

ERBITUX 爾必得舒® 注射液

Cetuximab

100 mg/50 mL (50 mL);

200 mg/100 mL (100 mL)

專業人員版 | 方麗華藥師撰寫

常見適應症 (藥物於 2004 年 FDA 允許上市)

- 轉移性結直腸癌 (BRAF V600E 突變陽性) : 與 encorafenib 聯合治療有 BRAF V600E 突變的成人轉移性結直腸癌。
- 轉移性結直腸癌 (KRAS 原生型, 有表達 EGFR) : 治療 KRAS 原生型 (無突變)、表達有表皮生長因子受體 (EGFR) 的轉移性結直腸癌, 與 FOLFIRI [irinotecan, fluorouracil, and leucovorin]作為第一線治療, 與 irinotecan 聯合[用於先前對 irinotecan- and oxaliplatin-化療無效的病人], 或作為單一藥物治療用於對 irinotecan 與 oxaliplatin 化療失敗或對 irinotecan 無法耐受的病人。
- 使用限制: Cetuximab 不適用於治療有 RAS 突變的結直腸癌或當 RAS 突變測試的結果未知時。
- 頭頸部鱗狀細胞癌: 作為單一藥物治療鉑類(platinum-based)化療失敗後復發或轉移性疾病; 聯合放療作為局部或區域晚期疾病的初始治療; 結合含 fluorouracil 的鉑類(platinum-based)療法作為局部或轉移性疾病的第一線治療)。mOS: 7.4 months(chemotherapy-alone) vs 10.1 months (chemotherapy plus cetuximab) NEJM 2008; 359:1116-1127

*mPFS: medium progression free survival; ORR: Objective response rate; DOR: duration of response, CR :complete response, MDR : The median duration of response, DC : Disease control OS :overall survival, mOS : median Survival

作用機轉

標靶藥物。腫瘤細胞表面常有表皮生長因子受體的過度表現, 這就像一種特別的印記(抗原)。Cetuximab 這種單株抗體是設計成會自動找尋這個印記(抗原), 即

選擇性結合到表皮生長因子受體上，進而抑制表皮生長因子所調控的細胞生長，及誘導細胞凋亡。在大腸直腸癌，若腫瘤細胞的表皮生長因子受體在訊息傳遞過程中有 KRAS 基因的突變，通常不建議使用 Cetuximab，因為療效不佳。

致吐性及骨髓方面副作用

- 致吐性：中低度致吐 (有 10%- 30%的病人會發生嘔吐)。
- 骨髓抑制程度：低度抑制。嗜中性白血球低下 (49% ; 3/4 級 : 31%)、白血球減少(17%)、貧血(9%)

注意事項及常見副作用

1. 心臟血管系統：心臟疾病 (6%-11%) 肺栓塞 (4%)、缺血性心臟病 (2%)、急性心肌梗塞、心律失常
2. 中樞神經系統：疲勞 (91%)、不適 (≤73%)、疼痛 (59%)、周圍感覺神經病變 (45% ; 3/4 級 : 1%)、頭痛 (19% ~ 38%)、失眠 (27%)、困惑 (18%)、寒戰 (≤16%)、身體僵硬 (≤16%)、焦慮 (14%)、抑鬱 (14%)
3. 皮膚系統：脫屑 (95%)、痤瘡樣皮疹 (15%-88%)、放射性皮炎 (86%)、乾皮症 (14%-57%)、瘙癢 (14%-47%)、皮疹 (28-44%)、指甲變化 (31%)、痤瘡 (14%-22%)、甲溝炎 (20%)、手足症候群 (19%)、皮膚裂隙 (19%)、脫髮 (12%)、多毛症(1% to 4%)、皮膚感染(<1%)、Stevens-Johnson 綜合徵(<1%)、毒性表皮溶解症(<1%)、膿腫(<1%)、臉緣炎 (<1%)、大皰性類天皰瘡(<1%)、蜂窩織炎(<1%)、口腔炎(<1%)
4. 內分泌與代謝系統：體重減輕 (15%-84%)、低鎂血症 (6%-55%)、脫水 (13%-25%)、低鈣血症 (12%)、低鉀血症 (12%)、電解質紊亂(1%-4%)
5. 胃腸道系統：腹瀉 (19%-72%)、噁心 (49%-64%)、腹痛 (59%)、便秘 (53%)、嘔吐 (29%-40%)、口腔炎 (31%-32%) % ; 3/4 級 : 1%-3%)、厭食 (25%-30%)、消化不良 (14%-16%)、口乾症 (12%)、味覺障礙 (10%)
6. 肝臟系統：血清丙氨酸轉氨酶升高 (43%)，血清天冬氨酸轉氨酶升高 (38%)，血清鹼性磷酸酶升高 (33%)

7. 神經肌肉和骨骼系統：虛弱 (≤73%)、骨痛 (15%)、關節痛 (14%)
8. 視覺系統：結膜炎 (10% 至 18%)、角膜潰瘍 (<1%)
9. 呼吸系統：呼吸困難 (49%)、咳嗽 (30%)、咽炎 (26%)、間質性肺病 (<1%)
10. 免疫系統：感染 (13% ~ 44%)、敗血症 (1%-4%)、抗體發展 (<5%)、無菌性腦膜炎 (<1%)
11. 腎臟系統：腎功能衰竭症候群 (1%發生在結直腸癌患者)
12. 其他：發燒 (22%-29%)、輸液相關反應 (8%-18%)

註釋：當癌症藥物進行臨床試驗時，所收載的副作用，包括：藥物本身的副作用、原本疾病表現的症狀，或是當下併用的其他藥物的可能副作用。藥物副作用的定義是由美國癌症研究院制訂的常見毒性標準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)，常使用來描述病人接受化學治療後，所發生器官毒性的嚴重度分級。毒性分級由器官系統的特別分類，分為輕微 (1 級)、中級 (2 級)、嚴重 (3 級)、致命 (4 級) 或死亡 (5 級)。當發生 3 級以上的副作用時，需醫療介入處理且進行劑量調整或停藥；若發生 4 級情形，大多需要住院介入醫療處理。

劑量調整

- 腎功能不全者劑量調整：製造商沒有明確標示劑量調整
- 肝功能不全劑量調整：製造商沒有明確標示劑量調整

警告/注意事項與不良反應有關的處理

- 心肺驟停：頭頸部鱗狀細胞癌病人接受cetuximab聯合放射治療、或cetuximab聯合鉑類治療，和fluorouracil治療，曾發生心肺驟停或猝死。

副作用	處理
心肺驟停	在cetuximab給藥期間和之後監測血清電解質，包括血清鎂、鉀和鈣。

- 皮膚毒性：cetuximab可能引起皮膚毒性，包括痲瘡樣皮疹、皮膚乾燥和裂隙、甲溝炎、感染性後遺症（例如，金黃色葡萄球菌敗血症、膿腫形成、蜂窩組織炎、臉緣炎、結膜炎、角膜炎/潰瘍性角膜炎和視力下降）和多毛症。

副作用	程度	處理
皮膚毒性和感染後遺症 (如痤瘡樣皮疹、皮膚黏膜疾病)	第一次出現，3 級或 4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 延遲cetuximab輸注 1 至 2 週。 ■ 如果有改善，繼續以250 mg/m²的劑量服用。 ■ 如果沒有改善，停用cetuximab。
	第二次出現，3 級或 4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 延遲cetuximab輸注 1 至 2 週。 ■ 如果有改善，繼續以200 mg/m²的劑量服用。 ■ 如果沒有改善，停用cetuximab。
	第三次出現，3 級或 4 級	<ul style="list-style-type: none"> ■ 延遲cetuximab輸注 1 至 2 週。 ■ 如果改善，繼續以 150 mg/m² 的劑量服用cetuximab。 ■ 如果沒有改善，停用cetuximab。
	第四次出現，3 級或 4 級	永久停用cetuximab。

- 電解質異常：常見低血鎂症（可能很嚴重）；伴隨的電解質異常也可能發生。電解質紊亂可能在治療開始後數日至數月內發生。

副作用	處理
電解質異常	依照臨床指示補充電解質。

- 輸液反應：cetuximab可能引起嚴重和致命的輸液反應。包括快速發作的呼吸道阻塞（支氣管痙攣、喘鳴、聲音嘶啞）、低血壓、意識喪失、休克、心肌梗塞和/或心臟驟停。曾發生過敏反應的病人，風險可能會增加。就算使用了預防性抗組胺藥，大約 90% 的輸液反應仍可能在第一次輸液後數小時內發生。

副作用	程度	處理
輸液反應	一或二級	將輸注速度降低 50%。
	三或四級	立即永久停用。

- 肺毒性：cetuximab可能導致間質性肺病，包括一些致命病例。

副作用	程度	處理
肺毒性	肺部症狀急性發作或惡化	<ul style="list-style-type: none"> ■ 延遲輸注 1 至 2 週； ■ 如果有改善，則繼續使用發生時正在給藥的劑量。 ■ 如果 2 週內沒有改善，則停用cetuximab。
	間質性肺病（確診）	<ul style="list-style-type: none"> ■ 永久停用cetuximab。

藥物交互作用

- 藥物的相互作用：存在潛在的顯著藥物交互作用，需要調整劑量或頻率，附加監測和/或選擇替代療法。請查閱藥物相互作用數據庫以獲取更多詳細信息。

臨床監測項目

- 大腸直腸癌病人腫瘤組織的 EGFR 表達、BRAF V600E 和 KRAS 基因型。
- 監測血清鎂、鈣和鉀（治療期間每週一次、和治療完成後，至少 8 週）。
- 評估妊娠狀態（在可能懷孕的患者開始治療之前）。
- 輸注期間監測生命體徵並在輸注後至少觀察 1 小時（監測超過 1 小時，直至出現反應消失）。
- 監測皮膚毒性（包括感染併發症的發展）和肺毒性的症狀。
- 有 galactose- α -1,3-galactose (alpha-gal) 半乳糖- α -1,3-半乳糖 (α -gal) IgE 抗體的病人發生過敏反應的風險可能會增加；考慮在治療前檢測 α -gal

IgE 抗體（儘管仍可能發生嚴重的輸液反應，結果為陰性）。

- 監控醫囑遵從性。
- 治療前檢驗乙型肝炎表面抗原（HBsAg）、乙型肝炎核心抗體（anti-HBc）、乙型肝炎表面抗體（anti-HBs）。有慢性或過去有 HBV 感染的病史，在檢測後，需要進行風險評估以確定是否需要抗病毒藥物預防

機轉

cetuximab 是一種重組人/鼠嵌合單株抗體，可專一性結合表皮生長因子受體（EGFR、HER1、c-ErbB-1）並競爭性抑制表皮生長因子（EGF）和其他配體的結合。與 EGFR 結合可阻斷受體相關激酶的磷酸化和激活，從而抑制細胞生長、誘導細胞凋亡，並減少基質金屬蛋白酶和血管內皮生長因子的產生。EGFR 信號會激發野生型 RAS 細胞；具有 RAS 突變的細胞似乎不受 EGFR 的影響。在 BRAF 突變的結直腸癌中，BRAF 抑制劑和抗 EGFR 藥物的組合已被證明可以克服 EGFR 介導的 MAPK 通路激發（抗藥機轉）的誘導；在 BRAF V600E 突變的結直腸癌動物模型中，cetuximab 和 encorafenib 的組合比單獨使用任何一種藥物具有更大的抗腫瘤作用。

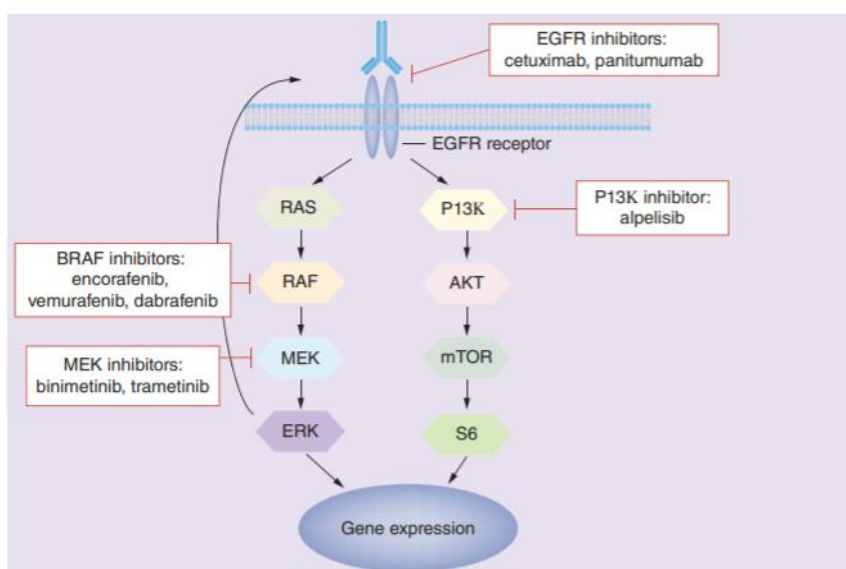


Figure 1. Mechanism of action triplet therapy of targeted inhibitors of the mitogen-activated protein kinases and PI3K pathway. Since activation of the PI3K/AKT pathway is a known resistance mechanism in BRAFV600E mutant colorectal cancer, it is also included in this figure.

藥師小叮嚀

1. 痤瘡型皮疹的副作用自我照護，請參照副作用症狀解釋與自我照護中《痤瘡型皮疹》的章節。
2. 間質性肺炎的症狀為持續的咳嗽，呼吸困難及輕微的發燒，若有此情形請盡速就醫。
3. 請注意藥物輸注過敏反應。
4. 痤瘡型皮疹處理，請見“藥師處理”部分。
5. 低血鎂、低血鉀、低血鈣的發生時間從治療後數天至數月都有可能，請適時監測。且定期追蹤至治療完成後的8週。
6. 嚴重輸注反應佔3%，因而造成死亡<0.1%。