

Перспективы применения препарата Эрбитукс для лечения пациентов колоректальным раком и раком головы и шеи

Результаты
Ежегодной конференции
Американского общества
клинических онкологов
(АОКО) 2007 г.,
Чикаго (США)

На конференции Американского общества клинических онкологов (АОКО) в Чикаго (США) представлены обнадеживающие новые данные по противоопухолевому препарату целенаправленного действия Эрбитукс (Erbitux®, цетуксимаб) компании «Мерк КГаА». Подтверждена эффективность и возможность применения препарата как для терапии первой линии, так и для последнего лечения метастатического колоректального рака и плоскоклеточной карциномы головы и шеи.

В Европе каждый год выявляется более чем 370000 случаев колоректального рака, что составляет 13% в структуре общей заболеваемости онкологической патологией, а летальность приблизительно составляет 200000 случаев в год (1). Более 25% пациентов к моменту установления диагноза находятся в III-IV стадии заболевания (2). Уровень пятилетней выживаемости этих пациентов составляет не более 5% (3).

К раку головы и шеи относят злокачественные опухоли, возникающие из эпителиальных клеток любой ткани или органа головы и шеи, за исключением глаз, головного мозга, ушей, щитовидной железы и пищевода. Преимущественной локализацией рака головы и шеи является полость рта (43%), глотка (33%) и гортань (24%) (1). В Европе ежегодная заболеваемость раком головы и шеи достигает 140000 случаев, а ежегодная летальность от этого заболевания – 65000 (2). В настоящее время медиана выживаемости пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием не превышает 6 месяцев (3).

Представленные на конференции результаты двух новых исследований подтверждают значение Эрбитукса как эффективного агента для терапии первой линии пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) в сочетании с двумя разными типами химиотерапии. В испытании CRYSTAL^a фазы III срав-

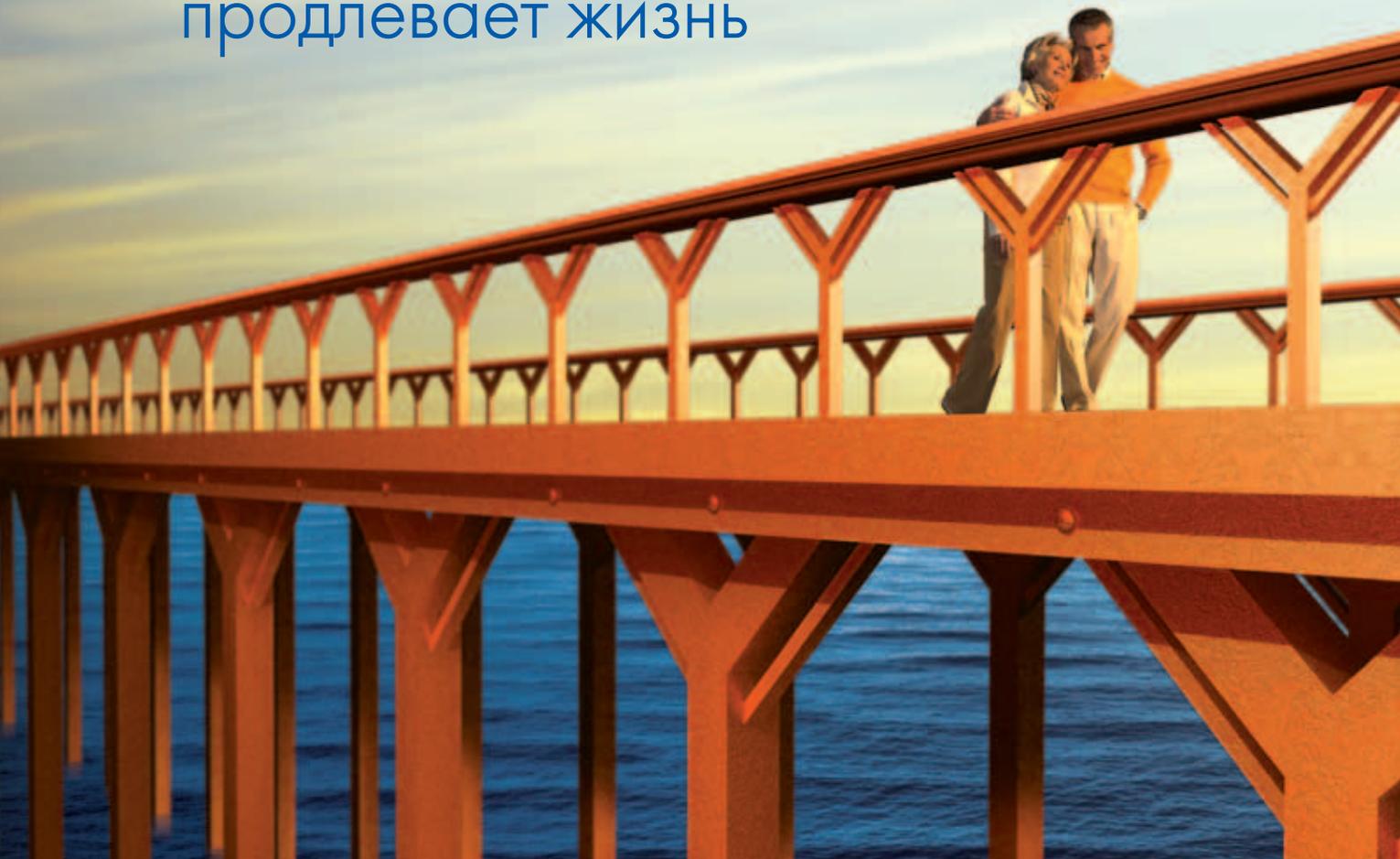
нивали эффективность комбинации препарата Эрбитукс с химиотерапевтической схемой FOLFIRI (на основе иринотекана) и только схемы FOLFIRI. У пациентов с мКРР, ранее не получавших лечения, была достигнута главная конечная точка, определяемая как статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания. В этом рандомизированном контролируемом международном испытании участвовало более 1000 пациентов. В группе пациентов, получавших Эрбитукс и схему FOLFIRI, срок беспрогрессивной выживаемости (БПВ) статистически значимо превосходил аналогичный показатель в группе FOLFIRI (8,9 месяцев и 8 месяцев соответственно; $p=0,0479$). Однако эти данные не отражают общих тенденций, которые заключаются в 15%-ном снижении риска роста и распространения метастатического колоректального рака. В исследовании также было достигнуто важное заключение, а именно значительное увеличение процентного соотношения положительных ответов на проводимое лечение (ответ определяли как уменьшение размеров опухоли на 50% или более): 47% в группе Эрбитукс/FOLFIRI и 39% в группе только FOLFIRI. Кроме того, при анализе по подгруппам самые лучшие показатели БПВ были получены для пациентов с метастазами только в печень (11,4 месяца в группе, получавшей Эрбитукс, и 9,2 месяцев в контрольной группе); в этой же подгруппе риск рецидивов и прогрессирования метастатического

По механизму действия Эрбитукс отличается от стандартных неселективных химиотерапевтических агентов, так как он специфически нацелен и связывает EGFR. Результатом связывания EGFR является подавление активации рецептора и последующих путей передачи сигналов, что уменьшает инвазию опухолевых клеток в здоровые ткани и распространение опухоли в организме. Также считается, что препарат угнетает способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения, вызванные воздействием химиотерапевтических агентов и облучения, и подавляет образование в опухоли новых кровеносных сосудов, что приводит к общему подавлению опухолевого роста.



ЭРБИТУКС®
ЦЕТУКСИМАБ

Блокируя рост опухоли,
продлевает жизнь



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

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

 **MERCK**
SERONO

колоректального рака снизился на 36%. В этой же подгруппе частота выполнения радикальных резекций печени при комбинированной терапии Эрбитуксом и FOLFIRI более чем вдвое превышала аналогичный показатель в контрольной группе (9,8% и 4,5% соответственно). Если рассматривать популяцию пациентов в целом, то в группе комбинированной терапии было выполнено в три раза больше радикальных резекций, чем в контрольной.

«Эти обнадеживающие результаты означают, что мы получили новый метод терапии первой линии для пациентов с метастатическим колоректальным раком, – сказал Эрик Ван Кутсем, профессор Университетской клиники Гастусберга (Бельгия) и ведущий автор исследования. – Это уникальные результаты, т.к. они указывают на возможность излечения пациентов, которым, благодаря применению этой комбинации, удалось провести радикальную резекцию».

Эти данные были подтверждены исследованием OPUS^b, в котором комбинацию Эрбитукса со схемой FOLFOX (на основе оксалиплатина) сравнивали со схемой FOLFOX по общей частоте ответов опухоли (уменьшение размеров на 50% или более). Частота ответов в группе Эрбитукса составляла 46% по сравнению с 36% в группе только оксалиплатина. Исследование показало регулируемый профиль безопасности Эрбитукса в комбинации с химиотерапией, совпадающий с имеющейся на сегодняшний день информацией.

В целом эти исследования по терапии первой линии показывают, что добавленный к современной

стандартной схеме химиотерапии Эрбитукс значительно увеличивает процент ответов и частоту выполнения радикальных резекций печени, что в свою очередь значительно повышает шансы пациентов с мКРР на излечение.

В исследовании EXTREME^c у пациентов с рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи (ПККГШ), которая, как известно, с трудом поддается лечению, при терапии первой линии препаратом Эрбитукс в сочетании с препаратом платины достигнута главная цель – увеличение общей выживаемости. Это рандомизированное контролируемое испытание фазы III было проведено в Европе более чем на 400 пациентах, которые получали Эрбитукс в комбинации с химиотерапией на основе цисплатина или карбоплатина или монотерапию препаратом платины. Исследование EXTREME совершило прорыв в лечении ПККГШ, так как впервые за 35 лет в рандомизированном испытании фазы III был продемонстрирован положительный эффект проводимой терапии на результаты выживаемости пациентов.

На конференции АОКО также были представлены новые данные по применению Эрбитукса у ранее леченых пациентов. В исследовании фазы III EPIC^d сравнивали комбинацию Эрбитукса с иринотеканом и монотерапию иринотеканом у пациентов с мКРР после неудачной химиотерапии первой линии оксалиплатином. В группе Эрбитукса, наряду с улучшением таких показателей, как выживаемость без прогрессирования заболевания и частота ответов, значительно улуч-

шились связанные с состоянием здоровья оценки качества жизни. Статистически значимые различия в пользу Эрбитукса были получены по 10 из 15 шкал оценки симптомов анкеты, применяемой для оценки качества жизни, в том числе по шкале оценки боли ($p < 0,0001$), тошноты ($p < 0,0001$) и общей оценки состояния здоровья ($p = 0,047$).

«Первая серия результатов испытания EPIC продемонстрировала значительное увеличение сроков безрецидивной выживаемости и степени уменьшения размеров опухоли при лечении препаратом Эрбитукс. Поэтому так обнадеживают данные, свидетельствующие о значительном клиническом преимуществе Эрбитукс как в субъективных, так и в объективных оценках, – говорит ведущий исследователь, профессор Альберто Соберо из Клиники Сан-Мартино (Италия). – Совершенно очевидно, что для пациентов с мКРР улучшение самочувствия на фоне достижения положительных результатов таргетной терапии имеет огромное значение».

Исследование LABEL^e, проведенное в Латинской Америке, демонстрирует терапевтический потенциал Эрбитукс на популяции пациентов с мКРР, до этого прошедших интенсивное лечение (24% пациентов было проведено три или более курсов лечения). В этом исследовании всем пациентам проводилась ХТ по схеме: Эрбитукс и иринотекан. Общая частота ответов достигла уровня 27%, медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составляла более 4 месяцев при медиане общей выживаемости 9,7 месяцев. Эти данные подтвердили эффективность Эрбитукса, показанную в ранее проведенных исследованиях.

«Представленные на сессии АОКО результаты испытаний вызывают у нас восхищение, – говорит доктор Вольфганг Вейн, старший исполнительный вице-президент компании «Мерк Сероно», онкологического подразделения компании «Мерк КГаА» (Дармштадт, Германия). – Мы считаем, что это важная веха в онкологии. Эрбитукс добавляет зна-

Добавленный к современной стандартной схеме химиотерапии Эрбитукс значительно увеличивает процент ответов и частоту выполнения радикальных резекций печени, что в свою очередь значительно повышает шансы пациентов с мКРР на излечение. В исследовании EXTREME^c у пациентов с рецидивирующей и/или метастатической плоскоклеточной карциномой головы и шеи (ПККГШ), которая, как известно, с трудом поддается лечению, при терапии первой линии препаратом Эрбитукс в сочетании с препаратом платины достигнута главная цель – увеличение общей выживаемости.

чимую эффективность всем линиям терапии мКРР. Увеличение частоты выполнения радикальных резекций свидетельствует о высоком потенциале нового препарата в плане излечения этих пациентов. Кроме того, полученные результаты подчеркивают, насколько сильно Эрбитукс продвинул вперед лечение рака головы и шеи, демонстрируя положительное действие Эрбитукс при всех линиях терапии. Впервые за 35 лет мы добились значительного увеличения выживаемости при терапии первой линии, добавив Эрбитукс к стандартной химиотерапевтической схеме на основе препарата платины».

Помимо испытаний по оценке эффективности, проведены исследования, оценивающие связанные с вливаниями препарата реакции и дозы. Данные исследования MABEL^f, также представленные на конференции АОКО, указывают на возможное влияние типа премедикации при проведении терапии Эрбитукс и иринотеканом у пациентов с мКРР на частоту возникновения реакций. Добавление кортикостероидов к антигистаминным препаратам может снижать частоту реакций, и, что важно, этот эффект достигается без снижения противоопухолевой эффективности терапии.

Наконец, есть данные, подтверждающие корреляцию между частотой кожных реакций при лечении

Эрбитуксом и клиническим ответом на лечение. В исследовании EVEREST^g изучали эффект постепенного увеличения дозы Эрбитукса у пациентов с мКРР, у которых при проведении стандартного курса Эрбитукса (3 недели по 250 мг/м²) кожные реакции отсутствовали или носили легкий характер. Увеличивая дозу Эрбитукса до 500 мг/м² в неделю, удавалось добиться уменьшения размеров опухоли у пациентов, не отвечавших ранее на лечение стандартной дозой.

О ПРЕПАРАТЕ ЭРБИТУКС

ЭРБИТУКС® – первый в своем классе препарат, представляющий собой высокоактивное моноклональное антитело IgG₁, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). По механизму действия Эрбитукс отличается от стандартных неселективных химиотерапевтических агентов, так как он специфически нацелен и связывает EGFR. Результатом связывания EGFR является подавление активации рецептора и последующих путей передачи сигналов, что уменьшает инвазию опухолевых клеток в здоровые ткани и распространение опухоли в организме. Также считается, что препарат угнетает

способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения, вызванные воздействием химиотерапевтических агентов и облучения, и

В Европе каждый год выявляется более чем 370000 случаев колоректального рака, что составляет 13% в структуре общей заболеваемости онкологической патологией, а летальность приблизительно составляет 200000 случаев в год. Более 25% пациентов к моменту установления диагноза находятся в III-IV стадии заболевания. Уровень пятилетней выживаемости этих пациентов составляет не более 5%.

подавляет образование в опухоли новых кровеносных сосудов, что приводит к общему подавлению опухолевого роста.

Наиболее частым побочным эффектом препарата Эрбитукс является угреподобная сыпь, причем есть данные, указывающие на корреляцию этого эффекта с хорошим ответом на лечение. При лечении препаратом Эрбитукс реакции гиперчувствительности могут возникнуть приблизительно у 5% пациентов, примерно в половине случаев реакции носят тяжелый характер.

Разрешение на маркетинг Эрбитукса уже получено в 66 странах. На сегодняшний день препарат утвержден для применения в комбинации с иринотеканом у пациентов с EGFR⁺ мКРР, у которых монотерапия иринотеканом оказалась неэффективной, в 65 странах мира.

Кроме того, Эрбитукс в комбинации с лучевой терапией утвержден для лечения местнораспространенной плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПККГШ) в 55 странах для монотерапии у пациентов с рецидивирующей и/или метастатической ПККГШ после неудачи химиотерапии. 

ПРИМЕЧАНИЕ:

(a) **CRYSTAL:** Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapy for metaStatic colorectal cancer (Комбинированная терапия первой линии метастатического колоректального рака цетуксимабом и иринотеканом);

(b) **OPUS:** OxaliPlatin and cetUximab in firSt-line treatment of mCRC (Оксалиплатин и цетуксимаб в терапии первой линии мКРР);

(c) **EXTREME:** Эрбитукс in first line Treatment of REcurrent or MEtastatic head & neck cancer (Применение Эрбитукса в терапии первой линии рецидивирующего или метастатического рака головы и шеи);

(d) **EPIC:** European Prospective Investigation of Cancer (Европейское проспективное исследование рака);

(e) **LABEL:** Latin American Эрбитукс prE-License study (Латиноамериканское исследование Эрбитукса перед выдачей лицензии);

(f) **MABEL:** Monoclonal Antibody Эрбитукс in a European Pre-License Study (Препарат моноклональных антител Эрбитукс в Европейском исследовании перед выдачей лицензии);

(g) **EVEREST:** Evaluation of Various Эрбитукс REgimens by means of Skin and Tumour biopsies (Оценка различных схем применения Эрбитукса путем исследования биоптатов кожи и опухоли).

Список литературы:

1. Parkin DM et al. CA Cancer J Clin 2005; 55: 72-108.
2. GLOBOCAN. <http://www-dep.iarc.fr/>
3. Argiris A et al. Cancer 2004; 101: 2222-2229.