

爾必得舒® 注射液 5 毫克/毫升 Erbitux® 5mg/ml Solution for infusion

本藥限由醫師使用
衛署菌疫輸字第 000877 號
有效成分：Cetuximab

組成

每毫升的輸注溶液含有 5 毫克 Cetuximab。每藥瓶含 20 毫升。賦形劑：氯化鈉 (sodium chloride)、甘胺酸 (glycine)、聚乙二醇山梨酯 80 (polysorbate 80)、單水檸檬酸 (citric acid monohydrate)、氫氧化鈉 (sodium hydroxide)、和注射用水(water for injection)。

特性

作用機轉

表皮生長因子受體 (Epidermal Growth Factor Receptor) 是與控制細胞存活、細胞週期變化、血管生成、細胞移動和細胞侵入/轉移等有關的訊號途徑的一份子。Cetuximab 是一種直接對抗表皮生長因子受體的嵌合 (chimeric) 型單株 IgG₁ 抗體。它對受體的親合力比內生性連結物(Ligand)約高 5 至 10 倍，因而可以阻斷受體的功能。它能誘發表皮生長因子受體的內在化作用 (internalization)，可能因而造成表皮生長因子受體的負向調控 (down-regulation)。Cetuximab 也可作用於細胞毒性免疫效應細胞而對那些具有表皮生長因子腫瘤細胞產生作用[抗體依賴型的細胞媒介細胞毒性作用(antibody dependent cell-mediated cytotoxicity)]。Cetuximab 不與其它 HER 的受體結合。

原致癌基因 (proto-oncogene) RAS (rat sarcoma) 的蛋白質產物，為表皮生長因子受體 (EGFR) 一個重要的下游訊號傳遞者；在腫瘤中，經由表皮生長因子受體活化的 RAS，可進一步促成表皮生長因子受體媒介(EGFR-mediated) 增加增殖、存活及產生血管生成前驅因子 (pro-angiogenic factor)。RAS 是人類癌症中最常被活化的致癌基因 (oncogene) 家族之一。在外顯子 (exon) 2、3、4 上某些突變好發點(hot spot)突變的 RAS 基因會導致其表皮生長因子受體訊號傳遞過程中之 RAS 蛋白不受控制的持續活化。

藥效學作用

Cetuximab 抑制那些具表皮生長因子受體表現型的人類腫瘤細胞的生長，以及誘發細胞的死亡 (apoptosis)。它也會抑制血管生成因子的產生、阻止內皮細胞移動，因而減少腫瘤的新血管生成及轉移。

直腸結腸癌

於腫瘤檢測中使用一種診斷試劑 (EGFR pharmDx™) 進行免疫組織化學檢測表皮生長因子受體在腫瘤的表現。對直腸結腸癌轉移的病人的臨床試驗篩檢中，大約 75%是具有表皮生長因子受體表現型的腫瘤，因此這些病人被認為符合 Cetuximab 治療的標準。腫瘤未偵測到 EGFR 的病人使用 cetuximab 的療效與安全性尚未確立。

在試驗報告中顯示，cetuximab 治療或 cetuximab 合併化學治療用在有 RAS 突變之轉移性直腸結腸癌病人很難有臨床效益；而當 cetuximab 搭配 FOLFOX4 治療時，在 RAS 突變族群的疾病無惡化存活期(PFS)有顯著的負面影響。針對 EMR 62 202-013 和 EMR 62 202-047 試驗，還進行了除了 KRAS 基因第 2 外顯子以外的其他 RAS 基因突變 (NRAS 和 KRAS) 的事後分析(post hoc analysis)。臨床試驗 EMR 62 202-007 無法執行事後分析。

Cetuximab 合併化療療法治療：

- EMR 62 202-013：此隨機分配臨床試驗，針對先前未接受治療之轉移性直腸結腸癌病人，投予 cetuximab 與 irinotecan 及 5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) 合併治療 (599 位病人)，與僅接受相同之化學療法 (599 位病人) 相比較。在可評估 KRAS 狀態的病人中，其腫瘤表現為 KRAS 原生型 (wild-type) 之病人比例為 63%。為了評估 RAS 基因突變狀態，對具 KRAS 第二外顯子原生型之病人所有可獲得的腫瘤樣本都進行了除 KRAS 基因第 2 外顯子突變以外的其他突變狀態檢測。因此，具 RAS 突變型之病人族群包括 KRAS 基因第 2 外顯子以及其他 RAS 基因呈現突變狀態的病人。

其治療結果摘要如下：

變數/統計	具 RAS 原生型之受試者		具 RAS 突變型之受試者	
	Cetuximab 合併 FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab 合併 FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
存活期				
月·中數 (95% CI)	28.4 (24.7, 31.6)	20.2 (17.0, 24.5)	16.4 (14.9, 18.4)	17.7 (15.4, 19.6)
Hazard 比(95%CI)	0.691 (0.543, 0.879)		1.049 (0.860, 1.281)	
p-值	0.0024		0.6355	
疾病無惡化存活期				
月·中數 (95% CI)	11.4 (10.0, 14.6)	8.4 (7.4, 9.4)	7.4 (6.4, 8.0)	7.5 (7.2, 8.5)

Hazard 比(95%CI)	0.556 (0.406, 0.761)	1.098 (0.852, 1.415)
p-值	0.0002	0.4696

客觀反應率				
百分比 (95% CI)	66.3 (58.8, 73.2)	38.6 (31.7, 46.0)	31.7 (25.9, 37.9)	36.0 (29.6, 42.8)
勝算比(95% CI)	3.1145 (2.0279, 4.7835)		0.8478 (0.5767, 1.2462)	
p-值	< 0.0001		0.3970	

CI=confidence interval 信賴區間，FOLFIRI = irinotecan + 5 fluorouracil/folinic acid, ORR=objective response rate 客觀反應率 (完全反應及部分反應之病人)，OS=overall survival time 存活期，PFS=progression-free survival time 疾病無惡化存活期。有檢測 KRAS 者占所有受試者的 88.7% (1063/1198) 。

對所有病人而言，cetuximab 合併 irinotecan+5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI)靜脈輸注，其存活期 (19.9 月 vs. 18.6 月；p=0.0420；HR 0.878)、疾病無惡化存活期(8.9 月 vs. 8.0 月；p=0.0479；HR 0.851)及客觀反應率(46.9% vs. 38.7 %；p=0.0038) 都有顯著的改善。

- EMR 62 202-047：此隨機分配臨床試驗，針對先前未接受治療之轉移性直腸結腸癌病人，投予 cetuximab 與 oxaliplatin 加連續輸注 5-fluorouracil/folinic acid (FOLFOX4) 合併治療 (169 位病人)，與僅接受相同之化學療法 (168 位病人) 相比較。在可評估 KRAS 狀態的病人中，其腫瘤表現為 KRAS 原生型之病人比例為 57%。為了評估整體 RAS 突變狀態，對具 KRAS 第 2 外顯子原生型之病人所有可獲得的腫瘤樣本都進行了除 KRAS 基因第 2 外顯子突變以外的其他 RAS 突變之突變狀態分析。具 RAS 突變型之病人族群包括 KRAS 基因第 2 外顯子以及其他 RAS 基因呈現突變狀態的病人。

其治療結果摘要如下：

變數/統計	具 RAS 原生型之受試者		具 RAS 突變型之受試者	
	Cetuximab 合併 FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab 合併 FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)

存活期				
月·中數 (95% CI)	19.8 (16.6, 25.4)	17.8 (13.8, 23.9)	13.5 (12.1, 17.7)	17.8 (15.9, 23.6)
Hazard 比(95%CI)	0.937 (0.563, 1.558)		1.291 (0.905, 1.842)	
p-值	0.8002		0.1573	

疾病無惡化存活期

月·中數 (95% CI)	12.0 (5.8, NE)	5.8 (4.7 7.9)	5.6 (4.4, 7.5)	7.8 (6.7, 9.3)
Hazard 比(95%CI)	0.533 (0.272, 1.042)		1.541 (1.037, 2.289)	
p-值	0.0615		0.0309	

客觀反應率				
百分比 (95% CI)	57.9 (40.8, 73.7)	28.6 (16.6, 43.3)	37.0 (27.1, 47.7)	50.7 (38.9, 62.4)
勝算比(95% CI)	3.3302 (1.375, 8.172)		0.580 (0.311, 1.080)	
p-值	0.0084		00865	

CI=信賴區間，FOLFOX4 = oxaliplatin + 連續靜脈輸注 5-FU/FA, ORR = 客觀反應率 (完全反應及部分反應之病人)，OS=存活期，PFS=疾病無惡化存活期，NE =難以估計。

特別是在具 RAS 突變型之病人中觀察到併用 cetuximab 的負面影響。

- EMR 62 202-007：此隨機分配臨床試驗，針對最近一次以 irinotecan 為基礎治療失敗之轉移性直腸結腸癌病人，比較 Cetuximab 與 irinotecan 合併治療 (218 位病人) 及 Cetuximab 單一治療使用 (111 位病人)。

Cetuximab 與 irinotecan 合併治療比較 cetuximab 單一治療使用，降低 46%疾病惡化率，且明顯增加客觀反應率。此隨機分配臨床試驗，對改善存活期並未達到明顯統計意義。然而，在後續治療中，以 cetuximab 單獨治療組的近 50%病人於疾病惡化後接受 cetuximab 與 irinotecan 合併治療，可能因此影響存活期的差異。

頭頸部鱗狀細胞癌

超過 90%的頭頸部鱗狀細胞癌病人其腫瘤具表皮生長因子受體表現型，因此，表皮生長因子受體表現型之免疫組織化學偵測未執行。

Cetuximab 與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌病人

- EMR 62 202-006: 此隨機分配臨床試驗，比較 cetuximab 合併放射線治療 (211 位病人) 及放射線單一治療 (213 位病人) 在局部晚期之口咽癌、

下咽癌及喉癌病人。Cetuximab 於放射線治療前一週開始投予，並持續使用至放射線治療之療程結束。

治療結果摘要如下：

變數/ 統計	放射線治療+ Cetuximab (人數=211)	放射線單一治療 (人數=213)
局部控制		
月·中數(95% CI)	24.4(15.7, 45.1)	14.9(11.8, 19.9)
Hazard 比 (95%CI)	0.68 (0.52, 0.89)	
p-值	0.005	
存活期		
月·中數(95% CI)	49.0(32.8, 62.6+)	29.3(20.6, 42.8)
Hazard 比 (95%CI)	0.74 (0.56, 0.97)	
p-值	0.032	

CI=confidence interval 信賴區間，OS=overall survival time 存活期，“+”表示中斷時尚未到達上限值

病人預後結果依據腫瘤的程度作判定，當 cetuximab 與放射線療法一起使用時，利用 Karnofsky performance status (KPS)與年齡評估有較明顯的助益。病人年齡 65 歲或以上者，且 KPS ≤ 80 者，無法證明具臨床效益。

Cetuximab 與化學、放射線療法合併使用至目前並無深入之研究，因此，臨床效益-風險評估尚未建立。

Cetuximab 與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人

- EMR 62 202-002: 此隨機分配臨床試驗，針對先前從未接受過化學療法之復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌病人，cetuximab 與 cisplatin/carboplatin 加上 5-fluorouracil 之合併治療 (222 位病人) 和僅接受相同之化學療法 (220 位病人) 相比較，cetuximab 與內含 platinum 類之化學療法合併使用至 6 個週期的療程後，持續使用 cetuximab 直至病情惡化。

其治療結果摘要如下：

變數/ 統計	Cetuximab + 化學療法 (人數=222)	化學療法 (人數=220)
存活期		
月·中數 (95% CI)	10.1(8.6, 11.2)	7.4(6.4, 8.3)
Hazard 比 (95%CI)	0.797 (0.644, 0.986)	
p-值	0.0362	
疾病無惡化存活期		
月·中數 (95% CI)	5.6(5.0, 6.0)	3.3(2.9, 4.3)
Hazard 比 (95%CI)	0.538 (0.431, 0.672)	
p-值	<0.0001	
客觀反應率		
百分比 (95% CI)	35.6(29.3, 42.3)	19.5(14.5, 25.4)
p-值	0.0001	

CI=confidence interval 信賴區間，CTX=內含 platinum 類之化學療法，ORR=objective response rate 客觀反應率，OS=overall survival time 存活期，PFS=progression-free survival time 疾病無惡化存活期

病人預後結果依據腫瘤的程度作判定，當 cetuximab 與內含 platinum 類之化學療法合併使用時，利用 Karnofsky performance status (KPS)與年齡評估有較明顯的助益。相對於疾病無惡化存活期，病人年齡 65 歲或以上者，且 KPS ≤ 80 者在存活期無法證明具臨床效益。

免疫生成反應

產生人類抗嵌合抗體 (HACA) 是單株嵌合型抗體的一種專一效果。所研究的病人中，3.4%出現可以測量到的人類抗嵌合抗體 (HACA) 滴定量。並沒有觀察到對 cetuximab 的中和作用。人類抗嵌合抗體 HACA 的出現與 cetuximab 造成的過敏反應或任何其他不良反應發生無關。

藥物動力學特性

靜脈輸注的 cetuximab，當每星期的劑量在體表面積 5 至 500 毫克/米²之間時，具有劑量依賴性藥物動力反應。當給予 cetuximab 初始劑量 400 毫克/米²體表面積時，其平均分佈容積約相當於血液的體積 (2.9 升/米²體表面積，範圍從 1.5 到 6.2 升/米²體表面積)。平均最高濃度 C_{max} (±標準差) 是 185 ± 55 微克/毫升。平均清除率為 0.022 升/小時每米²體表面積。Cetuximab 的排泄半衰期很長，治療劑量下的範圍從 70 至 100 小時。

Cetuximab 血清濃度於單一治療三星期後，才會達到穩定濃度。第三星期時，cetuximab 平均最高濃度為 155.8 微克/毫升，第 8 星期時是 151.6 微克/毫升。

而相對的最低濃度分別是 41.3 和 55.4 微克/毫升。一項 cetuximab 和 irinotecan 合併治療的研究顯示，cetuximab 的平均最低濃度，第 12 星期時是 50.0 微克/毫升，第 36 星期時是 49.4 微克/毫升。

有幾種可能是抗體代謝的途徑曾經被提出。所有這些途徑都是將抗體生物分解成較小的分子。

一項綜合所有臨床研究的整合分析顯示，cetuximab 的藥物動力特性不會受種族、年紀、性別、腎臟或肝臟狀況的影響。

在一項第一階段試驗中，對於患有難以治療之實體腫瘤的兒童病人(1-18 歲) 給予 cetuximab 合併 irinotecan 治療。這些兒童的藥物動力學結果與成人相當。

非臨床的安全性數據

劑量依賴性皮膚病變 (dose-dependent skin alteration) 是在動物毒性試驗最主要的發現，主要開始出現在其劑量使用等於人類用量時。在恆河猴的胚胎-胎兒毒性研究顯示，並無致畸胎性；然而觀察到依據其劑量之增加而增加流產機率。對基因毒性和包括非主要注射途徑造成的局部耐受性的非臨床研究數據顯示對人類並無特別的危害。沒有進行過正式的動物研究來確定 cetuximab 致癌的可能性，以及檢測其對男性或女性生育的影響。尚無 cetuximab 和化學療法藥品合併治療的毒性研究。目前還沒有 cetuximab 對傷口癒合影響的非臨床資料。然而，在臨床前期傷口癒合模型中，表皮生長因子受體的選擇性酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 抑制劑顯示會延緩傷口癒合。

適應症

- Erbitux®適用於治療具表皮生長因子受體表現型(EGFR expressing)、RAS 原生型 (wild-type) 之轉移性直腸結腸癌患者
- 與 FOLFIRI (Folinic acid/ 5-FU/ Irinotecan)合併使用之第一線治療。
- 與 FOLFOX 合併使用之第一線治療。

Erbitux®與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉癌患者。

Erbitux®與內含 platinum 類之化學療法合併使用，治療復發及/或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者。

Erbitux®與 FOLFOX 合併使用於轉移性直腸結腸癌患者之第一線治療的適應症是根據第二期臨床試驗的結果。

禁忌

Erbitux®禁用於已知對 Cetuximab 有嚴重過敏反應的病人(第 3 或 4 級；美國國家癌症機構 – 不良事件的常用術語標準，=CTCAE)。Erbitux®與內含 oxaliplatin 之化學治療的合併治療禁用於具 RAS 突變型之轉移性直腸結腸癌病人或其 RAS 突變狀態未知的轉移性直腸結腸癌病人 (參見“特別警告和注意事項”) 在使用合併療法治療前，需考慮伴隨使用的化學療法藥品或放射線治療之禁忌症。

懷孕和哺乳

表皮生長因子受體和胎兒的發育有關。在有限的動物研究觀察發現 cetuximab 及其他免疫球蛋白 G₁ (IgG₁) 抗體能夠通過胎盤的障壁。動物實驗數據顯示目前無致畸胎情形，然而，隨著劑量增加，流產發生的機率相對增加。目前還沒有足夠的孕婦使用數據。強烈建議，只有當可能的效益超過對胎兒的可能危險性時，才可以給予孕婦或沒有適當避孕措施的婦女使用 Erbitux®。

建議，在 Erbitux®治療期間和最後一劑治療後的二個月內的婦女，不要哺餵母乳，因為尚未知 Erbitux®是否會從母乳排出。

目前尚無 cetuximab 對人類生育力影響的資料。正式的動物試驗中，未曾對雄性及雌性動物的生育力做過評估。

特別警告和注意事項

輸注相關(包括過敏性 anaphylactic)反應
可能會發生嚴重的輸注相關反應(包括過敏反應)，在一些病例會致命。發生嚴重輸注相關反應時，要立即且永遠終止 cetuximab 的治療，可能還需要緊急治療。這些反應有可能是過敏性休克或類過敏性休克反應，或者代表細胞因子釋放症候群 (Cytokine Release Syndrome)。症狀可能在第一次輸注期間及數小時後發生、或發生在後續輸注中。建議提醒病人有這一種延遲表現的可能，同時要指示病人如果發生輸注相關反應的徵候或症狀，要聯絡他們的醫師。症狀可能包括支氣管痙攣、蕁麻疹、血壓升高或降低、失去意識或休克。在罕見的個案中，曾發現狹心症、心肌梗塞或心跳停止。過敏反應(anaphylactic reactions)可能在第一次輸注的幾分鐘內就發生，例如由於已存在的(preformed) IgE 抗體與 cetuximab 交叉反應。這些反應常伴有支

藥商：台灣默克股份有限公司
地址：台北市內湖區堤頂大道二段 89 號 6 樓
電話：(02) 2162-1111