаниями к применению препарата Эрбитукс.

Препарат Эрбитукс использовался в комбинации с аналогами платины или лучевой терапией при раке головы и шеи в особых клинических случаях (таблица 14). В трех нерандомизированных исследованиях II фазы препарат Эрбитукс применялся в комбинации с аналогами платины или в качестве монотерапии после безуспешного лечения по схемам на основе платины при рецидивном и/или метастатическом раке^{140,141,180}. В рандомизированном исследовании с участием 116 пациентов проводилось сравнение комбинации препарата Эрбитукс с цисплатином и комбинации цисплатина с плацебо в химиотерапии первой линии при рецидивном и/или метастатическом раке¹³⁸. В аналогичной клинической ситуации сравниваются комбинации препарата Эрбитукс с 5-ФУ и цисплатином или карбоплатином¹³⁹.

Одновременное использование препарата Эрбитукс и лучевой терапии у пациентов с распространенным раком головы и шеи изучается в исследовании I фазы¹⁴³. Комбинация препарата Эрбитукс с лучевой терапией также изучается в большом объединенном исследовании III фазы, в котором пациенты получали либо только лучевую терапию, либо комбинацию лучевой терапии с Эрбитуксом¹⁴⁴. Химиолучевая терапия с применением Эрбитукса, цисплатина и ударных доз лучевой терапии изучается в пилотном исследовании I фазы¹⁴⁵.

Лечение после безуспешных попыток химиотерапии на основе аналогов платины при рецидивном и/или метастатическом раке

Стартовая доза Эрбитукса во всех исследованиях составляла 400 мг/м² в/в с последующим еженедельным введением в дозе 250 мг/м² в/в (400/250 мг/м²). В исследованиях комбинированной терапии II фазы цисплатин и карбоплатин использовались в той же дозе и по той же схеме, что и до прогрессирования.

Таблица 14. Нерандомизированные исследования II фазы препарата Эрбитукс в комбинации с цисплатином или карбоплатином или в монотерапии при рецидивном и/или метастатическом ПРГШ после неудачи химиотерапии на основе платины

Лечение	Предшествующая химиотерапия первой линии при рецидивном и/или метастатическом раке	Клинический случай до включения в исследование	Число пациентов	ПО/ЧО N (%) [95% ДИ]	Показатель контроля заболевания* N (%)
Эрбитукс плюс цисплатин (75 или 100 мг/м ² в/в) ¹⁴⁰	Цисплатин/5-ФУ или цисплатин/наклитаксел или другие схемы с аналогами платины	ПБ на фоне химиотерапии первой линии: ≤200 мг/м ² для цисплатина ≤400 мг/м ² для цисплатина	25	5 (20%) [7–41]	16 (64%)
			54	3 (6%) [1–15]	28 (52%)
Эрбитукс плюс цисплатин или карбоплатин** ¹⁴¹	Разные схемы на основе цисплатина или карбоплатина	ПБ на фоне химиотерапии первой линии	64	7 (11%) [5–21]	33 (52%)
Монотерапия Эрбитуксом ¹⁸⁰	Схемы на основе платины	ПБ на фоне химиотерапии первой линии	103	8 (12%) [5–23]	30 (46%)

*ПО + ЧО + стабилизация болезни. **В той же дозе, что и до прогрессирования. ПО — полный ответ. ЧО — частичный ответ. 5-ФУ — 5-фторурацил. ПБ — прогрессирование болезни.

Эффективность

В двух исследованиях II фазы у больных ПРГШ после прогрессирования болезни на фоне химиотерапии на основе аналогов платины наблюдалась общая частота ответа 6–20%¹⁴⁰ и 11%¹⁴¹. В одном из упомянутых исследований пациенты с ПБ относились к одной из двух групп — с общей экспозицией цисплатина ≤ 200 мг/м² (ПБ/1) и ≤ 450 мг/м² (ПБ/2). Показатель контроля болезни достигал 64% в группе ПБ/1 и 52% в группе ПБ/2 в противовес 52% в другом исследовании^{140,141}. Средняя продолжительность ответа в данных исследованиях составляла 3,3 → 4 месяцев.

Оптимистичные предварительные результаты также были получены в исследовании монотерапии препаратом Эрбитукс у 103 пациентов после прогрессирования болезни на фоне химиотерапии на основе препаратов платины, из которых у 66 пациентов ПБ подтвердилось независимым наблюдательным комитетом. В указанной популяции общая частота ответа достигала 12% с показателем контроля заболевания 46%¹⁸⁰. Интересно, что активность монотерапии Эрбитуксом в данном исследовании подобна таковой у комбинации препарата Эрбитукс и платины в других исследованиях II фазы.

Выводы

В двух исследованиях II фазы были получены аналогичные показатели частоты ответа при использовании комбинации препарата Эрбитукс и аналогов платины при рецидивном и метастатическом раке после безуспешных попыток химиотерапии на основе аналогов платины. Подобные результаты также наблюдались при монотерапии препаратом Эрбитукс в подобной популяции пациентов. Сравнение результатов трех указанных исследований с более ранними данными о пациентах с прогрессированием болезни на фоне химиотерапии на основе платины, получавших различные схемы второй линии, свидетельствует, что Эрбитукс был активным препаратом второй линии у пациентов после безуспешных попыток химиотерапии на основе препаратов платины и что повторное включение платины в схему лечения не приводит к дополнительному увеличению выживаемости по сравнению с монотерапией Эрбитуксом. При использовании препарата Эрбитукс удалось достичь показателей общей выживаемости 5,2–6,1 месяца в трех исследованиях Эрбитукса, а средняя общая выживаемость 5,9 месяца при монотерапии Эрбитуксом отражает абсолютное увеличение данного показателя на 2,5 месяца по сравнению с историческим контролем¹⁸¹.

Повторяемость результатов четко свидетельствует об эффективности монотерапии препаратом Эрбитукс и комбинаций препарата Эрбитукс с аналогами платины у пациентов с ограниченным выбором альтернативных методов лечения.

Первая линия лечения при рецидивном и/или метастатическом раке

Комбинация Эрбитукс/цисплатин сравнивалась с цисплатином/плацебо в первой линии лечения рецидивного и/или метастатического рака в двойном слепом рандомизированном исследовании у 116 пациентов (таблица 15)¹³⁸.

Монотерапия препаратом Эрбитукс или его комбинация с аналогами платины эффективна у пациентов с ПРГШ после безуспешных попыток химиотерапии на основе препаратов платины



Таблица 15. Результаты эффективности в рандомизированном сравнительном исследовании цисплатина и Эрбитукса в сочетании с цисплатином и плацебо в первой линии лечения рецидивного и/или метастатического ПРГШ¹³⁸

Лечение	Число пациентов	Соотношение ПО/ЧО (%)	Средняя ВБП (месяцы)	Средняя ОВ (месяцы)
Цисплатин (100 мг/м ² в/в каждые 4 недели) плюс Эрбитукс (стартовая доза 400 мг/м ² в/в с последующим введением по 250 мг/м ² в/в еженедельно)	57	26%	4,2	9,3
Цисплатин (100 мг/м ² в/в каждые 4 недели) плюс плацебо	59	10% p = 0,029	3,4	8,0

ПО — полный ответ, ЧО — частичный ответ, ВБП — выживаемость без прогрессирования, ОВ — общая выживаемость.

Рандомизация производилась в группу лечения цисплатином в дозе 100 мг/м² каждые 4 недели в сочетании с Эрбитуксом (n = 57) или плацебо (n = 59). Препарат Эрбитукс вводился еженедельно в дозе 400/250 мг/м². Анализ эффективности продемонстрировал значительно большую частоту ответа в группе цисплатин/Эрбитукс по сравнению с группой цисплатин/плацебо (26% в противовес 10%, p = 0,029), однако средняя выживаемость без прогрессирования (4,2 в противовес 3,4 месяца) и средняя выживаемость (9,3 в противовес 8,0 месяца) существенно не отличались, однако эффективность все-таки оказалась выше в группе цисплатин/Эрбитукс. Показатель 2-летней выживаемости составил 16% в группе цисплатин/Эрбитукс и 9% в группе цисплатин/плацебо. Исследование не обладало достаточной статистической мощностью для выявления пользы для выживаемости.

Наиболее распространенными токсическими эффектами 3–4 степени тяжести в обеих группах являлись электролитные нарушения, нейтропения, тошнота и рвота. Сыпь 3 степени тяжести наблюдалась у 10% пациентов в группе цисплатин/Эрбитукс, при этом подобных случаев в группе цисплатин/плацебо не наблюдалось, однако прослеживалась очевидная тенденция к удлинению выживаемости у пациентов с кожной сыпью (p < 0,013).

В недавнем исследовании I фазы¹³⁹ 53 пациента с рецидивным и/или метастатическим ПРГШ были рандомизированы в группу первой линии лечения комбинацией препарата Эрбитукс (400/250 мг/м²) с цисплатином (100 мг/м², день 1) либо комбинацией Эрбитукса (400/250 мг/м²) с карбоплатином (ППК 5, день 1) с 24-часовой инфузией 5-ФУ (при повышении дозы до 600, 800 или 1000 мг/м²/день × 5) каждые 3 недели. Средний ПОС пациентов по шкале Карновского составлял 80%. Двадцать семь пациентов были пролечены цисплатином и тремя разными дозами 5-ФУ, а 26 пациентов получили карбоплатин и 3 различных дозы 5-ФУ. Обе схемы продемонстрировали приемлемый профиль безопасности при суточных дозах 5-ФУ 100 мг/м² на протяжении 5 дней. Наиболее распространенными побочными эффектами 3–4 степени тяжести в группе лечения комбинацией Эрбитукс/цисплатин/5-ФУ являлись лейкопения (56%), астения (33%), тошнота/рвота (26%), мукозит (12%), анемия (8%) и тромбоцитопения (20%). Окончательные результаты эффективности у 53 пациентов свидетельствуют о частоте ответа 36% и контроле заболевания на уровне 70%. В настоящее время продолжается крупномасштабное сравнительное исследование III фазы, в котором оценивается эффективность комбинации препарата Эрбитукс с аналогом платины и 5-ФУ, а также аналога платины с 5-ФУ в первой линии лечения 420 пациентов с рецидивным или метастатическим раком.

Препарат Эрбитукс в комбинации с лучевой терапией в первой линии лечения местно-распространенного рака

Возможность сочетания препарата Эрбитукс с лучевой терапией в первой линии лечения была продемонстрирована в исследовании I фазы у 15 пациентов с местно-распространенным ПРГШ¹⁴³. Стартовая доза составляла от 100 до 500 мг/м² с последующим переходом на еженедельные инфузии в дозе от 100 до 250 мг/м² на протяжении 7–8 недель одновременно со стандартной или гиперфракционированной лучевой терапией. У тринадцати (87%, 95% ДИ 70–100%) пациентов удалось достичь полного ответа, а у двух — частичного. Показатели 1-летней и 2-летней безрецидивной выживаемости составили 73% и 65% соответственно.

Использование вышеописанного подхода при местно-распространенном раке подробно изучалось в международном кооперированном рандомизированном исследовании III фазы, в котором сравнивалась эффективность облучения в режиме монотерапии или в комбинации с препаратом Эрбитукс на протяжении 7–8 недель¹⁴⁴. В исследование было включено 424 пациента с местно-распространенным плоскоклеточным раком ротоглотки, гипофаринкса или гортани. За больными проводилось наблюдение каждые 4 месяца на протяжении 2 лет, а в дальнейшем — каждые 6 месяцев до окончания 5-летнего периода наблюдения. Две группы лечения были уравновешены по характеристикам пациентов с факторами распределения, а также по дозе облучения, типу фракционирования, проведения шейной лимфодиссекции после облучения и вторичному лечению рака. Средняя выживаемость в группе комбинации Эрбитукса и лучевой терапии (n = 211) оказалась выше (54 месяца в противовес 28 месяцам в группе облучения в режиме монотерапии, n = 213) (p = 0,02). Через 2 года отмечалось улучшение местного контроля заболевания на 8% (p = 0,02)¹⁸². Двух- и 3-летние показатели выживаемости составляли 62% и 57% у пациентов, получавших препарат Эрбитукс в сочетании с лучевой терапией, и 55% и 44% у пациентов, получавших только лучевую терапию.

Мукозит 3–4 степени тяжести развивался с одинаковой частотой в обеих группах (Эрбитукс плюс лучевая терапия в противовес облучению в режиме монотерапии) — 55% и 52%, а кожные реакции 3–4 степени наблюдались у 34% пациентов в противовес 18%, по мере возрастания частоты в группе препарата Эрбитукс за счет высокого риска угревой сыпи.

В подгрупповом анализе с оценкой частоты органосохраняющей операции у пациентов с раком гипофаринкса и гортани было продемонстрировано, что у 93 пациентов, получавших Эрбитукс в сочетании с лучевой терапией, 2- и 3-летняя частота органосохраняющего вмешательства на гортани составляла 90% и 87% соответственно¹⁸³. У 78 пациентов, получавших исключительно лучевую терапию, 2- и 3-летняя частота органосохраняющей операции на гортани составляла 80% и 77% соответственно. Несмотря на то, что исследование не обладало достаточной статистической мощностью для подгруппового анализа, приведенные результаты четко свидетельствуют о том, что добавление препарата Эрбитукс к лучевой терапии повышает шанс на проведение органосохраняющей операции на гортани у пациентов с гипофарингеальным раком и опухолями гортани.

Высокий уровень экспрессии РЭФР в эпителиальных тканях настораживает с точки зрения риска нежелательно влияния угнетения РЭФР на заживление ран. Однако результаты подгруппового анализа в вышеуказанном исследовании III фазы с участием пациентов, перенесших вмешательство на шее, после завершения лечения свидетельствуют, что добавление препарата Эрбитукс к лучевой терапии не замедляет процессы заживления ран по сравнению с лучевой терапией в монорежиме¹⁸⁴.



Использование комбинации препарата Эрбитукс, цисплатина и бустерных доз лучевой терапии при лечении местно-распространенного РРГШ изучалось в исследовании с участием 22 пациентов¹⁴⁵. Цисплатин вводился в дозе 100 мг/м² в/в на 1-й и 4-й неделе; Эрбитукс вводился в дозе 400 мг/м² в/в одновременно с первой дозой цисплатина с последующим переходом на 250 мг/м² со 2-й по 10-ю неделю; доза лучевой терапии составляла в целом 70 Гр на протяжении 6 недель. Хирургические вмешательства производились только при рецидивах рака или отсутствии эффекта на фоне лечения. В популяции 21 пролеченного пациента у двоих наблюдался ПО, а у 13 — ЧО (частота ответа достигала 71%). Не удалось проанализировать результаты у пяти пациентов. Среди упомянутых пациентов при контрольном наблюдении в среднем 52 месяца и дальнейшем наблюдении за всеми выжившими пациентами на протяжении, как минимум, 31 месяца показатели 3-летней общей выживаемости составили 76%, а 3-летней ВБП — 56%. Результаты эффективности оптимистичные, однако токсичность лечения все еще вызывает беспокойство. Как следствие, продолжаются исследования I фазы с целью найти способы улучшения переносимости схем химиолучевой терапии в сочетании с препаратом Эрбитукс.

Препарат Эрбитукс в комбинации с лучевой терапией значительно продлевает среднюю выживаемость пациентов с местно-распространенным РНГ.

Препарат Эрбитукс при раке носоглотки

Рак носоглотки (РНГ) является отдельной формой рака, развивающегося из эпителия, выстилающего внутреннюю поверхность носоглотки. Он чаще встречается в странах Азии, это связано с употреблением в пищу большого количества соленой рыбы и мяса. Также существует сложная взаимосвязь данного заболевания с вирусом Эпштейна-Барра. Лучевая терапия является ведущим методом лечения, поскольку хирургическая операция в большинстве случаев невозможна¹⁸⁵. У пациентов с местным рецидивом повторный курс лучевой терапии в ряде случаев может принести хорошие результаты. При рецидивном или метастатическом РНГ хорошие результаты приносит, как правило, короткий курс химиотерапии на основе платины, однако у пациентов с рецидивирующим течением или резистентностью выбор метода лечения весьма ограничен¹⁸⁵.

У пациентов с рецидивным или метастатическим РНГ наблюдается хороший ответ на лечение при использовании препарата Эрбитукс в сочетании с карбоплатином во второй линии лечения

Поскольку в исследованиях были засвидетельствованы высокий уровень экспрессии РЭФР (до 94%), а также тесная корреляция между экспрессией РЭФР и показателями ВДП и выживаемости у больных РНГ, препарат Эрбитукс назначался пациентам с метастатическим и рецидивным РНГ¹⁸⁶.

В кооперированном одностороннем исследовании участвовало 60 пациентов с измеримым рецидивным или метастатическим РНГ с прогрессированием болезни на фоне химиотерапии на основе препаратов платины или в пределах 12 месяцев с момента её окончания. Лечение заключалось во введении препарата Эрбитукс (400/250 мг/м²) в комбинации с карбоплатином ППК 5 каждые 3 недели¹⁴².

В результате описанного лечения у семи пациентов удалось достичь ЧО, а у 29 — стабилизации заболевания, благодаря чему частота ответа на лечение в целом достигла 12% (95% ДИ 5–23%), а уровень контроля болезни — 60% (95% ДИ 47–73%). Среднее ВДП составляла 2,7 месяца у всех пациентов, достигая максимума в группе пациентов с подтвержденным ответом (5,7 месяца). Средняя общая выживаемость составляла 7,7 месяца у всех пациентов. Что касается безопасности комбинации Эрбитукс/карбоплатин, то самыми распространенными побочными эффектами 3–4 степени тяжести являлись анемия (18%), угревая сыпь (12%), одышка (12%), тромбоцитопения (10%), астения (8%), рвота (7%) и невралгия (7%).

Препарат Эрбитукс при немелкоклеточном раке легких

Рак легких является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований во всем мире¹⁵⁴. НМКРЛ представляет собой причину около 80% всех случаев смерти. Не существует радикального лечения данного заболевания в распространенной стадии (IIIВ и IV), которая диагностируется у большинства пациентов¹⁸⁷. Химиотерапия широко используется при распространенных стадиях болезни, она состоит преимущественно из препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) в комбинации с гемцитабином, таксанами (паклитаксел или доцетаксел) или винорелбином¹⁸⁸. Химиотерапия существенно не влияет на отдаленные результаты у большинства пациентов за последние десять лет и, возможно, результаты химиотерапии достигли фазы плато¹⁸⁹. Следовательно, необходима разработка новых стратегий лечения.

Препарат Эрбитукс применялся в комбинации с цитотоксическими препаратами при резистентном к химиотерапии НМКРЛ, а также во второй линии химиотерапии метастатической опухоли.

Препарат Эрбитукс при резистентности к химиотерапии

Препарат Эрбитукс использовался в комбинации с доцетакселом у 54 пациентов с НМКРЛ со средним ПОС по шкале Карновского 80% (диапазон 60–100%) и прогрессированием болезни на фоне традиционных схем химиотерапии¹⁴⁹. Лечение включало Эрбитукс (400/250 мг/м²) и доцетаксел (75 мг/м² в/в каждые 3 недели). Результаты засвидетельствовали показатель объективного ответа на уровне 22% при средней ВБП 2,6 месяца. Наиболее распространенными побочными эффектами лечения 3–4 степени тяжести являлись нейтропения (24%), угревая сыпь (20%) и общая слабость (19%)¹⁴⁹.

Эффективность монотерапии препаратом Эрбитукс у пациентов с рецидивным или метастатическим раком после, как минимум, одной линии химиотерапии (включая одну предыдущую схему на основе платины) изучалась в исследовании II фазы¹⁵⁰. Изначально планировалось набрать в исследование 100 пациентов — 50 с экспрессией РЭФР и 50 без нее, однако в связи с медленным набором пациентов во вторую группу исследование было изменено и прекращено. Из 66 включенных пациентов 13 никогда не курило; 38% получило две и более схем химиотерапии. Общая частота ответа на лечение составила 5% (95% ДИ 1–3%), а контроль заболевания достиг уровня 35% (95% ДИ 24–48%). Средняя ВДП составляла 2,3 месяца, а показатель 1-летней выживаемости сохранялся в пределах 41%. Из 66 включенных пациентов 33 выжило на момент завершения исследования. Самыми распространенными побочными эффектами являлись сыпь (15%), общая слабость (4%), астения/недомогание (14%), инфекции (9%), головная боль (6%), боли в спине (5%) и воспаление легких (5%)¹⁵⁰.



Препарат Эрбитукс в рамках химиотерапии первой линии

Препарат Эрбитукс назначался пациентам с метастатическим раком в комбинации с гемци-табином/карбоплатином¹⁴⁶ и в сочетании с паклитакселом/карбоплатином¹⁶⁷ в двух исследова-ниях II фазы. Комбинация Эрбитукс/цисплатин/винорелбин сравнивалась с комбина-цией цисплатин/винорелбин в рандомизированном исследовании II фазы (таблица 16)¹⁴⁸.

Таблица 16. Исследования II фазы препарата Эрбитукс в сочетании с химиотерапией у больных НМКРЛ с экспрессией РЭФР

Лечение	Дизайн исследования	Стадия заболевания	Число пациентов	ПО + ЧО N (%) [95% ДИ]	Средняя ВБП (месяцы) [95% ДИ]	Средняя ОВ (месяцы) [95% ДИ]
Эрбитукс* гемцитабин (1000 мг/м ² в/в, дни 1, 8) карбоплатин (ППК 5, день 1) каж-дые 3 недели ¹⁴⁶	Не рандо- мизирован- ное	IV	35	10 (29%) [15–46]	5,5 [4,8–6,3]	10,3 [7,6–14,4]
Эрбитукс* паклитаксел (225 мг/м ² в/в, день 1) карбоплатин (ППК 6, день 1) каж-дые 3 недели ¹⁴⁷	Не рандо- мизирован- ное	IV	31	9 (29%) [14–48]	4,5 [2,8–5,8]	15,7 [10,2–17,5]
Эрбитукс* цисплатин (80 мг/м ² в/в, день 1) винорелбин (25 мг/м ² в/в, дни 1, 8) каждые 3 недели в противовес	Рандоми- зированное	IIIВ–IV	43	15** (35%) [21–51]	4,8 [Нд]	8,3 [6,1–9,9]
цисплатину (80 мг/м ² в/в, день 1) винорелбину (25 мг/м ² в/в, дни 1, 8) каждые 3 недели			43	12** (28%) [15–44]	4,2 [Нд]	7,0 [5,6–9,5]

*Стартовая доза 400 мг/м² в/в с последующим переходом на 250 мг/м² в/в еженедельно.

**Предварительный анализ. ПО — полный ответ. ЧО — частичный ответ. ВБП — выживаемость без прогресси-рования. Нд — нет данных.

Нерандомизированные исследования

В исследованиях I–II фазы использовалась комбинация препарата Эрбитукс (400/250 мг/ м²), гемцитабина (1000 мг/м² в/в в дни 1 и 8) и карбоплатина (ППК 5, день 1) каждые 3 недели у 35 пациентов с метастатическим раком и статусом общего состояния по шкале Карнов-ского 80%¹⁴⁶. ЧО достигал 29%, средняя ВБП — 5,5 месяца, а средняя общая выживаемость — 10,3 месяца. К побочным эффектам относились общая слабость/недомогание 3 степени тяжести (14%) и угревая кожная сыпь 3 степени тяжести (20%)¹⁴⁶.

В исследовании I фазы в качестве терапии первой линии применялся Эрбитукс ((400/250 мг/м²) в комбинации с паклитакселом (225 мг/м²) и карбоплатином (ППК 6) (дни 1, каждые 3 недели). В указанном исследовании участвовал 31 пациент с метастазами и статусом общего состояния по шкале ECOG ≤ 2 ¹⁴⁷. Анализ ПЛН засвидетельствовал частоту ответа 29% (95% ДИ 14–48%), среднюю ВБП 4,5 месяца при средней общей выживаемости 15,7 месяца. Самыми распространенными побочными эффектами 3 степени являлись: общая слабость (19%), миалгия/артралгия (16%), нейропатия (10%), угревая сыпь (10%) и легочная эмболия (10%). Частота лейкопении/нейтропении 3–4 степеней тяжести составила 16%.

Эрбитукс также изучается в комбинации с химиолучевой терапией у пациентов с НМКРЛ IIIA–V стадий¹⁹⁰. Продолжается набор пациентов, и на сегодняшний день зарегистрированные побочные эффекты являются приемлемыми.

Рандомизированные исследования II фазы

В рандомизированном исследовании II фазы (LUCAS) Эрбитукс/цисплатин/винорелбин сравнивались с комбинацией цисплатин/винорелбин у 86 пациентов с гистологически подтвержденным НМКРЛ (стадий IIIB–IV) со злокачественным плевральным выпотом. Имела место экспрессия РЭФР, ПОСК был ≥ 70 , у пациентов не наблюдалось нарушений функции печени и почек¹⁴⁸. Препарат Эрбитукс вводился еженедельно (400/250 мг/м²), химиотерапия в обеих группах исследования включала цисплатин в дозе 80 мг/м² в/в в день 1, винорелбин 25 мг/м² в/в в дни 1 и 8 каждые 3 недели. Сорок три пациента получали комбинацию Эрбитукс/цисплатин/винорелбин и еще 43 пациента получали комбинацию цисплатин/винорелбин. ПОС по шкале Карновского у пациентов обеих групп был на уровне 90%. 92% больных страдало раком IV стадии; у остальных наблюдалась местно-распространенная стадия заболевания (IIIB). Гистологическое исследование подтвердило наличие плоскоклеточного рака у 425 пациентов и аденокарциномы у 43% пациентов, пациенты с данными типами опухолей были равномерно распределены между двумя группами лечения.

Анализ эффективности продемонстрировал выраженные преимущества комбинации Эрбитукс/цисплатин/винорелбин перед комбинацией цисплатин/винорелбин по показателям частоты ответа; частота подтвержденного ЧО составила 35% (95% ДИ 21–51%) в группе препарата Эрбитукс в противовес 28% (95% ДИ 15–44%) в группе сравнения. Стабилизация болезни наблюдалась, соответственно, у 49% пациентов в противовес 40%, следовательно, контроля заболевания удалось достичь в 84% случаев в группе препарата Эрбитукс в противовес 67% в контрольной группе. Средняя выживаемость составляла 8,3 месяца (95% ДИ 6,1–9,9 месяца) среди получавших Эрбитукс в противовес 7,0 месяца (95% ДИ 5,6–9,5 месяца) в контрольной группе: ВБП составила, соответственно, 4,8 месяца в противовес 4,2 месяца. Выживаемость через 12 месяцев достигала 32% в противовес 26%, через 18 месяцев — 14% в противовес 0% и через 24 месяца 14% в противовес 0% соответственно в группе лечения Эрбитуксом и группе сравнения. В настоящее время продолжается исследование III фазы (FLEX) с включением 1100 пациентов с указанным диагнозом.

При анализе безопасности обеих схем лечения прослеживалась несколько повышенная частота токсических эффектов 3–4 степени тяжести в группе препарата Эрбитукс. В частности, частота лейкопении 3–4 степени тяжести составляла 60% в группе комбинации Эрбитукс/цисплатин/винорелбин по сравнению с 47% в группе использования комбинации цисплатин/винорелбин, частота астении/общей слабости составила 19% в противовес 2%, а частота угревой сыпи — 12% в противовес 0%. Эффективность была взаимосвязана со степенью тяжести кожных реакций.

Добавление препарата Эрбитукс к комбинации цисплатин/винорелбин улучшает показатели ответа при НМКРЛ



Выводы

Препарат Эрбитукс можно комбинировать с популярными схемами традиционной химиотерапии первой линии, такими как гемцитабин/карбоплатин, паклитаксел/карбоплатин и цисплатин/винорелбин, в лечении пациентов с НМКРЛ. При использовании всех схем с Эрбитуксом эффективность наблюдалась всегда, поэтому планируется дальнейшее изучение данного препарата в больших рандомизированных исследованиях.

Препарат Эрбитукс при раке поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы является особенно агрессивным видом рака, и низкая выживаемость при данном заболевании связана с тенденцией к раннему метастазированию¹⁹¹. Данная патология является весомой причиной онкологической смертности в Европе (83 000 случаев смерти ежегодно)¹⁵⁴. У большинства пациентов диагноз устанавливается уже при распространенном заболевании, а в такой стадии средняя выживаемость не превышает 3–6 месяцев¹⁹¹.

Лечение распространенного заболевания заключается преимущественно в химиотерапии, при этом гемцитабин вытесняет 5-фторурацил как стандарт лечения данного заболевания. Несмотря на клиническую эффективность, средняя выживаемость пациентов, получавших монотерапию гемцитабином, составляет 5,7 месяца в противовес 4,4 месяца при использовании монотерапии 5-ФУ¹⁹². При лечении гемцитабином с 5-ФУ в исследовании с участием 322 пациентов средняя выживаемость составляла 6,7 месяца в противовес 5,4 месяца на фоне монотерапии гемцитабином¹⁹³. Необходимы новые методы лечения в популяции со слабым ответом на современные схемы терапии.

Препарат Эрбитукс использовался в комбинации с гемцитабином в исследовании II фазы с участием 41 больного местно-распространенным или метастатическим раком поджелудочной железы с экспрессией РЭФР, из популяции ранее не получавших химиотерапии по поводу указанного заболевания¹⁵¹. Пациенты получали препарат Эрбитукс (400/250 мг/м²) в комбинации с гемцитабином в дозе 1000 мг/м² на протяжении 7 недель с 1-недельным перерывом. В последующих циклах лечения продолжалось использование препарата Эрбитукс, а гемцитабин вводился на протяжении 3 недель каждые 4 недели. У пяти пациентов (12%) наблюдался ЧО, у 26 пациентов (63%) — СБ. Среднее ВДП составляла 3,8 месяца, а средняя общая выживаемость — 7,1 месяца. Однолетняя ВБП и общая выживаемость составляли, соответственно, 12% и 32%.

К наиболее распространенным побочным эффектам 3–4 степени тяжести относились нейтропения (39%), астения (22%), боли в животе (22%) и тромбоцитопения (17%).

Таким образом, комбинация препарата Эрбитукс и гемцитабина продемонстрировала обнадеживающий результат при раке поджелудочной железы, поэтому в США ее изучение продолжается в исследовании III фазы.

Дополнительные доказательства активности препарата Эрбитукс при раке поджелудочной железы, требующие дальнейших исследований, основаны на сообщении о полной ремиссии у пациента с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, без признаков заболевания через 3,5 года с момента постановки диагноза. Препарат Эрбитукс использовался с первого дня лечения сначала в комбинации с доцетакселом и иринотеканом, а затем в сочетании с гемцитабином и оксалиплатином с дальнейшей поддерживающей монотерапией¹⁵².

Комбинация препарата Эрбитукс и гемцитабина продемонстрировала обнадеживающие показатели эффективности при раке поджелудочной железы

Новые показания к лечению препаратом Эрбитукс

Опубликованы промежуточные результаты исследования II фазы с использованием Эрбитукса в комбинации с паклитакселом и карбоплатином в первой линии лечения рака яичников, первичного рака брюшины и рака фаллопиевых труб¹⁵³. Пациентки получали Эрбитукс в дозе 400 мг/м² в первый день цикла (с дальнейшим введением по 250 мг/м² в неделю), паклитаксел (175 мг/м²) с карбоплатином (ППК 6) вводились в первый день каждого 3-недельного цикла. Из 25 участниц в анализе эффективности у 12 пациенток с раком III стадии удалось достичь оптимальной циторедукции, а у 92% из них наблюдался полный клинический ответ (кПО). Из девяти пациенток с раком III стадии после субоптимальной циторедукции у четырех (44%) удалось достичь кПО, у двоих — ЧО и у одной — СБ. У двоих (50%) пациенток с раком IV стадии наблюдался кПО, а у одной — СБ. Распространенными побочными эффектами 3–4 степени тяжести являлись фебрильная нейтропения (19%), гипокалиемия (15%) и одышка (15%). Было зарегистрировано 3 случая реакций повышенной чувствительности 3–4 степени (11%), у 18 пациенток появилась кожная сыпь (1 степени у 48% и 2 степени у 19%).

Столь оптимистичные результаты свидетельствуют, что комбинация препарата Эрбитукс с паклитакселом и карбоплатином эффективна в данной популяции пациенток.



9. Безопасность препарата Эрбитукс

- > Препарат Эрбитукс хорошо переносится пациентами при использовании как в качестве монотерапии, так и в комбинации со схемами химиотерапии на основе иринотекана¹⁹⁴, оксалиплатина^{136,137} и препаратов платины^{139,141,142} и лучевой терапией.
- > Препарат Эрбитукс не усугубляет токсичность химиотерапии при одновременном использовании^{194,195}.
- > Самыми распространенными побочными эффектами препарата Эрбитукс являются кожные реакции, особенно угревая сыпь^{194,195}.
- > Имеются доказательства взаимосвязи между развитием угревой сыпи и ответом на лечение препаратом Эрбитукс^{1,24,19}.
- > Частота реакций повышенной чувствительности на введение препарата Эрбитукс невысокая. Как правило, реакции повышенной чувствительности поддаются лечению. Аллергические реакции 1–2 степени не препятствуют продолжению лечения препаратом Эрбитукс¹⁹⁴.
- > Частота выработки человеческих антихимерных антител (ЧАХА) низкая, они не имеют клинического значения для фармакокинетики, эффективности и безопасности препарата Эрбитукс¹⁹⁶.

Безопасность препарата Эрбитукс при использовании как в виде монотерапии, так и в комбинации со схемами на основе иринотекана, оксалиплатина, аналогов платины или лучевой терапией была доказана в ряде клинических исследований у пациентов с метастатическим КРР и распространенным раком головы и шеи, к тому же регулярно появляются новые данные^{129,135,150,153,165,167,170,171,180,190,197-199}. Во всех исследованиях побочные эффекты, связанные с препаратом Эрбитукс, цитотоксической химиотерапией, лучевой терапией или сопутствующими заболеваниями, не усугубляются при сочетании препарата Эрбитукс с химиотерапией или лучевым лечением.

Монотерапия препаратом Эрбитукс

Максимально исчерпывающую информацию по безопасности монотерапии Эрбитуксом позволяет получить объединенный анализ данных четырех исследований II фазы у пациентов с метастатическим КРР¹⁹⁴. В анализ безопасности вошли данные 633 пациентов, из которых 279 получали монотерапию Эрбитуксом. Остальные 354 пациента получали комбинацию препарата Эрбитукс с иринотеканом.

Самыми распространенными побочными эффектами (всех степеней тяжести, независимо от взаимосвязи с исследуемым препаратом) у пациентов, получавших монотерапию препаратом Эрбитукс, являлись угревая сыпь (83%), астения/недомогание (49%), лихорадка (33%), тошнота (29%), запор (28%), диарея (28%) и сухость кожи (26%)¹⁹⁴.

Самыми распространенными побочными эффектами 3–4 степени тяжести являлись астения/недомогание (10%), угревая сыпь (9%), одышка (7%) и боли в животе (7%)¹⁹⁴.

Приведенные результаты подтверждаются рядом других исследований I и II фаз, в том числе исследованием I фазы у пациентов с НМКРЛ^{129,150,165,197}. В исследовании¹⁶⁶ среди 66 пациентов с рецидивным или метастатическим раком наиболее распространенным побочным эффектом оказалась сыпь (91%; степень 3–4, 6%). К побочным эффектам 3–4 степени тяжести относились одышка (15%), общая слабость (14%), инфекции (9%), головная боль (6%), боли в спине (5%), воспаление легких (3%) и фебрильная нейтропения (1,5%).

Препарат Эрбитукс и иринотекан

Переносимость комбинации Эрбитукса с иринотеканом также была продемонстрирована в анализе данных 633 пациентов¹⁹⁴. У 354 пациентов, получавших Эрбитукс/иринотекан, наиболее распространенными побочными эффектами (всех степеней тяжести, независимо от взаимосвязи с исследуемым препаратом) являлись угревая сыпь (81%), астения / общая слабость (73%), диарея (72%), тошнота (55%), боли в животе (45%) и рвота (41%).

Самыми распространенными побочными эффектами 3–4 степени являлись диарея (22%), астения / общая слабость (16%), угревая сыпь (13%), низкий абсолютный уровень нейтрофилов (АНС) (13%) и низкий уровень лейкоцитов (9%) (таблица 17). Другие побочные эффекты 3–4 степени тяжести, такие как боли в животе, рвота и тошнота, наблюдались у 8%, 7% и 6% пациентов соответственно.

Частота побочных эффектов 3–4 степени (диарея, лейкопения, рвота и тошнота), связанных с иринотеканом, не выходила за пределы предполагаемых для данного препарата значений во второй линии лечения КРР^{161,162,200}.

Таблица 17. Самые распространенные побочные эффекты 3–4 степени, наблюдавшиеся у ≥ 5% пациентов, получавших препарат Эрбитукс в качестве монотерапии или в комбинации с иринотеканом: объединенные данные четырех исследований метастатического КРР¹⁹⁴

Побочные эффекты	Иринотекан + Эрбитукс (n = 354)	Монотерапия Эрбитуксом (n = 279)
	Степень 3–4	Степень 3–4
Диарея	22%	2%
Низкое АЧН (КЛ)	13% (9%)	0% (1%)
Астения / общая слабость*	16%	10%
Угревая сыпь**	13%	9%
Боли в животе	8%	7%
Рвота	7%	3%
Тошнота	6%	2%
Боли	6%	5%
Одышка	2%	7%

АЧН — абсолютное количество нейтрофилов; КЛ — количество лейкоцитов.

*Включает критерии COSTART (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse reactions Terms) для астении, недомогания или сонливости.

**Включает критерии COSTART для угревой сыпи, макуло-папулярной сыпи и пустулезой сыпи.



Результаты анализа данных 633 пациентов свидетельствуют, что монотерапия препаратом Эрбитукс сопряжена с меньшей частотой побочных эффектов 3–4 степени тяжести по сравнению с использованием комбинации Эрбитукс/иринотекан и с меньшей частотой диареи, тошноты и рвоты. Частота астении, боли в животе и боли оказалась сравнимой в обеих группах лечения, кроме того, данные эффекты, вероятно, были связаны с сопутствующими заболеваниями. Частота угревой сыпи также была сравнима, это общеизвестный побочный эффект Эрбитукса.

Приведенные результаты свидетельствуют, что иринотекан и Эрбитукс не обладают одинаковыми токсическими эффектами, а иринотекан не влияет на профиль безопасности препарата Эрбитукс. Более того, типичные побочные эффекты иринотекана не усугубляются при одновременном использовании обоих препаратов.

Дополнительные доказательства в поддержку подобных наблюдений были получены в анализе первых 400 участников исследования III фазы EPIC, в котором сравнивалась комбинация Эрбитукса с иринотеканом и монотерапия иринотеканом во второй линии лечения метастатического КРР¹⁷¹. В данном объединенном анализе характерные токсические эффекты Эрбитукса и иринотекана при одновременном использовании не усугубляются.

Таким образом, комбинация препарата Эрбитукс с иринотеканом характеризуется приемлемым профилем безопасности, её можно использовать без возрастания риска побочных эффектов. Во время монотерапии Эрбитуксом наблюдалось меньше побочных эффектов по сравнению с использованием комбинации Эрбитукс/иринотекан, в особенности это касалось диареи и нейтропении.

Препарат Эрбитукс и схемы на основе оксалиплатина

В трех недавних исследованиях (двух исследованиях II фазы и одного — I–II фазы) изучалась эффективность комбинации препарата Эрбитукс со схемами на основе оксалиплатина в первой линии лечения метастатического КРР. В первом из них 43 пациента было включено в группу Эрбитукса в комбинации с FOLFOX-4, ведущими побочными эффектами 3–4 степени тяжести являлись угревая сыпь (30%), нейротоксичность (30%), диарея (26%), нейтропения (21%), стоматит/мукозит (16%) и астения (9%)¹³⁶.

Опубликованы предварительные результаты исследования на материале 26 пациентов, получавших препарат Эрбитукс в комбинации с химиотерапией FOLFOX-6. Самым частым побочным явлением была нейтропения — у пяти (19%) пациентов нейтропения 4 степени и у троих — 3 степени¹⁹⁹.

В исследовании 48 пациентов, получавших препарат Эрбитукс в комбинации с FUFOX, наиболее распространенными токсическими эффектами 3–4 степени являлись нейтропения (10%) и мукозит (7%). Диарея 3 степени имела место у 24% пациентов, другими эффектами 3 степени являлись неврологические нарушения (10%) и кожные реакции (17%)¹³⁷.

Кроме того, был проведен анализ безопасности сравнительного рандомизированного исследования комбинации Эрбитукс + FOLFOX-4 и монокимиотерапии по схеме FOLFOX-4 во второй линии лечения. Основными побочными эффектами 3–4 степени в группе лечения комбинацией Эрбитукс + FOLFOX-4 (n = 49) в противовес только химиотерапии FOLFOX-4 (n = 51) являлись нейтропения (51% в противовес 52%), диарея (14% в противовес 8%), гипомагниемия (17% в противовес 0%), гипокальциемия (15% в противовес 6%) и гипокалиемия (10% в противовес 10%)¹⁷².

Токсичность, наблюдавшаяся во всех исследованиях, была характерной для оксалиплатина и Эрбитукса, а доказательств усугубления побочных эффектов при использовании комбинированных схем с Эрбитуксом получено не было.

Препарат Эрбитукс и лечение на основе цисплатина или карбоплатина

Безопасность сочетания препарата Эрбитукс со схемами химиотерапии на основе цисплатина или карбоплатина была продемонстрирована в ряде исследований у пациентов с раком головы и шеи¹³⁸⁻¹⁴². Во всех случаях побочные эффекты были типичными для Эрбитукса, цитотоксических препаратов и не усугублялись при использовании комбинированной схемы лечения.

В двух исследованиях II фазы с использованием Эрбитукса в комбинации со схемами на основе цисплатина или карбоплатина у пациентов с рецидивным или метастатическим ПРГШ после прогрессирования на фоне лечения препаратами платины кожные реакции / угревая сыпь 3–4 степени наблюдались в 4% случаев в одном исследовании и в 3% — в другом^{140,141}. К другим распространенным токсическим эффектам 3–4 степени тяжести относились общая слабость/недомогание (17%), анемия (14%) и лейкопения/нейтропения (14%) в одном исследовании¹⁴⁰, астения (19%) и нарушения дыхания (13%) — в другом¹⁴¹. В исследовании I–II фазы у 53 пациентов с рецидивным и метастатическим ПРГШ препарат Эрбитукс использовался в комбинации с цисплатином или карбоплатином и 5-ФУ с приемлемым профилем безопасности. Типичными токсическими эффектами 3–4 степени в группах цисплатина и карбоплатина являлись, соответственно, лейкопения (20% и 56%), астения (16% и 33%), мукозит (12% и 15%), анемия (8% и 15%) и тромбоцитопения (20% и 11%). К другим токсическим эффектам в группе цисплатина относились тошнота/рвота (26%) и диарея (7%)¹³⁹. Наконец, в исследовании препарата Эрбитукс в комбинации с карбоплатином при рецидивном или метастатическом РНГ наиболее распространенными побочными эффектами 3–4 степени оказались анемия (18%), одышка (12%), сыпь (12%) и тромбоцитопения (10%)¹⁴². Не было доказательств усугубления характерных для карбоплатина побочных эффектов при использовании препарата Эрбитукс.

Препарат Эрбитукс и лучевая терапия

Безопасность препарата Эрбитукс при использовании в комбинации с лучевой терапией была доказана в рандомизированном исследовании III фазы у 424 пациентов с местно-распространенным ПРГШ. В данном исследовании добавление препарата Эрбитукс к лучевой терапии в высоких дозах практически не влияло на общий профиль токсичности радикального курса лучевой терапии¹⁴⁴. Важно, что частота острого мукозита 3–4 степени при использовании комбинации препарата Эрбитукс с лучевой терапией (55%) была сравнима с таковой при облучении в режиме монотерапии (55%) ($p = 0,50$).

Предварительные результаты исследования у пациентов с неоперабельным НМКРЛ III стадии, получавших Эрбитукс в комбинации с химиолучевой терапией на основе паклитаксела и карбоплатина, свидетельствуют, что побочные эффекты, сопряженные с описанным лечением, являются приемлемыми¹⁹⁰.



Эрбитукс и новые препараты

Комбинация препарата Эрбитукс с бевацизумабом и иринотеканом или без последнего засвидетельствовала хорошую переносимость у пациентов с метастатическим КРР, резистентным к лечению на основе иринотекана¹⁷⁰. Непредвиденных токсических эффектов зарегистрировано не было. Самыми распространенными побочными эффектами в группе комбинации Эрбитукс/бевацизумаб/иринотекан являлись кожная сыпь (степень 2, 60%; степень 3, 10%), диарея (степень 2, 29%; степень 3–4, 24%), общая слабость (степень 2, 32%; степень 3, 17%) и нейтропения (степень 3–4, 22%). Наиболее распространенным побочным эффектом в группе Эрбитукс/бевацизумаб оказалась кожная сыпь (степень 2, 65%; степень 3, 20%)¹⁷⁰.

Безопасность препарата Эрбитукс также изучалась в комбинации с оксалиплатином и капецитабином, все побочные эффекты были приемлемыми¹⁶⁷. У 15 пациентов было зарегистрировано 5 серьезных побочных эффектов (степень 3–4): 1 реакция повышенной чувствительности 4 степени, 1 случай лейкопении, 1 случай сенсорной нейропатии, 2 случая побочных реакций со стороны кожи и 1 случай диареи.

При распространенном раке яичников, первичном раке брюшины и фаллопиевой трубы комбинация препарата Эрбитукс с паклитакселом и карбоплатином хорошо переносится пациентами¹⁵³. Из 27 пациентов у 18 (67%) появилась угревая сыпь (степень 1, 48%; степень 2, 19%). Самыми распространенными побочными эффектами 3–4 степени являлись фебрильная нейтропения (19%), одышка (15%), гипокалиемия (15%), гипомagneзиемия (15%) и реакции повышенной чувствительности (11%).

Комбинация препарата Эрбитукс с гемцитабином сопровождалась, как правило, хорошей переносимостью у пациентов с раком поджелудочной железы¹⁵¹.

Характерные побочные эффекты препарата Эрбитукс

Реакции повышенной чувствительности

В клинических исследованиях были зарегистрированы потенциально смертельные реакции повышенной чувствительности, в частности внезапное развитие обструкции дыхательных путей (бронхоспазм, стридор и охриплость голоса), крапивница и/или гипотензия. В исследованиях метастатического КРР с участием 633 пациентов реакции повышенной чувствительности 3 и 4 степени наблюдались у 2,5% больных, получавших препарат Эрбитукс в сочетании с иринотеканом, и 1,8% пациентов, получавших монотерапию Эрбитуксом¹⁹⁴. Все реакции удавалось купировать стандартными методами^{195,201}.

Частота реакций повышенной чувствительности (по критериям COSTART относившихся к аллергическим реакциям или анафилактоидным реакциям) у 633 пациентов достигала 4,5% в объединенном анализе комбинированного лечения и 6,5% в объединенном анализе группы монотерапии. Это практически не отличалось от результатов, полученных при использовании других МАТ¹⁹⁴.

Аллергические реакции, как правило, развивались при первом введении препарата Эрбитукс. Их удавалось купировать традиционными методами при помощи кортикостероидов, антигистаминных средств и бронходилататоров или их комбинаций. Легкие остаточные симптомы устранялись путем снижения скорости инфузии¹⁹⁵.

Ведущим побочным эффектом препарата Эрбитукс является угревая сыпь

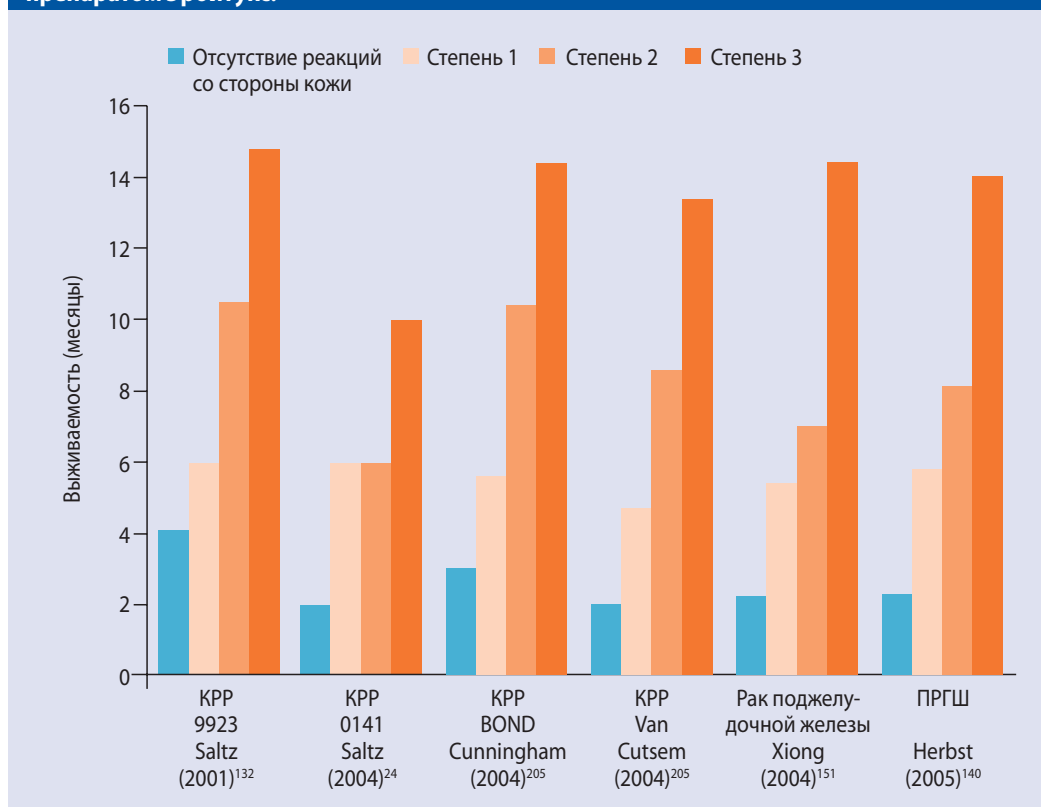
Существует взаимосвязь между тяжестью угревой сыпи и ответом на лечение препаратом Эрбитукс

Кожные реакции

Угревая сыпь является побочным эффектом, характерным для всего класса ингибиторов РЭФР^{202,203}. В исследованиях у пациентов с метастатическим КРР угревая сыпь наблюдалась у 81% пациентов, получавших препарат Эрбитукс в сочетании с иринотеканом, и у 83% пациентов, получавших монотерапию препаратом Эрбитукс¹⁹⁴. Угревая сыпь чаще всего появляется на лице, верхней половине туловища и спине, однако иногда она распространяется на конечности. Сыпь состоит из множественных пустулярных или фолликулярных элементов^{194,202}. Угревая сыпь 3–4 степени тяжести наблюдалась у 13% пациентов, получавших препарат Эрбитукс в сочетании с иринотеканом, и у 9% пациентов, находившихся на монотерапии препаратом Эрбитукс. Кожные реакции купировались путем отсрочки инфузии препарата Эрбитукс или снижения его дозы, а также при помощи симптоматической терапии. В большинстве случаев угревая сыпь появляется уже в первые недели лечения¹⁹⁴. У большинства пациентов кожные реакции ослабевали со временем, после отсрочки введения препарата или снижения его дозы либо исчезали полностью, как правило, без каких-либо последствий после отмены препарата Эрбитукс у большинства пациентов.

Разработаны методы лечения кожных реакций, такие как использование увлажняющих и солнцезащитных кремов, а также применение местных или системных антиугревых или антирожистых продуктов, однако на практике в большинстве случаев лечение основано на опыте врача^{202,203}. Введение препарата Эрбитукс должно быть отсрочено только при сыпи 3 или 4 степени тяжести, тем не менее, даже тяжелые симптомы в большинстве случаев можно контролировать путем приема таблеток тетрациклина или антигистаминных препаратов, а также использования местных антиугревых средств²⁰².

Рисунок 11. Корреляция между сыпью и выживаемостью после лечения препаратом Эрбитукс.



КРР — колоректальный рак

ПРГШ — плоскоклеточный рак головы и шеи

В заключение следует подчеркнуть, что реакции со стороны кожи у пациентов, получающих Эрбитукс, наблюдаются довольно часто, однако они поддаются лечению. Более того, существует положительная взаимосвязь между частотой и тяжестью кожных реакций и эффективностью препарата (рисунок 11) ^{1,24,132,140,151,194,204,205}.

Изменения со стороны ногтей

В исследованиях пациентов с распространенным КРР у 44 (12%) больных, получавших препарат Эрбитукс в комбинации с иринотеканом, и 46 (16%) пациентов, получавших монотерапию Эрбитуксом, наблюдались изменения ногтей. Они проявлялись воспалением паронихия с сопутствующим отеком латеральных ногтевых складок на пальцах ног и рук, при этом чаще всего поражались большие пальцы конечностей¹⁹⁴. Степень тяжести большинства подобных явлений являлась легкой или умеренной (1 или 2).

Иммуногенность

Выработка ЧАХА является классовым эффектом моноклональных химерных антител. Имеются ограниченные данные относительно развития ЧАХА. Титр ЧАХА удалось определить у 3,7% испытуемых, при этом доказательств, что ЧАХА оказывают отрицательное влияние на эффективность препарата Эрбитукс, получено не было. Продукция ЧАХА не была взаимосвязана с развитием реакций повышенной чувствительности и какими-либо другими нежелательными эффектами¹⁹⁶.

Частота реакций повышенной чувствительности при использовании препарата Эрбитукс в клинических исследованиях была низкой

10. Правила использования препарата Эрбитукс и пути его введения

Перед введением препарата Эрбитукс следует ознакомиться с инструкцией по использованию препарата.

Форма выпуска и хранение препарата Эрбитукс

Препарат Эрбитукс выпускается в виде раствора для инъекций с концентрацией 2 мг/мл в стеклянном флаконе емкостью 50 мл. В каждом флаконе содержится 100 мг активного вещества Эрбитукс вместе со вспомогательными веществами — дигидрогенфосфатом калия, фосфатом динатрия, хлоридом натрия и водой для инъекций.

Срок хранения препарата составляет 2 года (при температуре от 2 до 8 градусов Цельсия в холодильнике без замораживания).

Доза и схема введения препарата Эрбитукс

Препарат Эрбитукс вводится раз в неделю по следующей схеме:

- Стартовая доза 400 мг/м² площади поверхности тела (то есть первая инфузия в первую неделю должна продолжаться 120 минут)
- Начиная с недели 2, доза составляет 250 мг/м² (инфузия продолжается 60 минут).

Максимальная скорость инфузии не должна превышать 5 мл/мин.

Рекомендуется продолжать лечение препаратом Эрбитукс до прогрессирования болезни.

Следует отметить, что Эрбитукс в однократных дозах, превышающих 500 мг/м², не использовался.



Введение препарата Эрбитукс

Препарат Эрбитукс можно вводить в соответствующих амбулаторных условиях при наличии реанимационного оборудования на случай развития неотложного состояния. Введение должно происходить под наблюдением врача, опытного в использовании противоопухолевых препаратов. Необходимо строго контролировать состояние пациентов во время инфузии и на протяжении, как минимум, одного часа после ее завершения.

Антиаллергическая премедикация, например при помощи антигистаминных средств, должна применяться до начала первой инфузии и перед каждым последующим введением.

Эрбитукс не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами. Иринотекан вводится через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс.

Пути введения

Препарат Эрбитукс — это бесцветный раствор, в котором могут присутствовать белесоватые или аморфные частички. Данные частички не влияют на качество препарата. Несмотря на это, во время введения раствор следует пропустить через фильтр с номинальным размером пор 0,2 или 0,22 микрометра. Препарат можно вводить при помощи инфузомата, обычной системы для в/в инфузии или шприцевого насоса. Для введения препарата Эрбитукс следует пользоваться отдельной системой, а после окончания инфузии ее следует промыть 0,9% раствором хлорида натрия. Поскольку препарат Эрбитукс не содержит каких-либо противомикробных средств или бактериостатических препаратов, следует соблюдать правила асептики при подготовке к инфузии. Подготовку надо проводить следующим образом:

Фильтрация с использованием инфузомата или традиционной системы для в/в инфузии

- Возьмите стерильный шприц (минимум 50 мл) и присоедините к нему соответствующую иглу
- Наберите необходимый объем раствора препарата Эрбитукс из флакона
- Перенесите Эрбитукс в стерильную емкость или пакет (см. инструкцию по использованию препарата)
- Повторяйте данные процедуры до тех пор, пока не наберете необходимый объем препарата
- Затем прикрепите к системе для инфузии подходящий фильтр с номинальным размером пор 0,2 или 0,22 микрометра и заполните его препаратом Эрбитукс до начала инфузии
- Используйте обычную систему или инфузомат для введения препарата
- Установите и контролируйте скорость инфузии, чтобы она не превышала 5 мл/мин.

Препарат Эрбитукс можно вводить при помощи инфузомата, обычной системы для в/в инфузии или шприцевого насоса

Фильтрация при помощи шприцевого насоса

- Возьмите стерильный шприц (минимум 50 мл) и присоедините к нему соответствующую иглу.
- Наберите необходимый объем раствора препарата Эрбитукс из флакона.
- Отсоедините иглу и поместите шприц в шприцевой насос.
- Возьмите подходящий фильтр с номинальным размером пор 0,2 или 0,22 микрометра и подсоедините его к системе для введения.
- Подсоедините систему к шприцу, выберите и контролируйте скорость инфузии, чтобы она не превышала 5 мл/мин., и начните инфузию после заполнения системы препаратом Эрбитукс.
- Повторите процедуру, используя новый фильтр для каждого нового шприца, до тех пор, пока не будет введен нужный объем препарата.

Важно помнить, что фильтр может иногда забиваться во время инфузии, и тогда его следует заменить новым.

Препарат Эрбитукс совместим с:

- Пакетами из полиэтилена, ацетата этинилвинила или поливинилхлорида.
- Системами для в/в инфузии из полиэтилена, ацетата этинилвинила, поливинилхлорида, полибутадиена или полиуретана.
- Фильтрами из полиэфирсульфона, полиамида или полисульфона.

Реакции повышенной чувствительности

Реакции повышенной чувствительности характерны для лечения некоторыми МАТ и развиваются у менее 5% пациентов, получавших препарат Эрбитукс. Препарат Эрбитукс противопоказан пациентам с тяжелыми реакциями повышенной чувствительности (3–4 степени тяжести) на препарат Эрбитукс или с повышенной чувствительностью к мышинным белкам.

Купирование реакций повышенной чувствительности:

- Реакции повышенной чувствительности 1 или 2 степени. Можно снижать скорость введения препарата. Скорость введения препарата при каждой последующей инфузии должна быть ниже
- Реакции повышенной чувствительности 3 или 4 степени. Следует немедленно и полностью отменить Эрбитукс, при этом может возникнуть необходимость в неотложном лечении.



Особые популяции пациентов

Не было проведено исследований препарата у беременных или кормящих животных. Следовательно, беременным женщинам рекомендуется использовать препарат Эрбитукс только в том случае, если потенциальная польза оправдывает возможный риск для плода, а кормящие женщины должны отказаться от грудного вскармливания во время лечения препаратом Эрбитукс и в течение одного месяца после его последней дозы.

Согласно доступным данным, доза препарата Эрбитукс не зависит от возраста или пола. Следовательно, в коррекции дозы у пациентов пожилого возраста нет необходимости.

Безопасность и эффективность препарата Эрбитукс у детей не изучались. Кроме того, применение препарата Эрбитукс не исследовалось у пациентов с:

- Нарушениями функции почек (уровень креатинина сыворотки $> 1,5$ раза \times уровня верхней границы нормы [ВГН])
- Повышением уровня печеночных ферментов (трансаминазы > 5 раз \times ВГН или билирубин $> 1,5 \times$ ВГН)
- Гематологическими нарушениями (одно и более из следующих состояний: гемоглобин > 90 г/л, уровень лейкоцитов $> 3 \times 10^9$ /л, (АЧН) $< 1,5 \times 10^9$ /л, уровень тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л).

Литература

1. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337- 45.
2. Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94:1593-611.
3. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *Oncologist* 2002; 7:2-8.
4. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 4:S3 - 8.
5. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 2001; 19:325-40S.
6. Huang SM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Invest New Drugs* 1999; 17:259-69.
7. Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 4:S16-22.
8. Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, Hynes NE. The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *Embo J* 2000; 19:3159-67.
9. Chen WS, Lazar CS, Poenie M, Tsien RY, Gill GN, Rosenfeld MG. Requirement for intrinsic protein tyrosine kinase in the immediate and late actions of the EGF receptor. *Nature* 1987;328:820-3.
10. Schreiber AB, Libermann TA, Lax I, Yarden Y, Schlessinger J. Biological role of epidermal growth factor-receptor clustering. Investigation with monoclonal anti-receptor antibodies. *J Biol Chem* 1983; 258:846-53.
11. Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2:127-37.
12. Jost M, Kari C, Rodeck U. The EGF receptor - an essential regulator of multiple epidermal functions. *Eur J Dermatol* 2000; 10:505 -10.
13. De Potter IY, Poumay Y, Squillace KA, Pittelkow MR. Human EGF receptor (HER) family and heregulin members are differentially expressed in epidermal keratinocytes and modulate differentiation. *Exp Cell Res* 2001; 271:315-28.
14. Baker NE, Yu SY. The EGF receptor defines domains of cell cycle progression and survival to regulate cell number in the developing *Drosophila* eye. *Cell* 2001; 104:699-708.
15. Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against epidermal growth factor and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases down-regulate vascular endothelial growth factor production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997; 151:1523-30.
16. Riedel F, Gotte K, Li M, Hormann K, Grandis JR. EGFR antisense treatment of human HNSCC cell lines down-regulates VEGF expression and endothelial cell migration. *Int J Oncol* 2002; 21:11-6.
17. Gibson S, Tu S, Oyer R, Anderson SM, Johnson GL. Epidermal growth factor protects epithelial cells against Fas-induced apoptosis. Requirement for Akt activation. *J Biol Chem* 1999;274:17612-8.



18. Carson JP, Kulik G, Weber MJ. Antiapoptotic signaling in LNCaP prostate cancer cells: a survival signaling pathway independent of phosphatidylinositol 3'-kinase and Akt/protein kinase B. *Cancer Res* 1999; 59:1449-53.
19. Wu X, Fan Z, Masui H, Rosen N, Mendelsohn J. Apoptosis induced by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody in a human colorectal carcinoma cell line and its delay by insulin. *J Clin Invest* 1995; 95:1897-905.
20. Kari C, Chan TO, Rocha de Quadros M, Rodeck U. Targeting the epidermal growth factor in cancer: apoptosis takes center stage. *Cancer Res* 2003; 63:1 - 5.
21. Fujii K, Furukawa F, Matsuyoshi N. Ligand activation of overexpressed epidermal growth factor receptor results in colony dissociation and disturbed E-cadherin function in HSC-1 human cutaneous squamous carcinoma cells. *Exp Cell Res* 1996; 223:50-62.
22. Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8:3 - 9.
23. McKay JA, Murray LJ, Curran S, et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38:2258-64.
24. Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle M, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:1201-08.
25. Adenis A, Aranda Aguilar E, Robin YM, et al. Expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR or HER1) and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in a large scale metastatic colorectal cancer (mCRC) trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3630. Updated information presented at ASCO.
26. Grandis JR, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996; 78:1284-92.
27. Putti TC, To KF, Hsu HC, et al. Expression of epidermal growth factor receptor in head and neck cancers correlates with clinical progression: a multicentre immunohistochemical study in the Asia-Pacific region. *Histopathology* 2002; 41:144-51.
28. Numico G, Colantonio I, Comino A, et al. EGFR and survival of patients with locally advanced head and neck cancer (HNC) and treated with alternating chemotherapy radiation (CT-RT). Results of a retrospective analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract 2018.
29. Friess H, Wang L, Zhu Z, et al. Growth factor receptors are differentially expressed in cancers of the papilla of vater and pancreas. *Ann Surg* 1999; 230:767-74; discussion 74-5.
30. Lemoine NR, Hughes CM, Barton CM, et al. The epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer. *J Pathol* 1992; 166:7-12.
31. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19:183-232.
32. Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, et al. Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors and receptors and of neoangiogenesis in completely resected stage I-IIIa non-small-cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic indicators of survival. *Clin Cancer Res* 1998; 4:241 - 9.
33. Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Pisters PW, Langenfeld J, Dmitrovsky E. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res* 1997; 3:515-22.

34. Walker RA, Dearing SJ. Expression of epidermal growth factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53:167 - 76.
35. Bucci B, D'Agnano I, Botti C, et al. EGF-R expression in ductal breast cancer: proliferation and prognostic implications. *Anticancer Res* 1997; 17:769-74.
36. Fischer-Colbrie J, Witt A, Heinzl H, et al. EGFR and steroid receptors in ovarian carcinoma: comparison with prognostic parameters and outcome of patients. *Anticancer Res* 1997; 17:613-9.
37. Nagai N, Oshita T, Fujii T, Katsube Y, Matsubayashi S, Ohama K. Are DNA ploidy and epidermal growth factor receptor prognostic factors for untreated ovarian cancer? A prospective study. *Am J Clin Oncol* 2001; 24:215-21.
38. Di Lorenzo G, Tortora G, D'Armiento FP, et al. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3438-44.
39. Yoshida K, Hosoya Y, Sumi S, et al. Studies of the expression of epidermal growth factor receptor in human renal cell carcinoma: a comparison of immunohistochemical method versus ligand binding assay. *Oncology* 1997; 54:220-5.
40. Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W, Liberski PP. A comparative study of epidermal growth factor receptor (EGFR) and MDM2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. *Pol J Pathol* 1998; 49:145-9.
41. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol* 1996; 6:217-23; editorial 23-4.
42. Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, Buchler M, Begler HG, Korc M. Coexpression of epidermal growth factor receptor and ligands in human pancreatic cancer is associated with enhanced tumor aggressiveness. *Anticancer Res* 1993; 13:565-9.
43. Umekita Y, Ohi Y, Sagara Y, Yoshida H. Co-expression of epidermal growth factor receptor and transforming growth factor- α predicts worse prognosis in breast-cancer patients. *Int J Cancer* 2000; 89:484-7.
44. Tsutsui S, Ohno S, Murakami S, Hachitanda Y, Oda S. Prognostic value of epidermal growth factor receptor (EGFR) and its relationship to the estrogen receptor status in 1029 patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 71:67-75.
45. Maurizi M, Almadori G, Cadoni G, et al. Cathepsin D concentration in primary laryngeal cancer: correlation with clinico-pathological parameters, EGFR status and prognosis. *Int J Cancer* 1996;69:105-9.
46. Volm M, Rittgen W, Drings P. Prognostic value of ERBB-1, VEGF, cyclin A, FOS, JUN and MYC in patients with squamous cell lung carcinomas. *Br J Cancer* 1998; 77:663-9.
47. Ohsaki Y, Tanno S, Fujita Y, et al. Epidermal growth factor receptor expression correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer patients with p53 overexpression. *Oncol Rep* 2000; 7:603-7.
48. Hemming AW, Davis NL, Klufftinger A, et al. Prognostic markers of colorectal cancer: an evaluation of DNA content, epidermal growth factor receptor, and Ki-67. *J Surg Oncol* 1992;51:147-52.
49. Pavelic K, Banjac Z, Pavelic J, Spaventi S. Evidence for a role of EGF receptor in the progression of human lung carcinoma. *Anticancer Res* 1993; 13:1133-7.
50. Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Rahbar MH. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a prognostic marker: an immunohistochemical study on 315 consecutive breast carcinoma patients. *J Pak Med Assoc* 2002; 52:104-10.



51. Leung TW, Cheung AN, Cheng DK, Wong LC, Ngan HY. Expressions of c-erbB-2, epidermal growth factor receptor and pan-ras proto-oncogenes in adenocarcinoma of the cervix: correlation with clinical prognosis. *Oncol Rep* 2001; 8:1159 - 64.
52. Hollstein MC, Smits AM, Galiana C, et al. Amplification of epidermal growth factor receptor gene but no evidence of ras mutations in primary human esophageal cancers. *Cancer Res* 1988;48:5119-23.
53. Iihara K, Shiozaki H, Tahara H, et al. Prognostic significance of transforming growth factor-alpha in human esophageal carcinoma. Implication for the autocrine proliferation. *Cancer* 1993;71:2902-9.
54. Chow NH, Chan SH, Tzai TS, Ho CL, Liu HS. Expression profiles of ErbB family receptors and prognosis in primary transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1957-62.
55. Biesterfeld S, Schuh S, Muys L, Rath W, Mittermayer C, Shroder W. Absence of epidermal growth factor expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix is an indicator of limited tumor disease. *Oncol Rep* 1999; 6:205-9.
56. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression? *Oncologist* 2002; 7:31-9.
57. Moasser MM, Basso A, Averbuch SD, Rosen N. The tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER2-driven signaling and suppresses the growth of HER2-overexpressing tumor cells. *Cancer Res* 2001; 61:7184-8.
58. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *EndocrRelat Cancer* 2001; 8:11-31.
59. Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M, Poulsen HS. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol* 1997; 8:1197-206.
60. Grandis JR, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:824-32.
61. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23:1803-10.
62. Gorgoulis VG, Barbatis C, Poulas I, Karameris AM. Molecular and immunohistochemical evaluation of epidermal growth factor receptor and c-erb-B-2 gene product in transitional cell carcinomas of the urinary bladder: a study in Greek patients. *Mod Pathol* 1995;8:758-64.
63. Reissmann PT, Koga H, Figlin RA, Holmes EC, Slamon DJ. Amplification and overexpression of the cyclin D1 and epidermal growth factor receptor genes in non-small-cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125:61-70.
64. Tos AP, Ellis I. Assessing epidermal growth factor receptor expression in tumours: What is the value of current test methods? *Eur J Cancer* 2005; 41:1383-92.
65. Meropol NJ. Epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: it's time to get back on target. *J Clin Oncol* 2005; 23:1791-3.
66. Maurizi M, Almadori G, Ferrandina G, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74:1253 -7.
67. Veale D, Kerr N, Gibson GJ, Kelly PJ, Harris AL. The relationship of quantitative epidermal growth factor receptor expression in non-small cell lung cancer to long term survival. *Br J Cancer* 1993; 68:162-5.

68. Baekelandt M, Kristensen GB, Trope CG, Nesland JM, Holm R. Epidermal growth factor receptor expression has no independent prognostic significance in advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 1999; 19:4469-74.
69. Uegaki K, Nio Y, Inoue Y, et al. Clinicopathological significance of epidermal growth factor and its receptor in human pancreatic cancer. *Anticancer Res* 1997; 17:3841-7.
70. Pippas AW, Lenz H-J, Mayer RJ, et al. Analysis of EGFR status in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab monotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3595. Updated information presented at ASCO.
71. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001; 37 Suppl 4:S9 -15.
72. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001; 92:1331 - 46.
73. Folprecht G, Lutz M, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-FU/FA(A10) is active and safe in the first-line treatment of epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC). 7th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain 2005:P-053. Updated information presented at the meeting.
74. Klijn JG, Berns PM, Schmitz PI, Foekens JA. The clinical significance of epidermal growth factor receptor (EGF-R) in human breast cancer: a review on 5232 patients. *Endocr Rev* 1992; 13:3-17.
75. Beckmann MW, Niederacher D, Massenkeil G, et al. Expression analyses of epidermal growth factor receptor and HER-2/neu: no advantage of prediction of recurrence or survival in breast cancer patients. *Oncology* 1996; 53:441-7.
76. Chow NH, Liu HS, Lee EI, et al. Significance of urinary epidermal growth factor and its receptor expression in human bladder cancer. *Anticancer Res* 1997; 17:1293-6.
77. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2958-70.
78. www.fda.gov/cder/drug/infopage/erbitux.
79. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975; 256:495-7.
80. Sato JD, Kawamoto T, Le AD, Mendelsohn J, Polikoff J, Sato GH. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983; 1:511-29.
81. Masui H, Kawamoto T, Sato JD, Wolf B, Sato G, Mendelsohn J. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1984; 44:1002-7.
82. Fan Z, Masui H, Altas I, Mendelsohn J. Blockade of epidermal growth factor receptor function by bivalent and monovalent fragments of 225 anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1993; 53:4322-8.
83. Divgi CR, Welt S, Kris M, et al. Phase I and imaging trial of indium III-labeled anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 in patients with squamous cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:97-104.
84. Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, Rockwell P, Mendelsohn J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res* 1995; 1:1311-8.
85. Merck. Data on file. Pre-clinical study report: AB01-03 2003.



86. Prewett M, Rockwell P, Rockwell RF, et al. The biologic effects of C225, a chimeric monoclonal antibody to the EGFR, on human prostate carcinoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996; 19:419-27.
87. Hadari YR, Doody JF, Wang YF, et al. The IgG1 monoclonal antibody cetuximab induces degradation of the epidermal growth factor receptor. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2004:Abstract 234*.
88. Naramura M, Gillies SD, Mendelsohn J, Reisfeld RA, Mueller BM. Therapeutic potential of chimeric and murine anti-(epidermal growth factor receptor) antibodies in a metastasis model for human melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 1993; 37:343-9.
89. Buettner R, Mora LB, Jove R. Activated STAT signaling in human tumors provides novel molecular targets for therapeutic intervention. *Clin Cancer Res* 2002; 8:945-54.
90. Wu X, Rubin M, Fan Z, et al. Involvement of p27KIP1 in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Oncogene* 1996; 12:1397-403.
91. Peng D, Fan Z, Lu Y, DeBlasio T, Scher H, Mendelsohn J. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 up-regulates p27KIP1 and induces G1 arrest in prostatic cancer cell line DU145. *Cancer Res* 1996; 56:3666-9.
92. Ferreira CG, Epping M, Kruyt FA, Giaccone G. Apoptosis: target of cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2024-34.
93. Tamm I, Schriever F, Dorken B. Apoptosis: implications of basic research for clinical oncology. *Lancet Oncol* 2001; 2:33-42.
94. Mandal M, Adam L, Mendelsohn J, Kumar R. Nuclear targeting of Bax during apoptosis in human colorectal cancer cells. *Oncogene* 1998; 17:999-1007.
95. Liu B, Fang M, Schmidt M, Lu Y, Mendelsohn J, Fan Z. Induction of apoptosis and activation of the caspase cascade by anti-EGF receptor monoclonal antibodies in DiFi human colon cancer cells do not involve the c-jun N-terminal kinase activity. *Br J Cancer* 2000; 82:1991-9.
96. Bandyopadhyay D, Mandal M, Adam L, Mendelsohn J, Kumar R. Physical interaction between epidermal growth factor receptor and DNA-dependent protein kinase in mammalian cells. *J Biol Chem* 1998; 273:1568-73.
97. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res* 2000; 6:2166-74.
98. Bruns CJ, Harbison MT, Davis DW, et al. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 plus gemcitabine results in regression of human pancreatic carcinoma growing orthotopically in nude mice by antiangiogenic mechanisms. *Clin Cancer Res* 2000; 6:1936-48.
99. Inoue K, Slaton JW, Perrotte P, et al. Paclitaxel enhances the effects of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody ImClone C225 in mice with metastatic human bladder transitional cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4874-84.
100. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5:257-65.
101. Kang X, Patel D, Shi J, Hicklin D. Anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab binds the EGFR variant III receptor and internalizes phosphorylated receptor on the cell surface. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 7):Abstract 498.
102. Masui H, Moroyama T, Mendelsohn J. Mechanism of antitumor activity in mice for anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies with different isotypes. *Cancer Res* 1986; 46:5592-8.
103. Karashima T, Sweeney P, Slaton JW, et al. Inhibition of angiogenesis by the anti-epidermal growth factor receptor antibody ImClone C225 in androgen-independent prostate cancer growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1253-64.

104. Huang SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59:1935-40.
105. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res* 1999; 5:909-16.
106. Fan Z, Baselga J, Masui H, Mendelsohn J. Antitumor effect of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies plus cis-diamminedichloroplatinum on well established A431 cell xenografts. *Cancer Res* 1993; 53:4637-42.
107. Prewett M, Rockwell P, Rose C, Zuklys K, Goldstein NI. Altered cell cycle distribution and cyclin-CDK protein expression in A431 epidermoid carcinoma cells treated with doxorubicin and a chimeric monoclonal antibody to the epidermal growth factor receptor. *Mol Cell Different* 1996; 4:167-86.
108. Saleh MN, Raisch KP, Stackhouse MA, et al. Combined modality therapy of A431 human epidermoid cancer using anti-EGFr antibody C225 and radiation. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14:451-63.
109. Bonner JA, Raisch KP, Trummell HQ, et al. Enhanced apoptosis with combination C225/radiation treatment serves as the impetus for clinical investigation in head and neck cancers. *J Clin Oncol* 2000; 18:475-535.
110. Ye D, Mendelsohn J, Fan Z. Augmentation of a humanized anti-HER2 mAb 4D5 induced growth inhibition by a human-mouse chimeric anti-EGF receptor mAb C225. *Oncogene* 1999; 18:731-8.
111. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Cooperative inhibition of renal cancer growth by anti-epidermal growth factor receptor antibody and protein kinase A antisense oligonucleotide. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1087-94.
112. Matar P, Rojo F, Cassia R, et al. Combined epidermal growth factor receptor targeting with the tyrosine kinase inhibitor gefitinib (ZD1839) and the monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225): superiority over single-agent receptor targeting. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6487-501.
113. Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:246-54.
114. Akimoto T, Hunter NR, Buchmiller L, Mason K, Ang KK, Milas L. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999; 5:2884-90.
115. Bianco C, Bianco R, Tortora G, et al. Antitumor activity of combined treatment of human cancer cells with ionizing radiation and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225 plus type I protein kinase A antisense oligonucleotide. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4343-50.
116. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, Ellis LM, Waksal HW, Hicklin DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res* 2002; 8:994-1003.
117. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000; 6:3739-47.
118. Prewett M, Rothman M, Waksal H, Feldman M, Bander NH, Hicklin DJ. Mouse-human chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits the growth of human renal cell carcinoma xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2957-66.



119. Patel D, Kang X, Prewett M, Hooper A, Bassi R, Hicklin DJ. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab inhibits EGFR/HER-2 heterodimerization and activation. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44:Abstract 752.
120. Baselga J, Norton L, Masui H, et al. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1327-33.
121. Prewett M, Rockwell P, Rose C, Goldstein NI. Anti-tumor and cell cycle responses in KB cells treated with a chimeric anti-EGFR monoclonal antibody in combination with cisplatin. *Int J Oncol* 1996; 9:217-24.
122. Overholser JP, Prewett MC, Hooper AT, Waksal HW, Hicklin DJ. Epidermal growth factor receptor blockade by antibody IMC-C225 inhibits growth of a human pancreatic carcinoma xenograft in nude mice. *Cancer* 2000; 89:74-82.
123. Buchsbaum DJ, Bonner JA, Grizzle WE, et al. Treatment of pancreatic cancer xenografts with Erbitux (IMC-C225) anti-EGFR antibody, gemcitabine and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:1180-93.
124. Milas L, Mason K, Hunter N, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000; 6:701-8.
125. Prewett M, Hooper A, Bassi R, Ellis LM, Waksal H, Hicklin DJ. Growth inhibition of human colorectal carcinoma xenografts by anti-EGF receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with 5-fluorouracil or irinotecan. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 42: Abstract 1543.
126. Prewett M, Hooper A, Bassi R, Anderson D, Waksal HW, Hicklin DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with irinotecan (CPT-11), 5-FU, and leucovorin against human colorectal carcinoma xenografts. *Eur J Cancer* 2002; 38(Suppl 7):Abstract 501.
127. Merck. Data on file, GERBPK001. Merck KGaA.
128. Delbaldo C, Pierga JY, Dieras V, et al. Evaluation of the pharmacokinetic (PK) interaction between cetuximab and irinotecan in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced solid tumors. Results of a phase I study. *Eur J Cancer Suppl* 2003; 1 (5):Abstract 552.
129. Humblet Y, Peeters M, Bleiberg H, et al. An open-label, phase I study of cetuximab to assess the safety, efficacy and pharmacokinetics (PK) of different cetuximab regimens in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3632.
130. Fox FE, Mauro D, Bai S, et al. A population pharmacokinetic (PPK) analysis of the anti-EGFR specific IgG1 monoclonal antibody cetuximab. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2004:Abstract 290.
131. Yasui H, Shirao K, Yamamoto N, et al. A phase I study of the chimeric monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab as a single agent in subjects from Japan with advanced solid tumors: safety, pharmacokinetics (PK). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3209.
132. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:Abstract 7 and data on file Merck KGaA.
133. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFr). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:Abstract 536. Virtual presentation: www.asco.org.

134. Rougier P, Raoul J-L, Van Laethem J-L, et al. Cetuximab+FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *J Clin Oncol* 2004, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition); 22:Abstract 3513. Updated information presented at ASCO.
135. Folprecht G, Lutz M, Seufferlein T, et al. Cetuximab and irinotecan/5-FU/FA (AIO) as first line treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) - final results and pharmacokinetic data of a phase I/IIa study. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3640.
136. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Van Cutsem E, et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLF0X-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3535. Updated information presented at ASCO.
137. Seufferlein T, Dittrich C, Riemann JF, et al. A phase I/II study of cetuximab with 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) plus weekly oxaliplatin (L-OHP) (FUFOX) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR). Preliminary results. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3644.
138. Burtness BA, Li Y, Flood W, Mattar BI, Forastiere A. Phase III randomized trial of cisplatin + placebo versus cisplatin + C225, a monoclonal antibody directed to the epidermal growth factor-receptor: An Eastern Cooperative Oncology Group trial. *Clin Cancer Res* 2003; 9 Suppl:Abstract 77 and updated information presented at NCI-ACR.
139. Humblet Y, Vega-Villegas E, Mesia R, et al. Phase I study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil (5-FU) in patients (pts) with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2004; 22(14S):Abstract 5513. Updated information presented at ASCO.
140. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase II, multicenter study. *J Clin Oncol* 2005; 23:In press.
141. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23:In press.
142. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:3568-76.
143. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3234-43.
144. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S):Abstract 5507.
145. Su YB, Kraus DH, Zelefsky MJ, et al. Concurrent cetuximab, cisplatin and radiotherapy (RT) for loco-regionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): updated results of a novel combined modality paradigm. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 5529. Updated information presented at ASCO.
146. Robert F, Blumenschein G, Dicke K, Tseng J, Saleh MN, Needle M. Phase Ib/IIa study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody, cetuximab, in combination with gemcitabine/carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract 2587. Updated information presented at ASCO.



147. Kelly K, Hanna N, Rosenberg A, Bunn PA, Needle MN. A multi-centered phase I/II study of cetuximab in combination with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract 2592. Virtual presentation: www.asco.org.
148. Rosell R, Daniel C, Ramlau R, et al. Randomized phase II study of cetuximab in combination with cisplatin (C) and vinorelbine (V) vs. CV alone in the first-line treatment of patients (pts) with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2004; 22(14S):Abstract 7012. Virtual presentation: www.asco.org.
149. Kim ES, Mauer AM, Tran HT, et al. A phase II study of cetuximab, an epidermal growth factor receptor (EGFR) blocking antibody, in combination with docetaxel in chemotherapy refractory/resistant patients with advanced non-small cell lung cancer: Final report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract 2581. Updated information presented at ASCO.
150. Lilenbaum R, Bonomi P, Ansari R, et al. A phase II trial of cetuximab as therapy for recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): final results. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 7036. Updated information presented at ASCO.
151. Xiong HQ, Rosenberg A, LoBuglio A, et al. Cetuximab, a monoclonal antibody targeting the epidermal growth factor receptor, in combination with gemcitabine for advanced pancreatic cancer: a multicenter phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2610-6.
152. Mochlinski K, Cunningham D, Sharma B, Uzzell M. Metastatic pancreatic adenocarcinoma in complete remission after three and a half years of combination therapy with cetuximab. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 4278.
153. Aghajanian C, Sabbatini P, Derosa F, et al. A phase II study of cetuximab/paclitaxel/carboplatin for the initial treatment of advanced stage ovarian, primary peritoneal and fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 5047. Updated information presented at ASCO.
154. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
155. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-14.
156. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-7.
157. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLF0X6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-37.
158. Kohne CH, Van Cutsem E, Wils JA, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23:In press.
159. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-47.
160. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-47.
161. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352:1413-18.

162. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352:1407-12.
163. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil - leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:2059 - 69.
164. Lenz H-J, Mayer RJ, Gold PJ, et al. Activity of Erbitux (cetuximab) in patients with colorectal cancer refractory to a fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2005:Abstract 225*. Virtual presentation: www.asco.org.
165. Lenz H-J, Mayer RJ, Mirtsching B, et al. Consistent reponse to treatment with cetuximab monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3536. Updated information presented at ASCO.
166. Mirtsching B, Cichon J, Beasley S, Teel C, Jackson C, Headlee C. Cetuximab in refractory metastatic colorectal cancer: analysis of efficacy and response by patient and disease variables. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3671.
167. Grothe W, Arnold D, Peinert S, et al. Cetuximab with oxaliplatin and capecitabine (CAPOX) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3669.
168. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (MCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract 1012. Virtual presentation: www.asco.org.
169. Seitz JF, Dahan L, Richard K. Impact of cetuximab-irinotecan salvage combination on overall survival (OS) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3737.
170. Saltz L, Lenz H-J, Hochster H, et al. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan refractory colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3508. Virtual presentation: www.asco.org.
171. Sobrero A, Scheithauer W, Maurel J, et al. Cetuximab plus irinotecan for metastatic colorectal cancer (mCRC): safety analysis of the first 400 patients in a randomized phase III trial (EPIC). *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3580.
172. Polikoff J, Mitchell EP, Badarinarath S, et al. Erbitux (cetuximab) plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE); preliminary efficacy analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3574. Updated information presented at ASCO.
173. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005:In press.
174. Vallbohmer D, Zhang W, Gordon M, et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J Clin Oncol* 2005; 23:3536 - 44.
175. Zhang W, Vallbohmer D, Yang DJ, et al. Genomic profile associated with clinical outcome of EGFR-expressing metastatic colorectal cancer patients treated with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor cetuximab. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3557.
176. Garrett, C, Takimoto C, Wojtowicz M, et al. Identification of a molecular signature of radiographic response to cetuximab in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3626. Updated information presented at ASCO.



177. Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol* 2005; In press.
178. Pivot X, Magne N, Guardiola E, et al. Prognostic impact of the epidermal growth factor receptor levels for patients with larynx and hypopharynx cancer. *Oral Oncol* 2005; 41:320-7.
179. Grandis JR, Tweardy DJ. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res* 1993; 53:3579-84.
180. Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22(14S):Abstract 5502. Virtual presentation: www.asco.org.
181. Vermorken JB, Bourhis J, Trigo J, et al. Cetuximab (Erbix) in recurrent/metastatic (R Et M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) refractory to first-line platinum-based therapies. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 5505. Virtual presentation: www.asco.org.
182. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer* 2004; 11:689 -708.
183. Bonner J, Harari P, Giralt J, et al. Improved preservation of larynx with the addition of cetuximab to radiation for cancers of the larynx and hypopharynx. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 5533. Updated information presented at ASCO.
184. Harari P, Durland W, Chinnaiyan P, Hartig G. Impact of the EGFR inhibitor C225 on wound healing in advanced head Et neck cancer patients undergoing neck dissection. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract 881.
185. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams ft Wilkins, 2001:3235.
186. Ma BB, Poon TC, To KF, et al. Prognostic significance of tumor angiogenesis, Ki 67, p53 oncoprotein, epidermal growth factor receptor and HER2 receptor protein expression in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma-a prospective study. *Head Neck* 2003; 25:864-72.
187. Travis WD, Colby TV, Corrin B. *World Health Organization Classification of Lung and Pleural Tumors*. Berlin: Springer-Verlag, 1999.
188. Manegold C. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: standards. *Lung Cancer* 2001; 34 Suppl 2:S165-70.
189. Carney DN. Lung cancer-time to move on from chemotherapy. *N Engl J Med* 2002; 346:126-8.
190. Werner-Wasik M, Swann S, Curran W, et al. A phase II study of cetuximab (C225) in combination with chemoradiation (CRT) in patients (pts) with stage IIIa/b non-small cell lung cancer (NSCLC): an interim overall toxicity report of the RTOG 0324 trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 7135. Updated information available at ASCO.
191. Haller DG. New perspectives in the management of pancreas cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:3-10.
192. Burns HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2403-13.
193. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, Kugler JW, Haller DG, Benson AB, 3rd. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients

- with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20:3270-5.
194. Gustafson NF, Saltz L, Cunningham D, Lenz H, Humphrey R, Adegbile IA. Safety profile of cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer. ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium 2004:Abstract 237. Virtual presentation: www.asco.org.
 195. Needle MN. Safety experience with IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *Semin Oncol* 2002; 29:55-60.
 196. Merck. Erbitux summary of product characteristics.
 197. Spitzer G, Zackon I, Stella PJ, Zehngebot L, Henderson CA. Anti-epidermal growth factor (EGFR) antibody, cetuximab in patients with stage IV colorectal carcinoma who failed all standard therapy: final report of an access protocol. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3646.
 198. Herrero A, Alonso V, Lao J, et al. Cetuximab and irinotecan in patients with EGFR+ colorectal cancer refractory to oxaliplatin and irinotecan: a single institution experience. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3726.
 199. Scott J, Dakhil S, Cosgriff T, Pink C, Butler B, Boccia RV. Cetuximab + FOLFOX 6 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(16S):Abstract 3705.
 200. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:807-14.
 201. Cohen RB, Falcey JW, Paulter VJ, Fetzter KM, Waksal HW. Safety profile of the monoclonal antibody (MoAb) IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) used in the treatment of EGFR-positive tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:Abstract 1862.
 202. Segaert S, Taberero J, Chosidow O, et al. The management of skin reactions in cancer patients receiving epidermal growth factor receptor targeted therapies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 8:599-606.
 203. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005; 16:425-33.
 204. Saltz L, Kies M, Abbruzzese JL, Azarnia N, Needle M. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:Abstract 817.
 205. Van Cutsem E, Mayer RJ, Gold P, et al. Correlation of acne rash and tumor response with cetuximab monotherapy in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. EORTC-NCI-AACR Symposium 2004:Abstract 279.



Блокируя рост опухоли, продлевает жизнь

- Первое моноклональное антитело IgG1, блокирующее рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR)*⁽¹⁾
- Значительно повышает эффективность современных стандартных схем всех линий терапии метастатического колоректального рака⁽²⁻⁴⁾
- Новый стандарт лечения рецидивирующего и/или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи⁽⁵⁻⁷⁾

*EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor (рецептор эпидермального фактора роста)



Эрбитукс (цетуксимаб) сокращенная информация о назначении: ПРИМЕЧАНИЕ: перед назначением ЭРБИТУКСА, пожалуйста, ознакомьтесь с полной информацией о назначении. **Форма выпуска:** ЭРБИТУКС раствор для инфузии 2 мг/мл. Каждый стеклянный флакон содержит 50 мл. Наполнители: дигидроген фосфат натрия, двуназриевый фосфат, хлорид натрия, вода для инъекций. **Показания:** Метастатический колоректальный рак у комбинации со стандартной химиотерапией как 1 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 (ПКРГШ) в комбинации с радиационной терапией как 1 линия терапии; пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе платины, а также как монотерапия в случае неэффективности использования предыдущих схем химиотерапии. **Доза и назначение:** Назначайте ЭРБИТУКС один раз в неделю. Инфузию самой первой дозы 400 мг/м² выполняют на протяжении 120 мин; инфузии последующих доз 250 мг/м² выполняют на протяжении 60 мин. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин. За назначением препарата должен наблюдать врач, имеющий опыт в проведении антиопластической терапии. Проводите внимательный мониторинг пациента на протяжении инфузии и, по крайней мере, на протяжении 1 часа после нее. Нужно обеспечить наличие реанимационного оборудования. Перед выполнением первой инфузии пациенты должны получить премедикацию антигистаминным препаратом и кортикостероидом; премедикация рекомендуется также для всех последующих инфузий. ЭРБИТУКС 2 мг/мл: Назначайте внутривенно посредством инфузионной помпы или обычной капельницы. Назначайте ЭРБИТУКС первым препаратом и не вводите химиотерапевтические препараты ранее, чем через 1 час после завершения инфузии ЭРБИТУКСА. Лечение ЭРБИТУКСОМ должно продолжаться, пока имеется прогрессирование основного онкологического заболевания. ПКРГШ: Начните терапию ЭРБИТУКСОМ за одну неделю до радиационной терапии и продолжайте до завершения периода радиационной терапии. **Специальные популяции:** У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется (у пациентов в возрасте свыше 75 лет опыт применения ограничен). Безопасность и эффективность у детей не установлены. В исследованиях оценивались лишь пациенты с адекватной функцией почек, печени и гематологическими параметрами. **Противопоказания:** Известны реакции выраженной гиперчувствительности (3 или 4 степени) к ЭРБИТУКСУ. Также нужно принимать во внимание противопоказания к совместно используемым химиотерапевтическим препаратам или радиационной терапии. **Специальные предостережения:** **Реакции, связанные с инфузией:** Были сообщения о тяжелых реакциях, связанных с инфузией ЭРБИТУКСА. Обычно они возникают на протяжении первой инфузии или в период до одного часа после завершения инфузии, но могут возникать также через несколько часов после инфузии или при последующих инфузиях. Возникновение тяжелой реакции, связанной с инфузией, требует немедленной и перманентной отмены ЭРБИТУКСА и может также требовать безотлагательного лечения. Если возникнет легкая или средней тяжести реакция, связанная с инфузией, снизьте скорость инфузии и используйте более низкие скорости инфузии при всех последующих инфузиях. Проводите тщательный мониторинг пациентов с тяжелым исходным состоянием и имеющимся в анамнезе сердечно-легочными заболеваниями. **Кожные реакции:** Прервите лечение, если у пациента возникает тяжелая кожная реакция (≥3 степени по NCI-CTC). Возобновляйте лечение лишь в том случае, если реакция ослабевает до 2 степени. При втором или третьем возникновении тяжелых кожных реакций возобновляйте лечение при более низкой дозе (200 мг/м² после второго возникновения, 150 мг/м² после третьего возникновения), но лишь в том случае если реакция ослабевает до 2 степени. Четвертое возникновение тяжелой кожной реакции или неспособность ее ослабить до 2 степени во время прерывания лечения требуют перманентного прекращения лечения ЭРБИТУКСОМ. **Респираторные осложнения:** Были сообщения об индивидуальных случаях интерстициальных заболеваний легких, но причинная их связь с ЭРБИТУКСОМ не известна. Если установлен диагноз интерстициального заболевания легких, лечение ЭРБИТУКСОМ нужно прекратить и назначить соответствующее лечение пациенту. **Электролитные расстройства:** Наблюдались случаи тяжелой гипонатриемии. После прекращения лечения ЭРБИТУКСОМ гипонатриемия обратима. Может развиться гипокалиемия как следствие диареи. До лечения ЭРБИТУКСОМ, а также периодически на протяжении лечения рекомендуется определять уровни электролитов сыворотки. При необходимости рекомендуются пополнять электролиты. **Беременность и лактация:** Используйте при беременности или у женщин, не применяющих адекватную контрацепцию лишь в том случае, если потенциальная польза от лечения оправдывает потенциальный риск для плода. Кормление грудью во время лечения ЭРБИТУКСОМ и на протяжении 2 месяцев после последней дозы не рекомендуется. **Нежелательные эффекты:** Очень распространенные (≥1/10): кожные реакции (в основном акнеподобная сыпь и/или зуд, сухая кожа, десквамация, гипертрихоз или изменения ногтей, единичные случаи некроза кожи), гипонатриемия, легкие или средней тяжести реакции, связанные с инфузией (такие как лихорадка, ознобы, головокружение или одышка), легкий или умеренный мукозит, который может приводить к носовым кровотечениям, повышению уровней печеночных ферментов. **Распространенные:** (≥1/100, <1/10): головная боль, конъюнктивит, диарея, тошнота, рвота, утомляемость, анорексия, которая может приводить к потере веса; тяжелые связанные с инфузией реакции, в редких случаях с фатальным исходом, некоторые могут быть по своей природе анафилактическими/анафилактическими (включая бронхоспазм, уртикарию, гипотензию, потерю сознания или шок); в редких случаях стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. **Нечастые** (≥1/1000, <1/100): блефарит, кератит, тромбоз глубоких вен, тромбоз/эмболия легочной артерии. **Частота не известна:** суперинфекция кожных повреждений (такими как целлюлит, рожа, синдром стафилококкового ожога кожи или сепсис). В комбинации с локальной радиационной терапией области головы и шеи дополнительные нежелательные эффекты были типичны для радиационной терапии (такие как мукозит, радиационный дерматит, дисфагия или лейкопения, преимущественно в виде лимфоцитопении). Сообщаемая частота тяжелого острого радиационного дерматита, мукозита, поздних событий, связанных с радиационной терапией, была несколько выше в случае комбинации с цетуксимабом. **Взаимодействие:** При комбинировании с инфузионным 5-фторурацилом повышается частота ишемии миокарда, включая инфаркт миокарда и застойную сердечную недостаточность, а также частота синдрома кисть-стопа.

Производитель:
Мерк КГаА, 64293 Дармштадт, Франкфуртерштрассе 250, Германия

Представительство в Украине ФАРМОНИКС ЛИМИТЕД
01054 Киев, ул. Турганевская, 15
Тел.: +38 044 492 76 16, Факс +38 044 492 76 17
Регистрационное свидетельство МОЗ Украины №UA/5392/01/01 от 16.11.2006 №758