



Краткий обзор клинической программы исследований по препарату Вектибикс (панитумумаб)

К.м.н. Н.Н. СЕМЕНОВ

В обзоре рассмотрена эффективность Вектибикса – моноклонального антитела против рецепторов эпидермального фактора роста у больных с метастатическим колоректальным раком. Особое внимание уделено эффективности препарата при самостоятельном применении у резистентных больных (в III линии лечения).

Освещены аспекты эффективности препарата в зависимости от ключевой мутации гена KRAS в опухолях. Также обсуждена эффективность Вектибикса в сочетании с химиотерапией в I и II линиях лечения. Оценены возможности лечения и профилактики основного побочного эффекта Вектибикса – кожной токсичности.

Освещены перспективные исследования Вектибикса при различных опухолях в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией и препаратами таргетной терапии.

Эффективность Вектибикса у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), у которых наблюдалось прогрессирование заболевания на фоне или после химиотерапии, оценивали в ран-

доминированном контролируемом исследовании (463 пациента) и в открытых однокрупных исследованиях (384 пациента). Безопасность Вектибикса у пациентов с мКРР, получивших не менее одной дозы препарата, оценива-

лась для 920 пациентов. Проведены исследования Вектибикса в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией у пациентов с другими солидными опухолями, а также в комбинации с химиотерапией у пациентов с мКРР.



Вектибикс в монотерапии мКРР

В 2006 г. M. Peeters и соавт. [1] впервые представили результаты исследования, в которое были включены 463 больных распространенным колоректальным раком с прогрессированием после режимов с оксалиплатином, иринотеканом и фторпиримидинами. В этом исследовании пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы Вектибикса 6 мг/кг 1 раз в 2 недели в сочетании с наилучшим поддерживающим лечением (best supportive care – BSC) или только одного наилучшего поддерживающего лечения (контрольная группа). Лечение проводили до прогрессии заболевания или до появления признаков непереносимой токсичности. В случае прогрессии заболевания пациенты из контрольной группы наилучшего поддерживающего лечения имели возможность перейти в дополнительное исследование и получать Вектибикс в дозе 6 мг/кг 1 раз в 2 недели (такой переход был у 75% больных после прогрессирования на лучшей поддерживающей терапии).

Взаимосвязь между наличием мутаций гена KRAS и результатами лечения была оценена в ретроспективном исследовании по архивным парафинированным образцам опухолевой ткани. Из 427 (92%) пациентов, у которых проводилась оценка гена KRAS, у 184 были обнаружены мутации гена. По результатам анализа через 8 недель среди пациентов с KRAS дикого типа прогрессирование не было отмечено у 59,7% больных, получавших Вектибикс, и только у 21,0% в группе с наилучшим поддерживающим лечением (различия 38,7%; 95% ДИ 27,4–50,0). Различия в медиане времени без прогрессирования для пациентов с мутациями KRAS не было отмечено в исследуемых группах. К 8-й неделе прогрессирование не было отмечено у 21,4% больных в груп-

пе Вектибикса и у 28,0% в группе наилучшего поддерживающего лечения. Различий по общей выживаемости между группами также не было отмечено.

Среди больных с KRAS дикого типа объективный эффект составил 17% для группы Вектибикса и BSC с медианой времени продолжительности ответа 19,7 недель и 0% для группы наилучшего поддерживающего лечения.

У пациентов с мутациями KRAS ни в одной группе объективных противоопухолевых эффектов зафиксировано не было. Стабилизация заболевания у пациентов с KRAS дикого типа отмечена у 34% пациентов в группе, получавшей Вектибикс, и у 12% пациентов в группе наилучшего поддерживающего лечения.

Таким образом, контроль заболевания в группе больных с немутированным (диким) типом гена KRAS, получавших Вектибикс, составил 51%.

Отсутствие объективного эффекта у больных с мутантным геном KRAS, получавших Вектибикс и BSC, продемонстрировало 100% положительную прогностическую ценность в отношении отсутствия эффективности терапии Вектибиксом у этой группы больных. Эти результаты обуславливают необходимость генотипирования KRAS перед началом лечения.

На основании этого исследования Вектибикс был разрешен к применению сначала FDA в США у больных мКРР с диким типом гена KRAS, а в дальнейшем в Европе и в России.

Вектибикс в комбинации с химиотерапией в терапии мКРР

Позднее были представлены результаты применения Вектибикса в I и II линиях терапии в сочетании с иринотеканом и оксалиплатином.

I линия терапии мКРР

J.-Y. Douillard и соавт. в ноябре 2010 г. представили окончатель-

ные результаты исследования эффективности Вектибикса в сочетании с FOLFOX4 против терапии FOLFOX4 в I линии химиотерапии распространенного колоректального рака [2]. В исследование были включены 1183 пациента, у 93% которых проспективно было оценено наличие мутации гена KRAS. Мутация гена была обнаружена у 40% больных в обеих группах. Анализ эффективности был проведен в соответствии со статусом KRAS.

Отсутствие объективного эффекта у больных с мутантным геном KRAS, получавших Вектибикс и BSC, продемонстрировало 100% положительную прогностическую ценность в отношении отсутствия эффективности терапии Вектибиксом у этой группы больных.

У больных с отсутствием мутации добавление к лечению Вектибикса достоверно увеличивало время до прогрессирования (9,6 мес. против 8,0 мес.) и частоту объективного ответа (55% против 48%). Также была отмечена и тенденция к увеличению общей выживаемости (23,9 мес. против 19,7 мес., $p = 0,07$). У больных с мутированным геном KRAS различий в эффекте не отмечалось. Время до прогрессирования составило 7,3 мес. против 8,8 мес., общая выживаемость – 15,5 мес. против 19,3 мес.

C.H. Köhne и соавт. в 2010 г. представили результаты исследования эффективности Вектибикса в комбинации с режимом FOLFIRI у 152 больных распространенным колоректальным раком в I линии терапии [3]. Также, как и в предыдущем исследовании, эффективность зависела от статуса гена KRAS. При сравнении больных с наличием и отсутствием мутации было пока-



зано значительное превосходство комбинации химиотерапии и Вектибикса по всем критериям у больных без мутации. Время до прогрессирования составило 8,9 мес. против 7,2 мес., частота полной и частичной ремиссии составила 56,5% против 37,9%.

II линия терапии мКРР

M. Peeters и соавт. в 2010 г. представили результаты исследования Вектибикса в сочетании с режимом FOLFIRI против химиотерапии FOLFIRI [4]. В исследование были включены 1186 больных, у 55% которых был обнаружен дикий (немутированный)

Установленное в результате проведенных клинических исследований значение статуса гена KRAS привело к тому, что в настоящее время применение Вектибикса рекомендовано только у больных с отсутствием мутации этого гена.

Сравнительно небольшое исследование активности Вектибикса в сочетании с монотерапией иринотеканом было проведено A. Carrato и соавт. [5]. Оценивался режим введения каждые 3 недели, доза иринотекана составила 350 мг/м², доза Вектибикса – 9 мг/кг. В исследование были включены 85 больных с прогрессированием после оксалиплатин-содержащих режимов. Время до прогрессирования у 53 больных с нативным KRAS составило 5,5 мес., общий эффект 22,6%, контроль болезни (полная, частичная ремиссии, стабилизация) 62,3%.

Ответ на вопрос об эффективности Вектибикса после прогрессирования на цетуксимабе был рассмотрен в исследовании PANERB [6]. В исследование были включены 32 пациента с распространенным колоректальным раком с нативным KRAS и прогрессированием после иринотекан-содержащих режимов и цетуксимаба. На фоне монотерапии Вектибиксом общий эффект составил 21,9%, и у 9,4% больных была отмечена стабилизация болезни. Время до прогрессирования составило 3,6 мес.

Среди больных, имевших эффект на иринотекане/цетуксимабе, общий эффект составил 54,5% и стабилизация дополнительно у 18,2%. Среди первично-резистентных к цетуксимабу больных эффективность была на уровне 7,7%, и дополнительно 7,7% больных имели стабилизацию болезни.

Это одно из первых исследований по изучению перекрестной резистентности двух ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста, демонстрирующего по меньшей мере их неполную перекрестную резистентность.

L.S. Schwartzberg и соавт. [7] анонсировали исследование по сравнению эффективности I линии химиотерапии mFOLFOX6 в сочетании с Вектибиксом или бевацизумабом у 280 больных метастатическим колоректальным раком с нативным статусом KRAS.

Помимо колоректального рака активность ингибиторов EGFR установлена при плоскоклеточном раке в области головы и шеи. Исследование I фазы с использованием Вектибикса в сочетании с химиотерапией карбоплатином/паклитакселом и лучевой терапией проведено L.J. Wirth и соавт. [8]. 19 больных получили лечение фиксированными еженедельными введениями карбоплатина и Вектибикса. 3 пациента получали паклитаксел 15 мг/м² еженедельно, остальные 16 – паклитаксел 30 мг/м² и лучевую терапию. При оценке было установлено 95% клинических полных ремиссий, и при медиане наблюдения в течение 21 мес. у этих больных рецидива болезни не отмечено.

Помимо исследований при распространенном колоректальном раке и раке в области головы и шеи проводится оценка активности Вектибикса при раке желудка (исследование REAL-3) [9], холангиокарциноме [10] и раке яичников [11].

Также довольно активно исследуются комбинации Вектибикса с другими препаратами таргетной терапии. Несколько исследований проводятся по изучению комбинации Вектибикса, мотесаниба (AMG 706, пероральный ингибитор ангиогенеза) и химиотерапии: FOLFIRI, FOLFOX [12]; карбоплатин/паклитаксел [13]; цисплатин/гемцитабин [14].

Интересное исследование комбинации Вектибикса и AMG 102 (моноклонального антитела против фактора роста гепатоцитов) проводится С. Eng и соавт. [15]. В исследование включены 18 больных с распространенным колоректальным раком и диким

При оценке результатов в группе с профилактическим применением средств было отмечено двукратное уменьшение частоты кожных реакций II и более степени и значительное улучшение качества жизни на фоне лечения Вектибиксом.

тип гена KRAS. При оценке эффективности, проведенной раздельно в зависимости от наличия мутации гена, было показано значительное улучшение результатов лечения при добавлении Вектибикса у больных с отсутствием мутации гена KRAS. В этой категории больных время до прогрессирования достоверно увеличивалось с 3,9 мес. до 5,9 мес., частота достижения полной и частичной ремиссии – с 10% до 35%, в то время как общая выживаемость увеличивалась с 12,5 мес. до 14,5 мес. (p = 0,12). У больных с мутированным геном различий в эффективности в исследуемых группах также отмечено не было. Время до прогрессирования составило 5,0 мес. и 4,9 мес., а полная и частичная ремиссия была отмечена у 13% и 14% соответственно.



(немутированным) типом гена KRAS. Максимальная переносимая доза на 6 дозовых уровнях не достигнута, и для исследования выбран режим Вектибикс 6 мг/кг и AMG 102 10 мг/кг каждые 2 недели.

J. Sarantopoulos и соавт. [16] в исследовании IV фазы оценили побочные эффекты комбинации AMG 479 (моноклонального антитела против инсулиноподобного фактора роста) и Вектибикса 6 мг/кг каждые 2 недели или гемцитабина 1000 мг/м², в дни 1, 8, 15-й каждые 4 недели у 18 больных рефрактерными солидными опухолями. Дозой AMG выбрано 12 мг/кг каждые 2 недели. У одного больного раком толстой кишки и диким (немутированным) типом гена KRAS отмечена частичная ремиссия после прогрессирования на цетуксимабе.

Основным побочным эффектом Вектибикса является кожная токсичность, имеющая различные проявления.

M. Peeters и соавт. [17] обобщили побочные эффекты применения Вектибикса на основе проведенных ранее исследований, включавших 902 больных. Помимо проявлений кожной токсичности у больных отмечались

тошнота/рвота, диарея и лабораторный феномен, выражавшийся в гипомагнемии. Данные представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, кожная токсичность отмечалась у подавляющего большинства больных, однако выраженной степени она достигала редко (13%).

В анализе исследований, включавших 2503 пациентов, проведенном A. Shaker и соавт. [18], было показано, что сочетание с химиотерапией значительно повышает риск развития выраженной кожной токсичности (III–IV степени) ($p < 0,001$). В то же время было отмечено отсутствие различий в развитии кожных проявлений любой степени как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией.

В этой связи были разработаны средства терапии и профилактики кожной токсичности, включавшие в себя использование увлажняющих кремов, кремы от ультрафиолетового излучения, местные стероиды и в некоторых случаях доксизиклин.

В исследовании E.P. Mitchell и соавт. [19] оценена эффективность этих средств (исследование STEPP). Больные на фоне моно-

терапии Вектибиксом были рандомизированы на профилактическое применение (сразу после 1 дозы Вектибикса) и на терапию возникших проявлений кожной токсичности.

Вектибикс показал свою эффективность на всех этапах лечения больных распространенным колоректальным раком с диким (немутированным) типом гена KRAS, определение которого является обязательным при решении вопроса о терапии с включением Вектибикса.

При оценке результатов в группе с профилактическим применением средств было отмечено двукратное уменьшение частоты кожных реакций II и более степени и значительное улучшение качества жизни на фоне лечения Вектибиксом.

Заключение

Таким образом, можно отметить, что в настоящее время Вектибикс показал свою эффективность на всех этапах лечения больных распространенным колоректальным раком с диким (немутированным) типом гена KRAS, определение которого является обязательным при решении вопроса о терапии с включением Вектибикса.

Исследования по его применению при других злокачественных опухолях продолжаются, одновременно изучается взаимосвязь эффективности Вектибикса и статуса гена KRAS при других опухолях. Вероятнее всего, профилактика дерматологической токсичности позволит уменьшить клинические проявления и тяжесть основного побочного класс-связанного эффекта Вектибикса. ☺

Литература
← С. 59

Таблица 1. Побочные эффекты Вектибикса

Побочный эффект	Все степени (%)	III степень (%)
<i>Кожная токсичность</i>	92	13
Угревой дерматит	53	6
Эритема	52	5
Зуд	52	2
Сыпь	37	3
Шелушение	24	2
Паронихии	20	1
<i>Желудочно-кишечные</i>		
Тошнота	30	2
Диарея	27	2
Анорексия	22	2
Гипомагниемия	41	7