

Ирина ШИРОКОВА, «Ремедиум»

# Улучшить прогноз онкологических больных

**Компания Bayer в борьбе с трудноизлечимыми формами рака направляет свои усилия на развитие таргетной альфа-терапии (ТаТ). На семинаре, состоявшемся в апреле 2019 г. в Осло, представители компании сообщили о значительных достижениях в данной области, а также о новых перспективных направлениях исследований.**

## ОТ ИССЛЕДОВАНИЙ К ПРОРЫВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ

Открывая встречу, **Фолькер Вагнер**, вице-президент глобального департамента «Радий-223 и таргетная альфа-терапия» компании Bayer, сообщил, что компания инвестирует значительные средства в создание инновационных препаратов, таких как ингибиторы киназ, к которым относятся препараты для лечения рака почки, печени, щитовидной железы, колоректального рака, а также в исследование и разработку радиофармакологических препаратов, что является принципиально новым подходом к терапии рака.

«Мы нацелены на изучение биологии злокачественных опухолей, чтобы предложить пациентам ЛС, влияющие на патогенез заболевания на различных этапах его развития, а также обеспечивающие активацию иммунной системы человека, – отметил эксперт. – Особое место среди исследуемых ЛС занимают радио-препараты таргетного действия». Именно эти препараты способны совершить прорыв в лечении целого ряда тяжелых форм рака, плохо поддающихся лечению. В рамках данного направления компания разработала и первой зарегистрировала препарат ТаТ – Ксофиго (радия 223-дихлорид), который предназначен для лечения больных, страдающих кастрационно-резистентным раком предстательной железы (КРРПЖ) с костными метастазами и отсутствием висцеральных метастазов. Радий-223 селективно проникает в кости,

особенно в области костных метастазов, встраиваясь в основной минерал костной ткани гидроксиапатит. Высокое линейное значение передачи энергии альфа-частиц обеспечивает высокую частоту разрыва двухцепочечной молекулы ДНК и вызывает выраженный цитотоксический эффект. Выбор радия в качестве радиоактивного элемента обусловлен его способностью накапливаться в костной ткани в зонах с метастазами. Кроме того, благодаря низкой длине пробега (менее 100 мкм), альфа-частицы радия-223 действуют фокусированно, его адресная доставка минимизирует риск повреждения здоровых клеток окружающих тканей. Важным фактором является и сравнительно небольшая глубина действия альфа-частиц. По словам Фолькера Вагнера, применение Ксофиго в клинической практике подтвердило высокую эффективность ТаТ при распространенном раке предстательной железы. Кроме того, было доказано, что ТаТ обладает высокой селективностью и минимальными побочными эффектами. Он также проинформировал участников семинара о том, что в настоящее время проходит 3-я фаза КИ, направленного на изучение совместного применения Ксофиго с гормонотерапией и, отдельно, с химиотерапией. Первая часть исследований спонсируется Европейским исследовательским центром рака и проводится в европейских клиниках, вторая – в США. Это масштабные КИ,

в которые включены сотни пациентов с раком простаты. «В рамках КИ, в которых препарат Ксофиго® применяется в сочетании с другими зарекомендовавшими себя методами лечения рака предстательной железы, мы продолжаем изучение потенциала данного метода терапии для улучшения качества жизни пациентов с метастатическим КРРПЖ», – подчеркнул эксперт. – Кроме того, мы исследуем возможности таргетных конъюгатов тория (ТКТ). Это новое направление, которое возникло благодаря нашему обширному опыту в области ТаТ и обещает стать еще одним эффективным методом лечения многих злокачественных опухолей».

«Терапия радием-223 хорошо себя зарекомендовала и заняла достойное место в ряду методов лечения рака простаты, – подчеркнула **Анна Минчюм**, сотрудник Института исследования рака и консультант медицинского онколога в отделе разработки лекарств Королевской больницы Марсден. – Именно это вдохновило нас на создание ТКТ».

## ТАТ ВЫХОДИТ НА НОВЫЙ УРОВЕНЬ

ТКТ – это инновационная технология в области ТАТ, которая позволяет лечить резистентные формы рака. Принцип ее действия заключается в избирательной доставке альфа-частиц в определенные опухоли. Применяющийся в данной методике торий-227 – мощный альфа-радионуклид, испускающий альфа-частицы, обладающие высокой энергией. При образовании комплекса с таргетной молекулой-антителом посредством хелатирующего агента торий-227 может поступать непосредственно в опухоль и селективно атаковать раковые клетки, приводя к их гибели

без значительного повреждения окружающих здоровых тканей.

В своем выступлении **Кристин Эллингсен**, научный сотрудник подразделения «Таргетные ториевые конъюгаты» компании Bayer, подчеркнула преимущества использования альфа-протокола в терапии онкологических заболеваний. По ее словам, альфа-эмиссия особым образом повреждает кластеры ДНК, вызывая разрывы двойной цепочки. В результате у ДНК не остается возможности для восстановления своей целостности. Один из примеров – перевод пациента с раком простаты в терминальной стадии с бета-протокола на альфа-протокол, что позволило значительно улучшить его состояние. «Мы используем в своих протоколах торий-227, поскольку он имеет несколько важных преимуществ, – сообщила д-р Эллингсен. – Во-первых, торий относительно доступен, его легко получить. Во-вторых, он обладает рядом уникальных физико-химических свойств, облегчающих работу с ним. Так, например, его очень просто соединять с таргетированными лекарственными молекулами. Кроме того, период полураспада тория-227 совпадает с периодом полураспада изотопов, поступающих в организм человека извне. Что касается хелатирующего агента, то он доставляет к клетке-мишени нестабильный сам по себе торий, удерживая его в стабильном состоянии и не позволяя ему высвободиться в организме человека. Данная молекула соединена с антителом, которое обеспечивает таргетность терапии. Таким образом, радиотерапия использует антитела с радиоактивными метками для доставки источника излучения непосредственно в опухоль. ТКТ вводится пациенту внутривенно и начинает циркулировать с кровотоком по всему организму. Как только антитело обнаруживает цель, комплекс прикрепляется к поверхности раковой клетки, после чего начинается двойное разрушение ее ДНК за счет альфа-излучения. Кстати, технология ТКТ позволяет присоединять хелатирующий агент

с торием практически к любому антителу, получая комплекс, который прицельно атакует раковые клетки. Используя различные антитела, можно разрабатывать конъюгаты для терапии разных типов рака.

Сегодня на стадии КИ находятся три таких комплекса, разработанных компанией Bayer, и еще один проходит доклинические исследования.

Эксперт также сообщила еще об одном важном преимуществе новой платформы. Получены доказательства, что применение ТКТ активирует собственную иммунную систему человека. Данное свойство позволяет использовать его для лечения наиболее тяжелых форм рака.

По словам Анны Минчом, в то время как в терапии онкологических заболеваний в целом достигнут значительный прогресс (за последние 40 лет выживаемость увеличилась с 24 до 50%), многие формы рака остаются резистентными к лечению. Это, прежде всего, рак поджелудочной железы, составляющий 3% от всех выявляемых онкологических заболеваний. Прогноз болезни за последние 10 лет существенно не улучшился – 17–20% пациентов погибают в течение первого года. Второй тип рака, резистентного к лечению, – рак простаты. Болезнь излечима только тогда, когда диагностирована на ранней стадии, при отсутствии метастазов. Лечение же метастатического рака простаты сводится к контролю за его дальнейшим распространением. С помощью гормоно- и химиотерапии удается несколько сдержать рост опухоли и распространение метастазов, но не добиться полного регресса. Не менее трудно поддаются лечению рак яичников, составляющий примерно 2% от всех диагностируемых онкологических заболеваний, и мезотелиома – злокачественная опухоль. Половина пациентов с этим диагнозом погибают в течение первого года.

Для всех этих заболеваний необходим дальнейший поиск инновационных методов лечения. Именно таким принципиально новым подходом к лечению тяжелых онкологических

заболеваний является ТКТ. Метод позволяет преодолеть резистентность к терапии, не нанося урон здоровым клеткам организма. «Что особенно ценно в данной технологии – это возможность использования широкого спектра антител и наличие широкого спектра мишеней для них, – подчеркнула Анна Минчом. – Кроме того, я вижу огромный потенциал для снижения побочных эффектов».

Эксперт рассказала о КИ препарата MSLN-ТТС (комплекс ТКТ). Это ЛС направленно действует на белок-маркер мезотелин (MSLN), расположенный на поверхности некоторых видов раковых клеток мезотелиомы и, в меньшей степени, на клетки рака яичников и рака поджелудочной железы. Стартовала первая стадия КИ. «На данном этапе наша задача – выяснить, насколько безопасен препарат и в каких дозах его можно применять, – пояснила Анна Минчом. – В рамках исследования мы сможем более глубоко изучить механизм работы препарата, что поможет проанализировать и оценить действие данного ЛС, увидеть, насколько оно соответствует ожиданиям. И только затем полученные данные будут использованы в клинической практике. Курс терапии длится 6 недель, пока мы вводим внутривенно 4 дозы препарата. Для инъекций отведена отдельная комната. Пациенты благодаря низкой излучательной активности препарата после процедуры могут идти домой. Их не нужно изолировать от своей семьи, что очень важно». В качестве примера Анна Минчом привела историю борьбы с раком 3 пациентов, для которых радиотерапия торием или радием стала последней надеждой, и она оправдалась. «После многих лет упорной борьбы и разочарований у больных, наконец, появился шанс на достойную жизнь, без прогрессирования заболевания, без изнурительных побочных эффектов, без ухудшения качества жизни – своей и своих близких, – отметила она. – Эти пациенты действительно ощущают разницу. Они приходят

к нам получить лечение и снова возвращаются домой, ведут привычный образ жизни. Радиотерапия смогла помочь даже пациенту с мезотелиомой – инженеру по специальности, постоянно имевшему контакт с асбестом. ТКТ изменила в лучшую сторону и течение заболевания, и его прогноз. Мне особенно приятно, что мы даем возможность участвовать в исследовании многим отчаявшимся людям, которые перепробовали, наверное, все существующие виды терапии и уже находятся в поисках какой-нибудь экспериментальной методики. Но нам предстоит еще очень много работы, чтобы предложить новые терапевтические возможности для всех нуждающихся пациентов. Пока мы находимся в самом начале исследования возможностей этой терапии, и первые результаты увидим не раньше чем через год или два».

По словам Фолькера Вагнера, сегодня существует множество мишеней для проведения таргетной терапии и создания комплексов на базе платформы ТКТ, что делает ее действительно разноплановой и подходящей для лечения различных типов рака. Это очень многообещающий подход. Если будут доказаны такие возможности в клинических исследованиях, то масштаб его применения трудно переоценить.

### ИННОВАЦИИ BAYER ДОСТУПНЫ РОССИЙСКИМ ПАЦИЕНТАМ

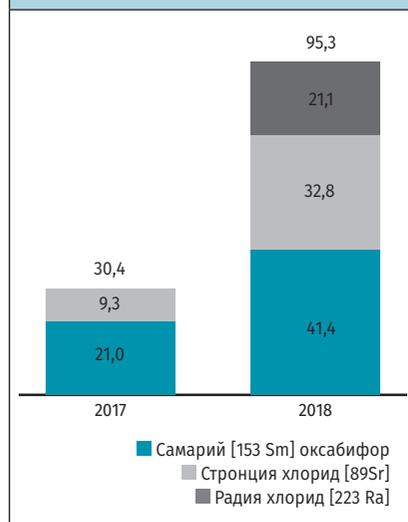
Достижения Bayer в сегменте разработок принципиально новых препаратов для борьбы с трудноизлечимыми формами рака находят практическое применение в клинической практике не только в Европе, но и в нашей стране. С 2018 г. уникальный по своему составу препарат на основе радия хлорида [223Ra] Ксофиго стал доступен российским пациентам, а с 2019 г. лечение можно получить в рамках высокотехнологичной медицинской помощи. В целом в российской

клинической онкологической практике используются разные варианты радиоизотопной терапии. По данным компании IQVIA, в 2018 г. объем российского рынка радиофармпрепаратов, применяемых в качестве средств паллиативной обезболивающей терапии и для лечения рака\*, достиг 95,3 млн руб. в ценах закупки, что на 213,5% выше показателей 2017 г. (рис.). В клинической практике используются тропные к костной ткани изотопы с бета-излучением стронций-89, самарий-153, предназначенные для купирования болевого синдрома при костных метастазах. Однако вследствие относительно длинной волны излучения бета-частиц при их применении поражается костный мозг [1]. Ксофиго стал первым высокоэффективным радиофармпрепаратом в России на основе альфа-излучения, что позволяет существенно снизить повреждение здоровых окружающих тканей за счет меньшей длины пробега (менее десяти диаметров клетки) этого радиоизотопа. Кроме того, данный препарат не только уменьшает болевой синдром, но и обладает противоопухолевым действием [2].

Ксофиго выпускается в виде раствора для внутривенного введения. Эффективность применения препарата радия-223 (Ra-223) у больных метастатическим КРПЖ с симптомами костными метастазами доказана в рандомизированном плацебо-контролируемом КИ ALSYMPCA [1]. На этом основании препарат включен в рекомендации ведущих медицинских сообществ, таких как Европейское общество медицинской онкологии (ESMO), Национальная всеобщая онкологическая сеть США (NCCN), Европейская ассоциация урологов (EAU), а также в рекомендации Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) и Ассоциации онкологов России (АОР) [3].

Специально для российских пациентов компания Bayer разработала программный продукт Radium, позволяющий сделать заказ на производство упаковки радия-223 хлорида

**РИСУНОК** Предпочтение фармацевта в выборе ЛС



медицинской организацией, в которой наблюдается пациент.

Программа сама рассчитывает требуемую терапевтическую дозу альфа-излучения, исходя из массы тела пациента и дня жизни радиофармпрепарата в момент его запланированного введения. С этого момента запускается поминутный контроль пути радиофармпрепарата по всей логистической цепочке. Точно на 10-й день жизни радия-223 хлорид доставляют в Москву, а затем спецтранспортом в отделение радионуклидной терапии заказавшей его больницы, а также в другие города самолетом. Данное логистическое решение – еще один важный шаг в лечении россиян, страдающих раком предстательной железы.



#### ИСТОЧНИКИ

1. Ксофиго – новое звено в эффективной последовательной схеме лечения метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Эффективная фармакотерапия. 2017;37:34–42.
2. Инструкция по применению к препарату Ксофиго.
3. Официальный сайт компании Bayer. Ссылка: <https://pharma.bayer.ru/scripts/pages/ru/catalog/xofigo.php>.

\*Учитывались объемы продаж препаратов АТС-групп 4-го уровня V10BX и V10XX, применяемых в онкологии в качестве средств терапии.