

Дайджест

ТРАСТУЗУМАБ ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАННИХ СТАДИЯХ

Рак грудной железы (РГЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в Украине. Несмотря на то что заболеваемость злокачественными новообразованиями грудной железы постоянно повышается, смертность от них имеет тенденцию к снижению [1, 2]. РГЖ представляет собой неоднородную группу опухолей, которые отличаются клиническим течением и чувствительностью к лечению. Исследование экспрессии генов клетками РГЖ и их корреляция с фенотипическими проявлениями позволили дополнить морфологическую классификацию путем выделения молекулярных подтипов. На основе иммуногистохимического фенотипа карциному грудной железы можно классифицировать как ряд молекулярных подтипов, которые отличаются между собой прогнозом течения заболевания, ответом на различную медикаментозную терапию, общей выживаемостью и выживаемостью без прогрессирования заболевания [3–6]. Одним из этих подтипов является HER2-позитивный РГЖ.

Трастузумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (относится к классу IgG₁), специфически связывающееся с внеклеточным доменом рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (human epidermal growth factor receptor 2 — HER2). Протоонкоген HER2 (или c-erbB2) кодирует трансмембранный рецептороподобный одноцепочечный белок с молекулярной массой 185 кДа, структурно подобен рецептору эпидермального фактора роста.

Амплификацию и/или гиперэкспрессию HER2 отмечают примерно в 15% опухолей грудной железы [7–9], что ассоциируется с агрессивным течением заболевания и неблагоприятным прогнозом [8]. Амплификация гена *HER2* приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, в свою очередь вызывая мощную активацию рецептора HER2.

При метастатическом РГЖ продемонстрировано значительное клиническое преимущество применения трастузумаба в сочетании с химиотерапевтиче-

скими препаратами [10, 11]. Трастузумаб применяется в качестве адъювантной терапии согласно американским и европейским рекомендациям на основании данных 4 крупных исследований [12–16]. Они продемонстрировали статистически достоверное снижение относительного риска рецидива на 33–52% и улучшение общей выживаемости на 35% у пациентов с РГЖ на ранних стадиях, получавших лечение с применением трастузумаба в течение года [12–16].

Терапия с применением трастузумаба у пациентов с HER2-позитивным РГЖ на начальной стадии течения заболевания состоит из внутривенной инфузии в дозе 8 мг/кг на протяжении 90 мин, а затем в дозе 6 мг/кг в течение 30–90 мин каждые 3 нед. Несмотря на то что лечение с применением трастузумаба признано экономически эффективным в адъювантном режиме [17], такой подход требует значительных временных затрат как для пациента, так и для учреждения, предоставляющего медицинские услуги. В связи с этим разработана новая форма выпуска трастузумаба с использованием рекомбинантной человеческой гиалуронидазы, делающая возможным подкожное введение препарата. Время, необходимое для подкожного введения трастузумаба, составляет около 5 мин, что может способствовать повышению качества жизни пациентов. В данном обзоре описан процесс разработки формы трастузумаба для подкожного введения, а также эффективность и профиль безопасности препарата в такой форме выпуска.

ПОДКОЖНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ВНУТРИВЕННЫМ ИНФУЗИЯМ

Подкожный способ введения может представлять собой удобную и простую в применении альтернативу внутривенной инфузии. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов, которые ранее получали иммуноглобулины внутривенно, подкожное введение последних было более удобным и улучшало качество жизни, а также повышало удовлетворенность лечением [19, 20].

Это улучшение, соответственно, конвертировалось пациентами в предпочтение получения терапии посредством подкожного введения. Кроме того, сокращение времени пребывания в медицинском учреждении может быть выгодным как пациенту, так и системе здравоохранения в целом [21].

Наряду с преимуществами подкожного введения существуют и потенциальные недостатки. Структура подкожного пространства ограничивает объем лекарственного средства, который можно вводить, и препятствует доставке препарата в сосудистое русло. Действительно, подкожное пространство включает межклеточный матрикс, состоящий из гликозаминогликанов, гиалуроновой кислоты, которые образуют вязкий барьер для диффузии жидкости в межклеточном матриксе. В отличие от других компонентов межклеточного матрикса, таких как коллаген, гиалуроновая кислота характеризуется небольшим периодом полураспада — около 12 ч в коже [22]. Благодаря этим особенностям гиалуроновая кислота представляет собой потенциальную уникальную мишень для модификации межклеточного матрикса. Следовательно, расщепление гиалуроновой кислоты может быть способом увеличения проницаемости межклеточного матрикса, что позволит временно повысить эффективность доставки лекарств и жидкостей через межклеточный матрикс и в кровотоки.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИАЛУРОНИДАЗЫ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА ОПТИМИЗАЦИИ ПОДКОЖНЫХ ИНЪЕКЦИЙ

Гиалуронидаза принадлежит к семейству ферментов, которые быстро расщепляют гиалуроновую кислоту [23]. Гиалуронидаза катализирует расщепление длинноцепочечного полимера гиалуроновой кислоты, что способствует улучшению проницаемости подкожного пространства для других сочетанно вводимых агентов [24, 25]. Гиалуронидазу животного происхождения используют в медицине уже более 60 лет, в том числе в глазной хирургии [26] и для регидрата-

ции [27]. Однако даже очищенная гиалуронидаза животного происхождения, применяемая в клинической практике, содержит примеси других животных белков, которые могут вызвать аллергическую реакцию [28, 29]. С целью преодоления этих проблем разработана растворимая очищенная рекомбинантная гиалуронидаза [30], одобренная Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) и утвержденная в США для введения в качестве вспомогательного агента с целью увеличения абсорбции и улучшения распределения других инъекционных препаратов.

В человеческом геноме идентифицированы 6 генов, кодирующих гиалуронидазу [31], из которых только ген *RH20* кодирует гиалуронидазу, действующую при нейтральных значениях pH [32], и гидролизует гиалуроновую кислоту при физиологических условиях. Человеческий фермент RH20 представляет собой гликопротеин, закоренный в цитоплазматической мембране сперматозоидов с помощью остатка гликозилфосфатидилинозитола. Идентификация этой человеческой гиалуронидазы сделала возможным создание методами молекулярной инженерии рекомбинантного человеческого фермента — рекомбинантной человеческой RH20 гиалуронидазы (recombinant human RH20 hyaluronidase — gHuRH20), лишенной остатка гликозилфосфатидилинозитола, что делает фермент gHuRH20 растворимым [30].

Эффективность применения gHuRH20 с целью повышения доставки терапевтических агентов при подкожном введении впервые показана *in vivo* [30]. Эти исследования продемонстрировали, что gHuRH20 создает каналы диаметром примерно 200 нм, разрушая гиалуроновую кислоту межклеточного матрикса, что свидетельствует о том, что большие терапевтические белки, такие как моноклональные антитела, могут диффундировать через эти каналы. Указанные эффекты гиалуронидазы в межклеточном матриксе являются временными и полностью исчезают в течение 24 ч после инъекции.

Профиль безопасности gHuRH20 при применении в клинической практике впервые продемонстрирован в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором у 100 здоровых добровольцев после однократного подкожного введения не зарегистрировано никаких аллергических реакций [33]. Результаты нескольких клинических исследований подтвердили эти данные, а также предоставили доказательства эффективности gHuRH20 относительно увеличения количества введенных подкожно жидкости или лекарственных

средств у здоровых взрослых [34], пациентов с тяжелыми заболеваниями [35] и у детей [36]. Препаратами, которые вводят сочетанно с gHuRH20, являются, прежде всего, инсулин [37], антибиотики [38] и наркотические средства [34]. Фармакокинетические характеристики и профиль безопасности морфина для подкожного применения в сочетании с gHuRH20 сравнивали с подкожной формой морфина и с морфином для внутривенного введения в двойном слепом рандомизированном перекрестном клиническом исследовании IV фазы у здоровых добровольцев [34]. Введение морфина одновременно с gHuRH20 по сравнению с солевым раствором морфина способствовало улучшению фармакокинетического профиля морфина, а именно — повышению на 42% абсорбции морфина и на 29% — его максимальной концентрации в плазме крови. Кроме того, по сравнению с внутривенным введением морфина его подкожное применение с или без gHuRH20 приводило к сопоставимым показателям общего системного воздействия, характеризовалось хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности с меньшим количеством системных побочных эффектов.

Аналогичные данные получены при сравнении трех форм цефтриаксона (для подкожного введения с или без gHuRH20 и для внутривенного применения) в клиническом исследовании I фазы [38]. Так, показано, что достижение пиковой концентрации в плазме крови происходит раньше (1 ч), а ее показатели выше (+12%) при применении цефтриаксона для подкожного введения в сочетании с gHuRH20 по сравнению с цефтриаксоном для подкожного введения + плацебо. Действие цефтриаксона сопоставимо для всех трех видов лечения, при этом препарат хорошо переносился.

Таким образом, результаты указанных доклинических и клинических исследований демонстрируют целесообразность разработки нового препарата трастузумаба с использованием gHuRH20.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ТРАСТУЗУМАБА ДЛЯ ПОДКОЖНОГО ВВЕДЕНИЯ

Трастузумаб взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора HER2 [39] и оказывает противоопухолевое действие путем ингибирования передачи сигнала от HER2 [40]. Подавление HER2 сигнала посредством применения трастузумаба индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз, а также ингибирование ан-

гиогенеза. Другие механизмы действия включают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность [41] и блокаду образования усеченной формы рецептора HER2 [42]. Посредством этих механизмов трастузумаб повышает выживаемость при HER2-позитивном метастатическом [10, 11] РГЖ, а также при РГЖ на ранних стадиях заболевания [12–16].

Сходство между фармакокинетическими параметрами трастузумаба для подкожного и внутривенного введения продемонстрировано в ходе открытого клинического исследования I/II фазы с участием 24 здоровых добровольцев (мужчины) и 42 пациентов с РГЖ с на ранних стадиях заболевания [43]. Первая часть данного исследования направлена на определение оптимальной дозы трастузумаба для подкожного введения. Дозы трастузумаба в форме подкожной инъекции, применение которых изучали у здоровых добровольцев, варьировали от 6 до 10 мг/кг, их сравнивали с утвержденной дозой трастузумаба для внутривенного введения 6 мг/кг. Для участника, масса тела которого составляла около 70 кг, необходимо было применение примерно 5 мл раствора трастузумаба в дозе 8 мг/кг, содержащего 2000 Ед/мл gHuRH20. Кожный тест на наличие реакции на введение gHuRH20 выполнен до подкожного применения препарата. Фармакокинетический анализ показал, что введение трастузумаба подкожно в дозе 8 мг/кг позволяет достичь экспозиции трастузумаба, сравнимой с данными, полученными при внутривенном введении 6 мг/кг трастузумаба. Эти результаты подтверждены во второй части данного исследования у пациентов с HER2-позитивным РГЖ на начальной стадии, получающих 8 или 12 мг/кг трастузумаба подкожно.

В данном исследовании также анализировали профиль безопасности при подкожном введении трастузумаба. Количество побочных эффектов (n=217), о которых сообщили 55 из 58 участников, в группе, получавшей трастузумаб подкожно, было меньше, чем в группе внутривенного введения препарата — 50 неблагоприятных событий у 11 из 12 пациентов. Тем не менее доли участников исследования, отмечавших по крайней мере одно нежелательное явление, в группе трастузумаба для подкожного введения и в группе лечения посредством внутривенных инфузий были сопоставимы (55/58 против 11/12 соответственно; p=1,000).

Независимо от способа введения и дозы трастузумаба, большинство побочных эффектов были умеренной интенсивности. Отмечено 18 случаев реакции в месте введения лекарственного средства у 58 пациентов, получавших трастузумаб подкожно, большинство

из которых отнесены к умеренным по интенсивности. Кроме того, частота реакций, связанных с инфузионной терапией, была ниже у тех, кто получал трастузумаб подкожно, по сравнению с применявшими препарат внутривенно.

Результаты клинических исследований I фазы показали, что введение трастузумаба подкожно не влияет на экспозицию трастузумаба, а также позволили определить оптимальную дозу для подкожного применения препарата. Эти результаты были в дальнейшем использованы для выбора фиксированной дозы 600 мг трастузумаба для подкожного введения. Фармакокинетические показатели, а также эффективность и профиль безопасности данной фиксированной дозы трастузумаба в форме подкожной инъекции изучены в рандомизированном открытом многоцентровом клиническом исследовании III фазы HannaH (enHANced treatment with NeoAdjuvant Herceptin) [44].

В исследовании HannaH сравнивали фармакокинетические показатели, эффективность и профиль безопасности трастузумаба для подкожного введения и трастузумаба в форме внутривенной инфузии у пациентов с местно-распространенным, воспалительным или ранним HER2-положительным РГЖ в качестве неoadъювантной терапии. Всего 596 пациентов были рандомизированы на две группы: первая получала фиксированную дозу 600 мг трастузумаба подкожно в комбинации с химиотерапией в количестве 8 циклов до операции и 10 циклов монотерапии трастузумабом подкожно после операции, а вторая — трастузумаб внутривенно в нагрузочной дозе 8 мг/кг массы тела с последующей поддерживающей дозой в 6 мг/кг в комбинации с химиотерапией, что составило 8 циклов до операции, затем 10 циклов монотерапии трастузумабом внутривенно после операции. В обеих группах неoadъювантная химиотерапия включала 4 цикла доцетаксела с последующими 4 циклами флуороурацила, эпирубицина и циклофосфида. Общая продолжительность лечения составила 1 год в обеих группах. В качестве первичных конечных точек определены концентрация сывороточного трастузумаба (C_{trough}) и патологический полный ответ. C_{trough} — это самая низкая концентрация в сыворотке крови при измерении до операции.

Относительно обеих первичных конечных точек — фармакокинетического показателя и эффективности — показано, что трастузумаб при подкожном введении не уступал трастузумабу в форме внутривенной инфузии. Так, медиана C_{trough} составила 69,0 мкг/мл в группе, получавшей трастузумаб подкожно, и 51,8 мкг/мл — в группе, в которой применяли трастузумаб внутривенно, а их соотношение (медиана для под-

кожного введения C_{trough} /медиана для внутривенного введения C_{trough}) достигло 1,33 (90% доверительный интервал (ДИ) 1,24–1,44).

Патологический полный ответ у пациентов, получавших трастузумаб подкожно, составил 45,4%, в то время как данный показатель в группе пациентов, получавших трастузумаб внутривенно, — 40,7%. Разница в уровнях патологического полного ответа между двумя группами составила 4,7% (95% ДИ 4–13,4). Эти результаты демонстрируют, что трастузумаб для подкожного введения не уступает трастузумабу в форме внутривенной инфузии в отношении фармакокинетического профиля и уровня патологического полного ответа. Аналогичные данные получены в двух группах относительно общего ответа (87,2 и 88,8% соответственно) и медианы времени до достижения ответа (6 нед для каждой группы). Статус относительно рецептора к эстрогену (ER) был единственным фактором, который оказывал существенное влияние на патологический полный ответ в обеих группах. Так, у пациентов с ER-негативным РГЖ отмечали лучшие результаты.

Что касается профиля безопасности трастузумаба при введении подкожно, то доля пациентов, которые сообщили по крайней мере об одном неблагоприятном событии, была сопоставимой в группах, получавших лечение подкожно и внутривенно (97 и 94% соответственно). Частота серьезных побочных эффектов также сопоставима в двух группах — у 155 (52%) из 298 пациентов, применявших трастузумаб внутривенно, и у 154 (51,9%) из 297 больных, получавшей трастузумаб подкожно. Наиболее распространенными тяжелыми побочными эффектами были нейтропения (33,2% в группе внутривенного введения препарата против 29% в группе подкожного применения), лейкопения (5,7% против 4% соответственно) и фебрильная нейтропения (3,4% против 5,7% соответственно). У большинства количества пациентов из группы, получавшей трастузумаб подкожно, отмечали серьезные неблагоприятные реакции (21%) по сравнению с группой, применявшей трастузумаб внутривенно (12%). Это различие может быть связано с большим количеством инъекций в месте инъекции при подкожном введении, чем при внутривенной инфузии (8,1% против 4,4% соответственно).

Трастузумаб для подкожного применения характеризовался аналогичным трастузумабу для внутривенного введения профилем кардиальной безопасности. Так, у 2,1% пациентов из группы, получавшей лечение внутривенно, и 2,4% больных, применявших трастузумаб в форме подкожной инъекции, зафиксировано снижение фракции

выброса левого желудочка. Таким образом, профиль безопасности обеих форм введения трастузумаба был сопоставимым. Результаты исследования HannaH подтверждают, что трастузумаб в дозе 600 мг подкожно при введении каждые 3 нед является обоснованным альтернативным внутривенному режиму лечения методом при применении этого препарата каждые 3 нед. Такой альтернативный подход к терапии может улучшить качество жизни пациентов, поскольку подкожный способ введения является менее инвазивным и сокращает как время проведения процедуры (5 мин при подкожном введении по сравнению с 30–90 мин при внутривенном), так и период пребывания пациента в медицинском учреждении.

В рандомизированном открытом перекрестном клиническом исследовании PrefHer (Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer) изучали предпочтения пациентов (женщин) и удовлетворенность медицинских работников применением трастузумаба для подкожного или внутривенного введения у больных с HER2-положительным РГЖ на начальных стадиях [45].

Согласно полученным результатам, трастузумаб для подкожного применения, который вводили с помощью одноразового инъекционного устройства, предпочли 216 (91,5%) пациентов (95% ДИ 87,2–94,7; $p < 0,0001$). Только 16 (6,8%) больных выбрали внутривенный способ введения трастузумаба (95% ДИ 3,9–10,8), а 4 (1,7%) не определились со своими предпочтениями (95% ДИ 0,5–4,3). Побочные эффекты (отмеченные медицинскими работниками) зафиксированы у 141 (58,0%) из 242 пациентов при подкожном введении трастузумаба и у 105 (44%) из 241 — при внутривенном, из которых в 7 (3,0%) и 5 (2,0%) случаях соответственно отмечена III степень тяжести проявлений; ни у одного пациента не зафиксировано неблагоприятных событий IV степени. Наиболее распространенным нежелательным явлением III степени был грипп — у 2 (0,8%) участников.

Таким образом, применение трастузумаба в фиксированной дозе 600 мг для подкожного введения каждые 3 нед является обоснованным и хорошо переносимым режимом терапии HER2-позитивного РГЖ, который является предпочтительнее с точки зрения пациентов.

Эффективность и профиль безопасности трастузумаба для подкожного введения сопоставима с таковой для трастузумаба, применяемого внутривенно. Так, трастузумаб для подкожного введения является обоснованным альтернативным методом лечения по сравнению с вну-

тривенной инфузией препарата. Этот способ введения трастузумаба можно рассматривать как более удобный и простой способ применения препарата, который позволяет предложить пациентам больший комфорт и повышение качества их жизни.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Любота Р.В., Верещак Р.И., Чешук В.Є. та ін. (2015) Прогностичне значення експресії рецепторів до андрогенів клітинами раку грудної залози. *Клин. онкол.*, 1(17): 66–69.
- Федоренко З.П., Гулак Л.О., Горох Е.Л. та ін. (2013) Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 14: 120 с.
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. (2000) Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797): 747–752.
- Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. (2001) Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98(19): 10869–10874.
- Sorlie T., Tibshirani R., Parker J. et al. (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(14): 8418–8423.
- Sotiriou C., Neo S.Y., McShane L.M. et al. (2003) Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100(18): 10393–10398.
- Hamizi S., Freyer G., Bakrin N. et al. (2013) Subcutaneous trastuzumab: development of a new formulation for treatment of HER2-positive early breast cancer. *Oncotargets Ther.*, 6: 89.
- Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G. et al. (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235: 177–182.
- Slamon D.J., Godolphin W., Jones L.A. et al. (1989) Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science*, 244: 707–712.
- Marty M., Cognetti F., Maraninchi D. et al. (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J. Clin. Oncol.*, 23: 4265–4274.
- Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al. (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N. Engl. J. Med.*, 344: 783–792.
- Gianni L., Pienkowski T., Im Y.H. et al. (2012) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.*, 13: 25–32.
- Perez E.A., Romond E.H., Suman V.J. et al. (2011) Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J. Clin. Oncol.*, 29: 3366–3373.
- Piccant-Gebhart M.J., Procter M., Leyland-Jones B. et al. (2005) Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353: 1659–1672.
- Romond E.H., Perez E.A., Bryant J. et al. (2005) Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 353: 1673–1684.
- Slamon D., Eiermann W., Robert N. et al. (2011) Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 365: 1273–1283.
- Liberato N.L., Marchetti M., Barosi G. (2007) Cost effectiveness of adjuvant trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 25: 625–633.
- Misbah S., Sturzenegger M.H., Borte M. et al. (2009) Subcutaneous immunoglobulin: opportunities and outlook. *Clin. Exp. Immunol.*, 158(Suppl 1): 51–59.
- Gardulf A., Borte M., Ochs H.D., Nicholay U. (2008) Vivaglobin Clinical Study Group Prognostic factors for health-related quality of life in adults and children with primary antibody deficiencies receiving SCIG home therapy. *Clin. Immunol.*, 126: 81–88.
- Hoffmann F., Grimbacher B., Thiel J. et al. (2010) Home-based subcutaneous immunoglobulin G replacement therapy under real-life conditions in children and adults with antibody deficiency. *Eur. J. Med. Res.*, 15: 238–245.
- Thamer M., Zhang Y., Kaufman J. et al. (2006) Factors influencing route of administration for epoetin treatment among hemodialysis patients in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, 48: 77–87.
- Laurent T.C., Fraser J.R. (1992) Hyaluronan. *FASEB J.*, 6: 2397–2404.
- Menzel E.J., Farr C. (1998) Hyaluronidase and its substrate hyaluronan: biochemistry, biological activities and therapeutic uses. *Cancer Lett.*, 131: 3–11.
- Dunn A.L., Heavner J.E., Rac G. et al. (2010) Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and off-label use in chronic pain management. *Expert. Opin. Biol. Ther.*, 10: 127–131.
- Frost G.I. (2007) Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert. Opin. Drug. Deliv.*, 4: 427–440.
- Adams L. (2011) Adjuvants to local anaesthesia in ophthalmic surgery. *Br. J. Ophthalmol.*, 95: 1345–1349.
- Forbes G.B., Deisher R.W., Perley A.M., Hartmann A.F. (1950) Effect of hyaluronidase on the subcutaneous absorption of electrolytes in humans. *Science*, 111: 177–179.
- Eberhart A.H., Weiler C.R., Erie J.C. (2004) Angioedema related to the use of hyaluronidase in cataract surgery. *Am. J. Ophthalmol.*, 138: 142–143.
- Ebo D.G., Goossens S., Opsomer F. et al. (2005) Flow-assisted diagnosis of anaphylaxis to hyaluronidase. *Allergy*, 60: 1333–1334.
- Bookbinder L.H., Hofer A., Haller M.F. et al. (2006) A recombinant human enzyme for enhanced interstitial transport of therapeutics. *J. Control. Release*, 114: 230–241.
- Csoka A.B., Frost G.I., Stern R. (2001) The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biol.*, 20: 499–508.
- Wolf R.A., Chung L.Y., O'Hara D. et al. (1982) The serum kinetics of bovine testicular hyaluronidase in dogs, rats and humans. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 222: 331–337.
- Yocum R.C., Kennard D., Heiner L.S. (2007) Assessment and implication of the allergic sensitivity to a single dose of recombinant human hyaluronidase injection: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J. Infus. Nurs.*, 30: 293–299.
- Thomas J.R., Yocum R.C., Haller M.F., Flament J. (2009) The INFUSE-Morphine IIB study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneous morphine in healthy volunteers. *J. Pain. Symptom. Manage.*, 38: 673–682.
- Thomas J.R., Wallace M.S., Yocum R.C. et al. (2009) The INFUSE-Morphine study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneously administered morphine in patients with advanced illness. *J. Pain Symptom Manage.*, 38: 663–672.
- Allen C.H., Etwiler L.S., Miller M.K. et al. (2009) Recombinant human hyaluronidase-enabled subcutaneous pediatric rehydration. *Pediatrics*, 124: e858–e867.
- Muchmore D.B., Vaughn D.E. (2010) Review of the mechanism of action and clinical efficacy of recombinant human hyaluronidase coadministration with current prandial insulin formulations. *J. Diabetes Sci. Technol.*, 4: 419–428.
- Harb G., Lebel F., Battikha J., Thackara J.W. (2010) Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr. Med. Res. Opin.*, 26: 279–288.
- Cho H.S., Mason K., Ramyar K.X. et al. (2003) Structure of the extracellular region of HER2 alone and in complex with the Herceptin Fab. *Nature*, 421: 756–760.
- Sliwkowski M.X., Lofgren J.A., Lewis G.D. et al. (1999) Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin. Oncol.*, 26: 60–70.
- Clynes R.A., Towers T.L., Presta L.G. et al. (2000) Inhibitory Fc receptors modulate *in vivo* cytotoxicity against tumor targets. *Nat. Med.*, 6: 443–446.
- Molina M.A., Codony-Servat J., Albanell J., et al. (2001) Trastuzumab (herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res.*, 61: 4744–4749.
- Wynne C., Harvey V., Schwabe C. et al. (2013) Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/II trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J. Clin. Pharmacol.*, 53(2): 192–201.
- Ismael G., Hegg R., Muehlbauer S. et al. (2012) Subcutaneous versus intravenous administration of (neo) adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.*, 13: 869–878.
- Pivot X., Gligorov J., Müller V. et al. (2013) Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PreffHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.*, 14(10): 962–970.