

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091743** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.12.08

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.01.25

(54) **ВАКЦИНАЦИЯ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ ПАРАЛЛЕЛЬНО С ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

(31) 18153415.7

(32) 2018.01.25

(33) EP

(86) PCT/EP2019/051842

(87) WO 2019/145471 2019.08.01

(71) Заявитель:
СОТИО А.С. (CZ)

(72) Изобретатель:

Шпишек Радек, Бартункова Йиржина
(CZ)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к вакцине на основе дендритных клеток для применения при лечении рака, где вакцина на основе дендритных клеток вводится пациенту параллельно с химиотерапией с использованием по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

A1

202091743

202091743

A1

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ ПАРАЛЛЕЛЬНО С ХИМИОТЕРАПИЕЙ

5

Иммунная система - это мощный инструмент, который если его использовать эффективно, может повысить эффективность цитотоксических агентов и улучшить результаты лечения пациентов, страдающих от рака.

10

Предполагается, что вакцинация станет эффективным методом использования иммунной системы для уничтожения раковых клеток. Активность иммунной системы в основном зависит от антиген-специфических Т клеток $CD8^+$, которые генерируют цитотоксические Т-лимфоциты (CTL), чтобы остановить развитие рака (*Palucka and Banchereau 2013*). Компоненты иммунной системы,

15

необходимые для индукции таких Т клеток $CD8^+$, включают презентацию антигенов соответствующими антиген-презентирующими клетками (APC).

20

Дендритные клетки (DC) являются наиболее эффективными APC и являются важным компонентом вакцинации благодаря их способности захватывать, процессировать и презентировать антигены Т клеток (*Banchereau and Steinman 1998*). Было разработано несколько стратегий вакцинации против рака, основанных на DC (*Galluzzi et al, 2012*). Одна из стратегий заключается в том, чтобы культивировать полученные от пациента (аутологичные) моноциты со специфическими комбинациями цитокинов, нагружать их опухоль-ассоциированным антигеном (ТАА) *ex vivo* в присутствии адъювантов для ускорения созревания DC и в конечном итоге повторно вводить их пациенту.

25

Другие стратегии заключаются в доставке ТАА в DC *in vivo* или в подходах, основанных на экзосомах, полученных из DC (*Galluzzi et al, 2012*). Эти стратегии были протестированы в ходе многочисленных клинических испытаний, охватывающих множество видов рака (*Galluzzi et al, 2012; Vacchelli et al, 2013; Bloy et al, 2014; Garg et al, 2017*). Однако эти вакцины на основе DC,

30

испытанные в ходе клинических испытаний, характеризовались относительно низкой терапевтической эффективностью. Низкую эффективность можно объяснить многими причинами, такими как агенты созревания, используемые в процессе получения вакцины DC, ограниченная иммуногенность ТАА,

нагруженных на DC, субоптимальная локализация *in vivo* вводимых DC и/или состав вакцин на основе DC (*Galluzzi et al, 2012*). Низкая эффективность также может быть связана с дизайном клинических испытаний, при которых лечение обычно включает стандартную химиотерапию. Было установлено, что после
5 химиотерапии восстановление иммунной системы может происходить медленнее чем предполагалось (*Verma et al, 2016*), что еще раз подчеркивает непредсказуемость комбинированного лечения, включающего вакцину DC и химиотерапию.

С другой стороны, несмотря на огромные усилия по оптимизации лечения
10 первой линии опухолей и разработке оптимального терапевтического подхода для исключения рецидива после химиотерапии, по-прежнему, существует множество показаний к лечению опухоли с высокой медицинской потребностью, и доступным остается лишь ограниченное количество вариантов лечения
15 пациентов с рецидивом заболевания, и большинство таких пациентов в конечном итоге умирают. Вакцины DC могут быть новым терапевтическим вариантом для таких онкологических пациентов, который может улучшить их ожидаемую продолжительность и качество жизни из-за ожидаемого очень умеренного побочного эффекта по сравнению, например, со стандартными
20 химиотерапевтическими агентами. Но надежда, возлагаемая на вакцины DC, пока не оправдалась, так как не наблюдались значительные улучшения у пациентов, которым вводили только одну одобренную вакцину DC - sipuleucel T, которая характеризовалась некоторым дополнительным преимуществом, которое, однако, не было оценено Немецким институтом качества и
25 эффективности в здравоохранении (IQWiG) (Пресс релиз “Sipuleucel-T in prostate cancer: indication of added benefit” of the IQWiG, 19 марта 2015; <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/sipuleucel-t-in-prostate-cancer-indication-of-added-benefit.6618.html>; получено 12 декабря 2017).

Несмотря на идентификацию оптимизированных протоколов получения
30 вакцин DC, все еще существует потребность в оптимальных схемах лечения в сочетании со стандартными химиотерапевтическими методами, чтобы создать вакцины DC как эффективный вариант лечения с целью продлить интервал ремиссии до следующего рецидива и курса лечения следующей линии и/или для повышения показателей выживаемости пациентов.

Авторами изобретения неожиданно было установлено, что вакцина DC, введенная параллельно с курсом химиотерапии, оказывала более благоприятный эффект в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирующего рака у онкологических пациентов, чем один стандартный курс химиотерапии.

Определения

Термин «вакцина на основе дендритных клеток» или «вакцина DC» относится к DCs человека для терапевтического применения, которые можно вводить в виде препарата, полученного без источника антигена или с источником антигена. Предпочтительно, DC получают после их нагрузки источником антигена, полученным из опухоль-ассоциированного пептида(ов), полных антигенов из ДНК или РНК, полного антиген-белка, идиотипического белка, лизата опухоли, цельных опухолевых клеток или доставленного с помощью вирусного вектора полного антигена, и которые впоследствии необязательно подвергали созреванию в присутствии агонистов toll-подобных рецепторов. Более предпочтительно, DC нагружали цельными опухолевыми клетками, обработанными в условиях гибели иммуногенных клеток, как описано, например в (*Fucikova et al, 2014*). Затем нагруженные DC можно подвергать дальнейшему созреванию. Созревание происходит, например, при культивировании нагруженных DC в присутствии факторов созревания, таких как агонисты toll-подобных рецепторов (например, poly[I:C] или LPS).

Термин «агонисты toll-подобных рецепторов» относится к соединениям, связывающимся с toll-подобными рецепторами (TLR), например, липополисахариды, связывающиеся с TLR4, двухцепочечная РНК или полиинозиновая:полицицидиловая кислота (poly[I:C]), связывающаяся с TLR3. Более того, агонисты TLR1, TLR2, TLR5 и TLR8 являются пригодными для созревания. Экспрессия TLR и его функция в DC описаны в обзорной статье *Schreibelt et al, 2010*, где в таблице 1 описаны DC, полученные из моноцитов (moDC).

Термин «химиотерапия» означает курс лечения, в ходе которого используют лекарственные средства или агенты для прекращения роста опухолевых клеток, которые либо вызывают гибель клеток (цитотоксические агенты), либо останавливают деление клеток (цитостатические агенты).

Химиотерапевтические лекарственные средства могут включать алкилирующие агенты или агенты, подобные алкилирующим агентам, такие как карбоплатин или цисплатин, антиметаболиты, такие как гемцитабин, пеметрексед, метотрексат, противоопухолевые антибиотики, такие как доксорубин, ингибиторы топоизомеразы, такие как топотекан, иринотекан или этопозид, ингибиторы митоза, такие как доцетаксел, паклитаксел, винбластин или винорелбин. Другие примеры химиотерапевтических средств представлены Американским онкологическим обществом и их можно найти на сайте <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html> ('American Cancer Society - How Chemotherapy Drugs Work' 2016). Такие лекарственные средства обычно представляют собой низкомолекулярные лекарственные средства (органические соединения с низкой молекулярной массой, например <900 Да). Химиотерапия может также включать другие схемы лечения, такие как гормоны и аналоги гормонов, низкомолекулярные лекарственные средства (например, ингибиторы киназ, ингибиторы PARP), вакцины отличающиеся от вакцин DC, биопрепараты (например, антитела), или их комбинации. Химиотерапевтические средства можно вводить перорально, инъекцией или вливанием или местным способом на кожу в зависимости от типа и стадии рака, который подлежит лечению. Их можно вводить в отдельности или в сочетании с другими видами лечения, такими как хирургия, лучевая терапия.

В контексте настоящего изобретения термин «химиотерапия» в предпочтительном варианте осуществления исключает любые агенты, которые используют в контексте противоопухолевой терапии для снижения регуляторного T клеточного ответа. Таким образом, в одном варианте настоящего изобретения, химиотерапевтическим агентом не является циклофосфамид (*Berd and Mastrangelo 1987; Fucikova et al. 2017*).

Термин «химиотерапия» также включает «неoadьювантную химиотерапию», которая означает курс химиотерапии, назначаемый в качестве первой стадии для уменьшения размера опухоли перед основным курсом лечения, которым обычно является хирургия.

Термин «химиотерапия» также включает «вспомогательную химиотерапию», которая означает курс химиотерапии, назначаемый после

первичного курса лечения (например, хирургия или облучение) для лечения остаточной опухоли и/или для предотвращения метастазов или воздействия на них. В контексте настоящего изобретения вакцины на основе дендритных клеток не относятся к вспомогательной химиотерапии.

5 Курс химиотерапии обычно проводят циклами: после периода лечения следует период восстановления, затем еще один период лечения и так далее. Таким образом, «цикл» означает один период лечения, за которым следует один период восстановления.

10 Для лечения одного и того же заболевания можно использовать несколько лекарственных средств, то есть использовать «комбинированную химиотерапию».

15 «Завершение» химиотерапии достигается, когда последнее введение химиотерапевтического средства завершается в ходе последнего цикла. Во избежание неопределенности, последним циклом может являться последний запланированный цикл или, если курс химиотерапии «прекращен» (например, до завершения из-за нежелательных побочных эффектов или отсутствия ответной реакции на лечение), то такой цикл является последним введенным циклом.

20 «Поддерживающее лечение» означает лечение после исходного курса химиотерапии или лечение, которое начинают в ходе исходного курса химиотерапии после полной ремиссии или частичной ответной реакции (*Sakarya 2016; Ellis 2016*). Его назначают, чтобы исключить повторное развитие рака после его исчезновения или уменьшения размера опухоли. Такое лечение может включать лечение отобранными лекарственными средствами с умеренными
25 побочными эффектами, такими как гормоны и аналоги гормонов (например, энзалутамид, абиратерон, тамоксифен, агонисты и антагонисты LHRH), ингибиторы киназ (например, эрлотиниб, афатиниб, гефитиниб, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, дабрафениб, траметиниб и озимертиниб), ингибиторы PARP (например, олапариб, нирапариб), вакцины отличающиеся от вакцин DC, биопрепараты (например, антитела, например бевацизумаб, пембролизумаб,
30 ниволумаб). Таким образом, цель поддерживающего лечения заключается в поддержании состояния полной ремиссии или частичной ремиссии у пациента. Предпочтительно, такое лечение можно назначать в течение продолжительных периодов времени в отсутствии отрицательных явлений, которые приводят к

прекращению лечения. Из поддерживающей терапии исключены лечение с использованием интерферона/гидроксихлорохина (IFN/HCQ). Предпочтительно описанный выше первоначальный курс химиотерапии является вспомогательной химиотерапией, после которой проводят поддерживающее лечение.

5 Введение вакцины DC можно начинать одновременно с химиотерапией или в период продолжающегося курса химиотерапии и, следовательно, терапию вакциной DC проводят «параллельно» с химиотерапией. Термин «параллельное» введение включает, что либо оба типа лечения, терапия вакциной DC и химиотерапия, завершены или прекращены, либо терапию вакциной DC
10 продолжают после завершения или прекращения химиотерапии. Термин «параллельное» также включает, что вакцину DC можно вводить на любой стадии продолжающейся химиотерапии, например, в ходе любого цикла химиотерапии. В ходе каждого цикла вакцину DC можно вводить в период лечения и/или период восстановления. Таким образом, при использовании
15 термина «параллельное введение химиотерапевтического средства и вакцины DC» подразумевается, что период химиотерапии перекрывается по меньшей мере на некоторое время с периодом лечения DC вакциной.

У пациента будет наблюдаться «ответная реакция» на химиотерапию», если лечение является эффективным, то есть прекращается дальнейший рост опухоли и/или снижается размер метастазов или опухоли.
20

Пациент является «невосприимчивым» к химиотерапии, если у него (или у нее) не наблюдается ответная реакция на лечение с самого начала или в течение курса химиотерапии, что указывает на то, что рак является или становится устойчивым к химиотерапевтическому препарату.

25 Излеченный рак может «рецидивировать» или являться «рецидивирующим», если после периода улучшения снова наблюдаются рак или признаки и симптомы рака.

Термин «биопрепарат» означает соединение, которое в большинстве случаев экспрессируют методом рекомбинантных ДНК и используют для профилактики, диагностирования или лечения рака и других заболеваний.
30 Биопрепараты включают антитела, лекарственные средства на основе нуклеиновых кислот, гибридные белки, гормоны и аналоги гормонов или цитокины. В отличие от большинства низкомолекулярных

химиотерапевтических агентов, которые получают химическим синтезом и их структура известна, множество биопрепаратов представляют собой сложные смеси и/или пост-трансляционно модифицированные вещества, которые нельзя идентифицировать или характеризовать простым методом. Продукты биопрепаратов, включая полученные методом биотехнологии, как правило, чувствительны к нагреванию и подвержены микробному заражению. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения биологический агент не является вирусом.

«Терапия первой линии» означает первый курс лечения заболевания. Такое лечение в большинстве случаев представляет собой стандартный набор методов лечения, таких как хирургия с последующими химиотерапией и лучевой терапией. Если такое лечение используют само по себе, то терапию первой линии обычно рассматривают как наилучший способ лечения. Если в результате такого лечения заболевание не излечивается или оно вызывает серьезные побочные эффекты, то можно добавлять другие варианты лечения или использовать их вместо указанного лечения. Терапию первой линии можно также называть индукционной терапией, первичной терапией или первичным лечением.

«Химиотерапия первой линии» представляет собой лечение с использованием по меньшей мере одного химиотерапевтического агента в качестве части терапии первой линии. Следует понимать, что термин «химиотерапия первой линии» не включает параллельное применение лечения вакциной на основе дендритных клеток.

«Химиотерапия второй линии» представляет собой химиотерапию, которую назначают, если у пациента не наблюдается ответная реакция на исходное лечение (терапию первой линии), или если терапия первой линии становится неэффективной.

«Химиотерапия третьей линии» представляет собой химиотерапию, которую назначают, если как первоначальное лечение (терапия первой линии), так и последующее лечение (терапия второй линии) были неэффективными или становятся неэффективными.

«Общая выживаемость» (OS) означает период времени либо от даты установления диагноза, либо даты рандомизации, либо начала лечения

заболевания, такого как рак, до настоящего времени, когда пациент еще остается живым. В ходе клинических испытаний, определение общей выживаемости является одним из способов оценки эффективности нового способа лечения.

5 «Рандомизация» в ходе клинических испытаний представляет собой процесс, с помощью которого субъектов распределяют методом случайного выбора в отдельные группы, в которых сравнивают различные виды лечения или другие варианты вмешательства. Рандомизация дает каждому участнику равные шансы попасть в любую из групп.

10 «Показатель общей выживаемости» представляет собой долю людей в группе исследования или группе лечения, которые остаются живыми в течение определенного периода времени после установления диагноза заболевания, рандомизации или начала лечения заболевания, такого как рак. Показатель общей выживаемости часто устанавливают как пятилетнюю выживаемость, которая представляет собой долю людей в группе исследования или группе
15 лечения, которые остаются живыми через пять лет после постановки диагноза или начала лечения.

«Выживаемость без прогрессирования рака» (PFS) означает период времени лечения и после лечения заболевания, такого как рак, когда пациент с диагнозом
20 рак остается живым и при этом его состояние не ухудшается. В ходе клинических испытаний измерение выживаемости без прогрессирования рака является одним из методов для оценки эффективности нового метода лечения.

Пациент является «излеченным» от рака, когда он находится в состоянии полной ремиссии и отсутствуют все признаки и симптомы рака. В предпочтительном варианте пациент рассматривается как «излеченный», если
25 он/она остается в состоянии полной ремиссии в течение 5 лет или более. Таким образом терапия «не привела к излечению» пациента, если например, пациент не находится в состоянии полной ремиссии, если у пациента наблюдается рецидив, или если рак является рефрактерным.

30 «Стандартное лечение» (SOC) означает лечение, которое признано медицинскими экспертами в качестве надлежащего лечения определенного типа заболевания и широко используется профессионалами в области здравоохранения. Его также можно назвать передовой практикой, стандартной медицинской помощью или стандартной терапией.

«Серьезное отрицательное явление» (SEA) означает любой серьезный нежелательный опыт, связанный с применением медицинского продукта при лечении пациента. Событие является серьезным, если исход для пациента означает угрозу жизни, летальный исход, госпитализацию/продление

5 госпитализации, врожденную аномалию, стойкую или значительную инвалидность/утрату трудоспособности, требующую вмешательства для предотвращения травмы/повреждения, приводящих к потере трудоспособности. или важное медицинское событие (например, серьезные проблемы с дыханием, заболевание крови, припадки/судороги, лекарственная зависимость).

10 Термин «доза» означает отмеренное, определенное количество лекарственного средства или вакцины DC, которое вводят в данный момент времени, например, ежедневная доза x клеток.

Термин «опухоль-ассоциированный пептид (пептиды)» означает пептид, который может быть связанным с опухолью. Присутствие пептида может быть

15 строго коррелировано с присутствием определенных опухолевых клеток. Они могут быть высоко специфичными к определенной опухоли, но опухоль-ассоциированные пептиды могут также быть связанными с различными опухолями. Более того, пептиды могут также присутствовать не только в опухолевых клетках, но в нормальных клетках, однако затем опухоль-

20 ассоциированные пептиды могут экспрессироваться в больших количествах в опухолевых клетках. Опухоль-ассоциированные пептиды могут также включать только частичные последовательности более крупного опухоль-ассоциированного белка, то есть «полноразмерного» опухоль-ассоциированного белка. Опухоль-ассоциированные пептиды можно выделять из соответствующих

25 опухолевых клеток или их можно продуцировать в виде рекомбинантных пептидов.

Термин «полные антигены из ДНК или РНК» относится к случаю, когда дендритные клетки нагружают ДНК или РНК, которая кодирует полноразмерную последовательность антигена.

30 Термин «полный антиген-белок» означает, что антиген включает полноразмерную последовательность исследуемого белка в качестве антигена, а не только последовательность, полученную из пептидных эпитопов полного белка.

Термин «идиотипический белок» относится к идиотипу белка-мишени, который состоит из уникальных антигенных детерминант в переменных областях, например клонального иммуноглобулина (Ig), экспрессируемого опухолевыми клетками.

5 Термин «лизат опухоли» относится к композиции, включающей опухолевые клетки и буферный раствор для лизиса, где буферный раствор для лизиса содержит агенты, которые лизируют опухолевые клетки. Таким образом, внутриклеточные, трансмембранные и/или внеклеточные компоненты опухоли могут присутствовать в лизате опухоли и служить в качестве антигенов согласно
10 настоящему изобретению.

Термин «цельные опухолевые клетки» относится к применению цельных опухолевых клеток, которые не подвергались лизису в буферном растворе для лизиса.

15 Термин «полный антиген, доставленный с помощью вирусного вектора» означает, что антиген доставляют к дендритным клеткам с помощью вирусного вектора. Например, полный антиген может представлять собой полноразмерный белок и вирусный вектор, кодирующий белок, и таким образом, белок экспрессируется в дендритных клетках после трансфектирования вирусным вектором.

20 Термин «таксан» относится к классу соединений дитерпенов, которые содержат структуру с ядром таксадиена. Примеры таксанов включают, но не ограничиваются только ими, паклитаксел, доцетаксел и кабацитаксел.

Термин «комплекс платины» относится к соединению комплекса металла, где платина является компонентом металла. Например, платина может
25 образовывать комплекс с атомами кислорода или азота в составе одного или более органических или неорганических соединений, при этом образуется комплекс платины. Примеры комплексов платины включают, но не ограничиваются только ими, карбоплатин и цисплатин.

Использованный здесь термин «впервые диагностированный рак» или
30 «впервые диагностированный рак яичников» означает, что у онкологического пациента прежде никогда не был диагностирован конкретный рак, например рак яичников.

Использованный здесь термин «прогрессирующий рак яичников» относится к раку яичников стадии III B, III C и IV согласно определению Международной ассоциации акушерства и гинекологии. [FIGO].

5 Если в настоящем описании и формуле изобретения используется термин «включающий», то он не исключает другие элементы. Для целей настоящего изобретения термин «состоящий из» считается предпочтительным вариантом осуществления термина «включающий». Если в дальнейшем определено, что группа включает по меньшей мере определенное количество вариантов осуществления, это также следует понимать, что описана группа которая
10 предпочтительно состоит только из этих вариантов осуществления.

Если термин указан в единственном числе, то он включает и множественное число этого термина, если не указано иное.

Термин «по меньшей мере», такой как «по меньшей мере один химиотерапевтический агент», таким образом может означать, что присутствуют
15 один или более химиотерапевтических агентов. Термин «их комбинация» в том же самом контексте относится к комбинации, включающей один или более химиотерапевтических агентов.

Технические термины использованы в обычном смысле. Если определенным терминам придается конкретное значение, ниже будут даны
20 определения терминов, в контексте которых эти термины используются.

Описание настоящего изобретения

В первом объекте настоящего изобретения предлагается вакцина DC для применения при лечении рака, где вакцину DC вводят пациенту параллельно с химиотерапией с использованием по меньшей мере одного
25 химиотерапевтического агента. Предназначенные для применения химиотерапевтические агент или агенты могут быть определены квалифицированным практикующим врачом, и могут представлять собой стандартный курс лечения типа рака подлежащего лечению. В зависимости от стандартного лечения, химиотерапевтические агент/агенты можно вводить в
30 один цикл или в несколько циклов. Продолжительность, частота и число циклов зависят от рака, подлежащего лечению, и от использованного агента/агентов. Все химиотерапевтические агенты можно вводить в один день в ходе одного цикла, в несколько последующих дней или непрерывно амбулаторному или

стационарному пациенту. Лечение может продолжаться в течение минут, часов или дней в зависимости от конкретного протокола. Химиотерапию можно повторять еженедельно, через каждые две недели или ежемесячно. Обычно цикл определяют в месячных интервалах. Например, два двухнедельных сеанса химиотерапии, за которыми следует период восстановления, можно классифицировать как один цикл. В большинстве случаев общее количество циклов - или продолжительность химиотерапии от начала до завершения - определяется научными исследованиями и клиническими испытаниями. Пока существуют обнаруживаемые признаки рака, продолжительность химиотерапевтического лечения будет зависеть от ответной реакции рака на терапию. Если рак полностью исчезает (полная ответная реакция), химиотерапия может продолжаться в течение 1-2 циклов после этого наблюдения, чтобы максимизировать вероятность поражения всех микроскопических, то есть неопределяемых опухолей. Если размер опухоли сокращается, но рак не исчезает (частичная ответная реакция), химиотерапия может продолжаться до тех пор, пока наблюдается переносимость к химиотерапии и опухоль не растет (прогрессирует).

Если опухоль продолжает расти в ходе химиотерапии, то химиотерапию прекращают, и пациент рассматривается как невосприимчивый к химиотерапии и такая химиотерапия считается завершенной. Химиотерапию также можно рассматривать как завершенную, когда завершено последнее введение химиотерапевтического агента в ходе последнего цикла.

Неожиданно было установлено, что у онкологических пациентов, которым вводили вакцину DC параллельно с химиотерапией, наблюдалась более длительная общая выживаемость по сравнению с пациентами, прошедшими только курс химиотерапии (см. Фиг. 2, 3, 5, 6 и 8). Еще более неожиданно было установлено, что увеличение общей выживаемости наблюдалось, если вакцину DC комбинировали с различными типами химиотерапевтических комбинаций (карбоплатин/паклитаксел или карбоплатин/генцитабин), когда вакцину DC использовали в различных схемах лечения (в сочетании с химиотерапией первой линии или с химиотерапией второй линии) и когда вакцину DC использовали для лечения различных видов рака (например, рак яичника или рак легких).

Вакцину DC можно перерабатывать в формы для внутривенного, внутривенного или подкожного введения, предпочтительно для подкожного введения. Вакцину DC можно перерабатывать, например, в формы для вливания или струйного вливания, и их можно вводить в смеси с адьювантом (*Elster, 5 Krishnadas and Lucas 2016*). Можно использовать системное, локально-региональное или местное введение. Когда доза вводится инъекцией, дозу можно вводить в виде одной или нескольких инъекций, предпочтительно в виде двух инъекций. Предпочтительно вакцину DC можно вводить пациенту подкожно в области лимфатических узлов, расположенных вблизи областей 10 развития рака, подлежащего лечению. Известны различные системы доставки и их можно использовать для доставки вакцины DC. Способ введения определяет практикующий врач.

В контексте настоящего изобретения термин химиотерапия относится к классу соединений, используемых в качестве цитостатических или 15 цитотоксических агентов. В предпочтительном варианте по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина, пэгилированного липосомального доксорубина, этопозиды, топотекана, иринотекана, олапариба, рупаратиба, трабектедина, нирапариба, митоксантрона, кабацитакселя, винорелбина, 20 пеметрекседа, винбластин и альбумин-связанного паклитакселя. Конкретная схема химиотерапии может быть продиктована установленным стандартным методом лечения конкретного рака, подлежащего лечению, и ее может предложить практикующий врач. В предпочтительном варианте циклофосфамид не является химиотерапевтическим агентом. В частности, низкая доза 25 циклофосфамида не является химиотерапевтическим агентом согласно настоящему изобретению, если его используют для снижения функции регуляторных Т клеток (*Berd and Mastrangelo 1987; Fucikova et al, 2017*) и перед вакцинацией DC, как описано в предшествующем уровне техники (*Dong et al, 2016*). Химиотерапия может включать лекарственные средства, назначаемые для 30 поддерживающей терапии, или назначаемые до прогрессирования рака, такие как гормональная терапия (например, энзалутамид, абиратерон, тамоксифен, агонисты и антагонисты LHRH), направленная терапия (например, эрлотиниб, афатиниб, гефитиниб, кризотиниб, алектиниб, церитиниб, дабрафениб,

траметиниб и озимертиниб) и биопрепараты (например, антитела, такие как бевацизумаб, пембролизумаб, ниволумаб). Для исключения неопределенности, химиотерапия согласно настоящему изобретению не включает лекарственные средства, назначенные для лечения сопутствующих заболеваний, для предотвращения или лечения побочных эффектов или помощи пациенту в восстановлении после побочных эффектов (например, эритропоэтин).

Первую дозу вакцины DC вводят параллельно с каждым циклом химиотерапии, и ее можно вводить дополнительно после завершения/прекращения химиотерапии. Первое введение вакцины DC можно начинать в ходе первого цикла химиотерапии, или второго цикла химиотерапии, или третьего цикла химиотерапии или в ходе более поздних циклов химиотерапии. Предпочтительно введение первой дозы вакцины DC начинают после 2-го цикла химиотерапии и продолжают после завершения/прекращения химиотерапии. В предпочтительном варианте пациент проходит по меньшей мере 6 циклов химиотерапии.

В предпочтительном варианте вакцину DC вводят пациенту параллельно с химиотерапией с использованием по меньшей мере одного химиотерапевтического агента, где эта химиотерапия является химиотерапией первой линии. Тип лечения первой линии зависит от рака подлежащего лечению и от стадии рака (например, система определения стадий TNM - опухоль/лимфатические узлы/метастазы («Национальный институт рака - Диагностика и стадирования» 2015) или определение стадий рака яичников FIGO ("FIGO определение стадий рака яичников" 2014)). Например, в случае лечения первой линии рака яичников вакцину на основе дендритных клеток можно вводить параллельно с комбинированной химиотерапией таксаном или комплексом платины, особенно с комбинированной терапией паклитакселом и карбоплатины, или с комбинированной химиотерапией доцетакселом и карбоплатины. В другом варианте комбинированной химиотерапии можно использовать комбинацию пэгилированного липосомального доксорубина и карбоплатина. В целом, методы лечения с помощью химиотерапии первой линии, используемые в случае рака, такого как рак яичников, рак предстательной железы и рак легких на различных стадиях, хорошо известны,

при этом введение вакцины на основе дендритных клеток описано на сайте <http://www.cancertherapyadvisor.com> (*CancerTherapyAdvisor 2017b, 2017c, 2017a*).

Настоящее изобретение также относится к лечению вакциной DC, которую вводят пациенту параллельно с химиотерапией, когда предшествующий курс химиотерапии оказался неэффективным при лечении пациента от рака. Предшествующая химиотерапия могла не привести к излечению пациента из-за того, что у пациента случился рецидив после завершения или прекращения предшествующей химиотерапии, или из-за того, что пациент был невосприимчив к химиотерапии. Предпочтительно, при использовании схемы химиотерапии второй линии или более поздних схем химиотерапии, введение первой дозы вакцины DC начинают после 2-го цикла химиотерапии и продолжают после завершения/прекращения химиотерапии.

В другом объекте настоящего изобретения, введение вакцины DC для применения при лечении рака можно продолжать в комбинации с поддерживающей терапией, как только завершена первоначальная химиотерапия. Примеры поддерживающей терапии рака яичников включают лечение бевацизумабом (продолжение поддерживающего лечения после лечения первой линии карбоплатином/паклитакселом), олапарибом (после платиночувствительного лечения второй линии и после лечения третьей линии) или нирапарибом (после лечения третьей линии). Примеры поддерживающей терапии немелкоклеточной аденомы или карциномы легких, включают лечение бевацизумабом после лечения первой линии. В предпочтительном варианте поддерживающая терапия включает поддерживающую терапию бевацизумабом, олапарибом и/или нирапарибом. Различные типы вакцин DC широко известны в уровне техники и их можно разделить на различные группы согласно методу с помощью которого DC нагружают в обычном или импульсном режиме опухолевыми антигенами (см. *Turnis and Rooney 2010; Elster, Krishnadas and Lucas 2016*), которые включены в настоящее описание в качестве ссылок. Соответственно, вакцина DC для применения при лечении рака, введенная пациенту параллельно с химиотерапией, представляет собой вакцину DC, нагруженную *ex vivo* источником антигена, которым является источник антигена, предпочтительно выбранный из опухоль-ассоциированного пептида(ов), полных антигенов из ДНК или РНК, полного антиген-белка,

идиотипического белка, лизата опухоли, цельных опухолевых клеток или доставляемого вирусным вектором полного антигена. Вакцину DC можно необязательно подвергать созреванию в присутствии агонистов toll-подобного рецептора (например, poly[I:C] или LPS). Предпочтительно вакцина DC
5 созревает в присутствии агониста TLR3 poly[I:C]. Лизат опухоли может являться аутологичным или аллогенным/гетерологичным. Аналогичным образом, цельные опухолевые клетки могут являться аутологичными или аллогенными / гетерологичными. Цельные опухолевые клетки и лизат опухоли могут происходить из одной или нескольких линий опухолевых клеток, и они могут
10 быть выбраны для конкретного присутствия антигенов, соответствующих опухоли пациента, подлежащей лечению. Источник антигенов может быть выбран и DC можно нагружать известными специалистам данной области техники методами (*Turnis and Rooney 2010; Elster, Krishnadas, and Lucas 2016*).

В предпочтительном варианте изобретения источником антигена являются
15 цельные опухолевые клетки, и где эти опухолевые клетки предпочтительно инактивированы с помощью высокого гидростатического давления (ННР), например как описано в WO2013/004708 и WO2015/097037, включенных в данное описание в качестве ссылок (см. примеры 1-4 в WO2013/004708 и примеры 2 и 3 в WO2015/097037). Кратко, цельные опухолевые клетки из
20 клеточных линий или полученные от пациента, обрабатывают в условиях ННР в интервале от 200 до 300 МПа в течение от 10 мин до 2 часов. Такая обработка индуцирует особый тип апоптоза, называемый иммуногенной гибелью клеток (ICD) в обработанных опухолевых клетках, которую можно охарактеризовать экспрессией иммуногенных молекул на клеточной поверхности, таких как
25 HSP70, HSP90 и калретикулин, и высвобождением маркеров позднего апоптоза HMGB1 и АТР, и таким образом увеличение захвата таких клеток дендритными клетками (DC), что приводит к образованию DC презентующих множество опухолевых антигенов. Перед тем как нагружать DC, апоптотические опухолевые клетки можно криоконсервировать.

30 В предпочтительном варианте цельные опухолевые клетки, нагруженные на вакцину DC, являются аллогенными по отношению к пациенту. В то время как аутологичные опухолевые клетки предположительно лучше соответствуют опухолевым антигенам пациента, на практике очень сложно изготовить вакцину

DC из образцов биопсии аутологичных опухолей. Следовательно, предпочтительно использовать аллогенные опухолевые клетки, например линии опухолевых клеток, в которых экспрессированные опухолевые антигены перекрываются с типичными опухолевыми антигенами опухолевого заболевания, подлежащего лечению.

В свою очередь, DC можно получать из моноцитов, которые являются аутологичными в отношении пациента, нуждающегося в лечении.

Использованный здесь термин «моноциты» относится к циркулирующим в крови лейкоцитам, которые характеризуются бобовидным ядром и отсутствием гранул.

Моноциты могут вызвать формирование дендритных клеток. Моноциты можно выделить из крови пациента любым методом, известным специалистам в данной области техники, причем предпочтительным методом является лейкоферез.

Лейкаферез позволяет собирать моноциты, которые являются аутологичными пациенту, нуждающемуся в лечении, и которые можно использовать для получения вакцины DC. Лейкаферез можно проводить любым методом, известным специалистам в данной области техники.

Обычно дендритные клетки выделяют из моноцитов, полученных методом лейкофереза перед химиотерапией, которую проводят одновременно с вакцинацией DC. Так как множество курсов химиотерапии индуцируют нейтропению, лейкоферез после начала химиотерапии может привести к потере жизнеспособных клеток и, следовательно, к снижению количества и/или качества вакцины DC.

В другом объекте настоящего изобретения пациенту вводят от 5 до 30 доз вакцины на основе дендритных клеток, и предпочтительно пациенту вводят от 8 до 15 доз вакцины на основе дендритных клеток. В еще одном варианте пациенту вводят по меньшей мере 8 доз вакцины на основе дендритных клеток. При получении вакцины DC ее можно разделить на множество аликвотных частей, причем каждая аликвотная часть содержит одно и то же количество DC. Аликвотные части вакцины DC можно криоконсервировать до использования. Одна или более аликвотных частей может составлять одну дозу. Число доз, которые необходимо ввести пациенту, определяет лечащий врач. Число доз, которые необходимо ввести пациенту, может также зависеть от того, вводилась ли вакцина DC дополнительно во время поддерживающего лечения. Количество

доз, доступных для лечения, также может зависеть от результатов лейкофереза, но предпочтительно не должно быть не менее 15 доз. Вакцину DC можно вводить пациенту параллельно с химиотерапией с интервалами между введениями доз в 1 неделю, интервалами в 2 недели, интервалами в 3 недели, 5 интервалами в 5 недель или интервалами в 6 недель, и предпочтительно с интервалами в 3 недели. Продолжительность интервала может определяться в зависимости от рака, подлежащего лечению, от стадии рака, от схемы курса химиотерапии или от решения практикующего врача. Продолжительность интервала может также изменяться в ходе лечения, начиная с короткого 10 интервала для первых доз (например, с интервалом 3 недели), с последующим более продолжительным интервалом для поздних доз (например, с интервалом 6 недель). В предпочтительном варианте схема введения доз предпочтительно включает введение 5 первоначальных доз с интервалами 3 недели во время периода химиотерапии, с последующим введением дополнительных доз, 15 предпочтительно 5 доз с интервалом в 6 недель. Такая схема введения является особенно предпочтительной для лечения рака яичников и рака легких.

В другом предпочтительном варианте вакцину на основе дендритных клеток для применения вводят по схеме, включающей 5 доз введенных с интервалом 3 недели, с последующим введением вплоть до 10 доз с интервалом 20 в 6 недель.

В одном варианте, подлежащий лечению рак не является опухолью жидких тканей, такой как лейкозы и лимфомы. Таким образом, является предпочтительным, что рак представляет собой рак солидной опухоли.

В еще одном варианте изобретение относится к лечению рака вакциной DC, 25 которую вводят пациентам параллельно с химиотерапией, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака легких, рака мозга, лейкоза и меланомы. В предпочтительном варианте рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака легких, рак мозга и лейкоза.

В другом варианте изобретение относится к лечению рака вакциной DC, 30 которую вводят пациентам параллельно с химиотерапией, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака легких, рака мозга и меланомы. Рак яичников включает эпителиальный рак яичников, маточных труб или первичный перитонеальный рак, и может относиться к

стадии I–IV согласно Международной ассоциации гинекологии и акушерства (FIGO). К раку предстательной железы относятся ацинарная аденокарцинома, протоковая аденокарцинома, переходно-клеточный рак, плоскоклеточный рак и мелкоклеточный рак, и его можно классифицировать с использованием бальной шкалы Глисона. Рак легких является преимущественно немелкоклеточным раком легких и включает аденокарциному легких, плоскоклеточную карциному легких и крупноклеточную карциному легких. В предпочтительном варианте осуществления подлежащий лечению рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака мозга и меланомы.

10 В другом предпочтительном варианте подлежащий лечению рак представляет собой рак яичников, предпочтительно впервые диагностированную эпителиальную карциному яичников, рецидив платиночувствительной эпителиальной карциномы яичников, и более предпочтительно впервые диагностированную эпителиальную карциному яичников. В еще одном предпочтительном варианте рак представляет собой рецидивирующий прогрессирующий рак яичников или рецидив платиночувствительной эпителиальной карциномы яичников.

20 В одном варианте рак яичников представляет собой прогрессирующий рак яичников, впервые диагностированную эпителиальную карциному яичников или рецидив рака яичников.

В другом варианте подлежащим лечению раком является рак легких, предпочтительно немелкоклеточный рак легких, и более предпочтительно стадия IV немелкоклеточного рака легких.

25 В предпочтительном варианте, по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина, пэгилированного липосомального доксорубина, этопозиды, топотекана, иринотекана, олапариба, рукапариба, трабектедина, нирапариба, энзалутамида, абиратерона, митоксантрона, кабазитаксела, винорелбина, пеметрекседа, метотрексата, 30 винбластина, альбумин-связанного паклитакселя, эрлотиниба, афатиниба, гефитиниба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба и озимертиниба; и биопрепаратов, и их комбинации.

В еще одном предпочтительном варианте химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина, пэгилированного липосомального доксорубина, этопозида, топотекана, иринотекана, трабектедина, митоксантрона, кабазитаксела, винорелбина, пеметрекседа, метотрексата, винбластина и альбумин-связанного паклитакселя, и их комбинаций.

В предпочтительном варианте химиотерапевтическое лечение также включает комбинированное лечение с использованием по меньшей мере двух химиотерапевтических агентов. В одном варианте химиотерапевтическое лечение включает комбинированное лечение, которое выбрано из таксана и комплекса платины; гемцитабина и комплекса платины; цисплатина и винорелбина; цисплатина и этопозида; цисплатина и пеметрекседа; цисплатина и иринотексана; гемцитабина и доцетакселя; карбоплатина и этопозида; карбоплатина и пеметрекседа; а также гемцитабина и доцетаксела. Особенно предпочтительно комбинированное лечение выбрано из следующих комбинаций лекарственных средств: паклитаксел и карбоплатин, паклитаксел и цисплатин, доцетаксел и карбоплатин, цисплатин и винорелбин, цисплатин и этопозид, цисплатин и гемцитабин, цисплатин и пеметрексед, цисплатин и иринотекан, гемцитабин и доцетаксел, карбоплатин и этопозид, карбоплатин и гемцитабин, карбоплатин и пеметрексед, а также гемцитабин и доцетаксел. Комбинированное лечение можно проводить по установленному стандарту лечения конкретного рака, подлежащего лечению, в соответствии с инструкцией, установленной в учреждении, и такое лечение может назначать практикующий врач. В предпочтительном варианте для лечения первой линии, предпочтительно лечения рака яичников или рака легких, можно вводить вакцину DC параллельно с химиотерапией, где химиотерапия представляет собой комбинацию таксана и комплекса платины, особенно комбинацию паклитаксела и карбоплатина. В другом предпочтительном варианте, особенно для лечения рецидивирующего прогрессирующего рака яичников, вакцину DC можно вводить параллельно с химиотерапией, где химиотерапия представляет собой комбинацию комплекса платины и гемцитабина, и предпочтительно комбинацию цисплатина и гемцитабина или карбоплатина и гемцитабина.

В другом предпочтительном варианте рак не является раком легких. В еще одном варианте рак не является немелкоклеточным раком легких стадии III.

5 В предпочтительном варианте для химиотерапевтического лечения немелкоклеточного рака легких стадии IV используют комбинацию соединения платины и таксана.

В другом предпочтительном варианте для химиотерапевтического лечения немелкоклеточного рака легких стадии IV используют комбинацию карбоплатина и паклитакселя.

10 В еще одном предпочтительном варианте для химиотерапевтического лечения впервые диагностированной эпителиальной карциномы яичников используют комбинацию соединения платины и таксана.

В другом предпочтительном варианте для химиотерапевтического лечения впервые диагностированной эпителиальной карциномы яичников используют комбинацию карбоплатина и паклитакселя.

15 В одном предпочтительном варианте для химиотерапевтического лечения рецидивирующего платиночувствительного эпителиального рака яичников используют комбинацию соединения на основе платины и гемцитабина.

20 В другом предпочтительном варианте для химиотерапевтического лечения рецидива платиночувствительного эпителиального рака яичников используют комбинацию карбоплатина и гемцитабина.

В еще одном варианте перед введением лекарственного средства в первом цикле химиотерапии у пациентов с диагнозом первого рецидива рака яичников проводят лейкоферез. После лейкофереза собранные аутологичные моноциты культивируют в присутствии цитокинов и получают незрелые DC.

25 Предпочтительными цитокинами являются GM-CSF и IL-4. Вакцину DC получают нагружая незрелые DC опухолевыми клетками, обработанными в условиях иммуногенной гибели клеток (ICD), предпочтительно обработанных при ННР линий аллогенных опухолевых клеток из того же источника опухоли, что и подлежащая лечению опухоль, и затем подвергают созреванию DC, 30 нагруженной агонистами TLR, предпочтительно poly[I:C], при этом получая вакцину DC, которую можно фракционировать и хранить в виде индивидуальных доз, каждая из которых содержит приблизительно 1×10^7 DC. Химиотерапия второй линии может представлять собой комбинацию соединения

платины (карбоплатин или цисплатин) и либо паклитакселя, гемцитабина или пэгилированного липосомального доксорубицина. Комбинации платина/паклитаксел и платина/гемцитабин назначают в виде 21-дневных циклов, а комбинацию платина/пэгилированный липосомальный доксорубицин назначают в виде 28-дневных циклов.

В одном варианте пациентам назначают от четырех до шести циклов химиотерапии и первую дозу вакцины DC можно начинать вводить во время второго цикла химиотерапии. Например, введение вакцины DC начинают в начале третьей или четвертой недели после введения химиотерапевтических агентов в виде 21-дневных циклов или 28-дневных циклов, соответственно. В одном варианте, одну дозу вакцины DC вводят во время каждого из всех последующих циклов химиотерапии. Как только циклы химиотерапии завершены, можно вводить вплоть до семи следующих доз вакцины DC в виде поддерживающей терапии. В предпочтительном варианте вакцину DC вводят в виде поддерживающей терапии с интервалами 6 недель. Кроме химиотерапии и лечения вакциной DC, в ходе лечения пациента ему можно назначать поддерживающую терапию, например лечение бевацизумабом или ингибиторами PARP.

В еще одном варианте перед введением лекарственного средства в первом цикле химиотерапии у пациентов с диагнозом немелкоклеточного рака легких (NSCLC) стадии IV проводят лейкоферез. После лейкофереза собранные аутологичные моноциты культивируют в присутствии цитокинов и получают незрелые DC. Предпочтительными цитокинами являются GM-CSF и IL-4. Вакцину DC получают нагружая незрелые DC опухолевыми клетками, обработанными в условиях иммуногенной гибели клеток (ICD), предпочтительно из линии/линий обработанных при ННР и аллогенных опухолевых клеток NSCLC, и затем подвергают созреванию DC, нагруженных агонистами TLR, предпочтительно poly[I:C], при этом получая вакцину DC, которую можно фракционировать и хранить в виде индивидуальных доз, каждая из которых содержит приблизительно 1×10^7 DC.

В одном варианте пациентам назначают от четырех до шести трех-недельных циклов химиотерапии (например, карбоплатин и паклитаксел). Первую дозу вакцины DC можно начинать вводить во время второго цикла

химиотерапии. Например, введение первой дозы вакцины DC можно осуществлять в начале третьей недели. В другом варианте вакцину DC вводят во время каждого из всех последующих циклов химиотерапии. Как только циклы химиотерапии завершены, можно вводить вплоть до одиннадцати следующих доз вакцины DC в виде поддерживающей терапии. В предпочтительном варианте вакцину DC вводят в виде поддерживающей терапии с интервалами шесть недель.

Настоящее изобретение также относится к следующим воплощениям:

10 (1) Вакцина на основе дендритных клеток для применения при лечении рака, где вакцину на основе дендритных клеток вводят пациенту параллельно с химиотерапией с использованием по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

15 (2) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно воплощению (1), где первую дозу вакцины на основе дендритных клеток вводят во время периода химиотерапии, и необязательно вакцину на основе дендритных клеток дополнительно вводят после завершения химиотерапии.

(3) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно воплощению (1) или (2), где химиотерапия представляет собой химиотерапию первой линии.

20 (4) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно воплощению любому (1)-(2), где предшествующая химиотерапия была неэффективной при лечении пациента от рака.

25 (5) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(4), где вакцину на основе дендритных клеток дополнительно вводят в комбинации с поддерживающей терапией после завершения химиотерапии.

30 (6) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(5), где вакцину на основе дендритных клеток нагружают *ex vivo* источником антигена, где источник антигена предпочтительно выбран из опухоли-ассоциированного пептида(ов), полных антигенов из ДНК или РНК, полного антиген-белка, идиотипического белка, лизата опухоли, цельной опухоли или доставленного с помощью вирусного вектора полного антигена.

(7) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно воплощению (6), где источником антигена являются цельные опухолевые клетки, и где эти опухолевые клетки предпочтительно инактивированы с помощью высокого гидростатического давления.

5 (8) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно воплощению (6) или (7), где цельные опухолевые клетки являются аллогенными в отношении пациента.

10 (9) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(8), где дендритные клетки получают из моноцитов, выделенных в ходе лейкафереза перед химиотерапией.

(10) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(9), где

i. вводят от 5 до 30 доз вакцины на основе дендритных клеток, и предпочтительно вводят от 8 до 15 доз вакцины на основе дендритных клеток;

15 ii. дозы вакцины на основе дендритных клеток вводят с интервалом 1 неделя, с интервалом 2 недели, с интервалом 3 недели, с интервалом 5 недель или интервалом 6 недель; и/или

20 iii. схема дозирования включает 5 первоначальных доз введенных во время химиотерапии с интервалом 3 недели, с последующим введением 5 доз с интервалом 6 недель.

(11) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(9) и варианту i) или ii) согласно воплощению (10), где схема дозирования включает 5 доз введенных с интервалом 3 недели, с последующим введением вплоть до 10 доз с интервалом 6 недель.

25 (12) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(11), где рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака легких, рака мозга, лейкоза и меланомы; и где предпочтительно

30 i. рак представляет собой рак яичников; и где более предпочтительно рак представляет собой прогрессирующий рак яичников, впервые диагностированную эпителиальную карциному яичников или рецидивирующий рак яичников; или

ii. рак представляет собой рак легких, более предпочтительно немелкоклеточный рак легких, и наиболее предпочтительно стадию IV немелкоклеточного рака легких.

5 (13) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(12), где химиотерапевтический агент выбран из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина, пэгилированного липосомального доксорубина, этопозида, топотекана, иринотекана, олапариба, рукапариба, трабектедина, нирапариба, энзалутамида, абиратерона, митоксантрона, кабазитакселя, винорелбина, пеметрекседа, 10 метотрексата, винбластина, альбумин-связанного паклитакселя, эрлотиниба, афатиниба, гефитиниба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба и озимертиниба; и биопрепаратов, или их комбинации.

(14) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(13), где химиотерапевтическое лечение включает 15 комбинированное лечение, которое выбрано из таксана и комплекса платины; гемцитабина и комплекса платины; цисплатина и винорелбина; цисплатина и этопозида; цисплатина и пеметрекседа; цисплатина и иринотекана; гемцитабина и доцетакселя; карбоплатина и этопозида; карбоплатина и пеметрекседа; а также гемцитабина и доцетакселя, где предпочтительно:

20 i. химиотерапия включает химиотерапию комбинацией таксана и комплекса платины, предпочтительно комбинация таксана и комплекса платины выбрана из паклитакселя и карбоплатина,; паклитакселя и цисплатина; и доцетакселя и карбоплатина; где более предпочтительной является комбинация паклитакселя и карбоплатина; или

25 ii. комбинация представляет собой гемцитабин и комплекс платины, где предпочтительной является комбинация цисплатина и гемцитабина; или карбоплатина и гемцитабина.

Описание фигур

30 Фиг. 1. Схема клинических испытаний с участием пациентов с впервые диагностированным раком яичников при сравнении стандартной химиотерапии с лечением вакциной DC введенной параллельно с химиотерапией. “DCVAC OvCa” означает вакцину на основе дендритных клеток, где дендритные клетки нагружали клетками рака яичника, которые обрабатывали в условиях

иммуногенной гибели клеток и подвергали созреванию в присутствии лиганда Toll-подобного рецептора. Период лечения 1 соответствует периоду химиотерапии, также включающий введение вакцины DC в группе А. Период лечения 2 соответствует периоду, во время которого продолжают введение вакцины DC в группе лечения А после завершения химиотерапии.

5
10 Фиг. 2. Промежуточный анализ общей выживаемости (OS) в ходе клинических испытаний популяции ИТТ (все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата), с впервые диагностированным раком яичников. «Стандартное лечение» означает лечение только иммунотерапией.

15 Фиг. 3. Промежуточный анализ общей выживаемости (OS) в ходе клинических испытаний популяции РР (группа пациентов, завершивших участие в испытаниях в соответствии с протоколом), с впервые диагностированным раком яичников. «Стандартное лечение» означает лечение только иммунотерапией.

20 Фиг. 4. Схема клинических испытаний с участием пациентов с впервые рецидивирующим раком яичников при сравнении стандартной химиотерапии с лечением вакциной DC, введенной параллельно с химиотерапией. “DCVAC OvCa” означает вакцину на основе дендритных клеток, где дендритные клетки нагружали клетками рака яичника, которые обрабатывали в условиях иммуногенной гибели клеток и подвергали созреванию в присутствии лиганда Toll-подобного рецептора. «Схема день 1/8» означает, что гемцитабин вводили в день 1 и день 8 каждого цикла, а карбоплатин вводили в первый день каждого цикла. Продолжительность цикла составляет 21 день.

25 Фиг. 5. Промежуточный анализ (А) и конечный анализ (В) общей выживаемости (OS) в ходе клинических испытаний популяции ИТТ (все рандомизированные пациенты, получившие не менее одной дозы исследуемого препарата), с первым рецидивирующим раком яичников. «Стандартное лечение» означает лечение только иммунотерапией.

30 Фиг. 6. Промежуточный анализ (А) и конечный анализ (В) общей выживаемости (OS) в ходе клинических испытаний популяции РР (группа пациентов, завершивших участие в испытаниях в соответствии с протоколом) с

первым рецидивирующим раком яичников. «Стандартное лечение» означает лечение только иммунотерапией.

Фиг. 7. Схема клинических испытаний с участием пациентов с немелкоклеточным раком легких стадии IV при сравнении стандартной химиотерапии с лечением вакциной DC введенной параллельно с химиотерапией. “DCVAC LuCa” означает вакцину на основе дендритных клеток, которые обрабатывали в условиях иммуногенной гибели клеток и подвергали созреванию в присутствии лиганда Toll-подобного рецептора. «Период лечения» означает весь период лечения, включающий период комбинации химиотерапии и вакцины DC и период введения только вакцины DC после завершения химиотерапии. Короткие циклы с интервалом 3 недели соответствуют циклам химиотерапии, включающим вакцину DC, начиная с 2-го цикла химиотерапии. 11 продолжительных циклов соответствуют периоду, когда вакцину DC вводят в отдельности после завершения химиотерапии.

Фиг. 8. Промежуточный анализ общей выживаемости (OS) в ходе клинических испытаний популяции PP с немелкоклеточным раком легких стадии IV.

Фиг. 9. Промежуточный анализ выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в ходе клинических испытаний популяции PP с немелкоклеточным раком легких на стадии IV.

Термин «цензурированные» на Фиг. 2, 3, 5, 6, 8 и 9 означает пациентов, которые все еще были включены в испытания на момент составления отчета. Цензурированные субъекты указаны на кривой Каплана-Мейера в виде отметок; они не завершают интервал.

Фиг. 10. Схема введения DCVAC OvCa в ходе химиотерапии. Идеальная ситуация указана в циклах химиотерапии строго в дни 21/28. В другие дни (не в дни 21/28) следующий цикл DCVAC OvCa рассчитывают с даты последнего визита в клинику, когда пациент посещает врача для введения DCVAC. “IMP” означает исследуемый медицинский продукт, который представляет собой DCVAC OvCa. Стрелками указан идеальный день для введения, а пунктирными стрелками указано ± 3 дня.

Примеры

Пример 1. Вакцина DC

Вакцина DC состоит из аутологичных DC, нагруженных *ex vivo* инактивированными клетками рака яичника, и подвергали созреванию в присутствии лиганда toll-подобного рецептора 3 (TLR-3). DC выделяли из аутологичных моноцитов, полученных путем лейкофереза. Моноциты, выделенные из продукта лейкофереза, культивировали в присутствии колоние-стимулирующего фактора макрофага гранулоцитов и интерлейкина-4, получая незрелые DC. Незрелые DC нагружали клетками рака яичника линий OV-90 и SK-OV-3 (в соотношении 2:1). Перед добавлением в культуру DC клетки OV-90 и SK-OV-3 обрабатывали под высоким гидростатическим давлением (ННД) (как описано в WO2013/004708, примеры 1-4), которое индуцирует гибель иммуногенных клеток (*Fucikova et al 2014*). DC нагруженные клетками опухоли, переводили в зрелое состояние в присутствии полиинозиновой:полицитидиловой кислоты (поли[I:C]), лиганда TLR-3.

Конечный продукт криоконсервировали в дозах приблизительно 1×10^7 DC на 1 флакон в 1 мл среды для замораживания CryoStor CS10, содержащей 10% диметилсульфоксида.

Аликвотные части вакцины DC переносили в места для исследования на сухом льду при температуре ниже -50°C . Каждую дозу вакцины DC затем размораживали и разбавляли солевым раствором до конечного объема 5 мл. Разбавленную дозу вводили пациенту подкожно в два приема: одну в паховую область и другую в контралатеральную подмышечную область (по 2,5 мл в каждый участок введения).

Пример 2. Системное стандартное лечение пациентов с впервые диагностированным диагнозом рака яичника

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO, Europ. Of Med. Oncology) разработало основные принципы (*Led. et al 2013*) вариантов лечения пациентов с впервые диагностированным раком яичника.

Стадия 1

Хирургическое вмешательство представляет собой исходный способ резекции опухоли и адекватного определения стадии заболевания.

Вспомогательная химиотерапия (после завершения хирургического вмешательства):

- химиотерапия на основе платины с использованием карбоплатина
- комбинация карбоплатина и паклитакселя.

5 Стадия II-IV

Хирургическое вмешательство должно быть сфокусировано на полной циторедукции всего макроскопического заболевания. Преимущество системной тазовой и параортальной лимфденэктомии на данной стадии представляется неочевидным.

10 Химиотерапия всех пациентов (перед или после хирургического вмешательства).

Комбинация паклитакселя и карбоплатина является стандартной терапией уже в течении 15 лет. Карбоплатин можно заменить на цисплатин, однако цисплатин является более токсичным, а его введение является менее

15 комфортным.

В случае токсичности паклитакселя приемлемым вариантом считается доцетаксел в комбинации с карбоплатином, или пэгилированный липосомальный доксорубицин с карбоплатином.

Рассматриваются также альтернативные схемы введения паклитакселя и

20 карбоплатина, такие как внутрибрюшинное введение или схема введения с сокращенными интервалами, однако они не считаются стандартными вследствие отсутствия подтвержденных данных.

Направленное лечение: бевацизумаб (биопрепарат, антитело анти-VGEF-A) в качестве дополнительной терапии до курса химиотерапии первой линии

25 показано для терапии выбора взрослых пациентов с прогрессирующим раком (стадии III B, III C и IV по рекомендации международной федерации гинекологии акушерство International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO]) по лечению эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного перитонеального рака, с последующим использованием

30 бевацизумаба в качестве единственного агента до прогрессирования заболевания или в течение максимум 15 месяцев или до неприемлемой токсичности, в зависимости от того, какое из событий произойдет ранее.

Хирургическое вмешательство с последующей химиотерапией первой линии на основе платины представляет собой стандартное лечение большинства пациентов, приводящее к улучшению их показателей PFS и OS. Тем не менее, несмотря на исходный ответ, приблизительно у 70% пациентов с прогрессирующим раком наблюдается рецидив и летальный исход в течение 5 лет (*Ledermann et al 2013*).

Пример 3. Стандартное лечение после первого рецидива платиночувствительного рака яичников

Европейское общество медицинской онкологии (ESMO, Europ. Of Med. Oncology) разработало основные принципы (*Lederman et al 2013*) вариантов лечения пациентов с впервые диагностированным раком яичника. Рекомендации также включают недавно введенное поддерживающее лечение.

Терапия второй линии: таксан в комбинации с соединением платины (двухкомпонентная химиотерапия на основе препарата платины) считается эффективной в сочетании с другими комбинациями агентов, протестированных в ходе клинических испытаний, включая гемцитабин, трабектедин и пэгилированный липосомальный доксорубин. Выбор должен основываться на профиле токсичности и комфортности введения.

Направленная терапия: одобрен бевацизумаб в комбинации с карбоплатином и гемцитабином и рекомендован к лечению платиночувствительных рецидивирующих заболеваний у пациентов, ранее не проходивших лечение платиной.

Поддерживающее лечение после химиотерапии второй линии: олапариб, ингибитор PARP, показан в качестве монотерапии для поддерживающего лечения взрослых пациентов с платиночувствительным рецидивирующим BRCA-мутированным (зародышевого и/или соматического типа) высокой степени злокачественности серозным эпителиальным раком яичников, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, отвечающим (полностью или частично) на химиотерапию на основе платины. Нирапариб, другой ингибитор PRAP, показан в качестве поддерживающей терапии взрослых пациентов с рецидивирующим эпителиальным раком яичников, фаллопиевой трубы или первичным перитонеальным раком, полностью или частично отвечающих на химиотерапию на основе платины.

Несмотря на огромные попытки разработать оптимальный терапевтический подход к преодолению рецидива после химиотерапии, только ограниченное число вариантов лечения остается доступным для пациентов с рецидивирующим заболеванием и у большинства таких пациентов в конечном итоге был зарегистрирован летальный исход. Пациенты с рецидивом заболевания очень нуждаются в новых терапевтических вариантах, таких как вакцина DC, которые могут улучшить их среднюю продолжительность жизни и качество жизни.

Пример 4. Клинические данные у пациентов с впервые диагностированным прогрессирующим раком яичника

Исследование проводили в ходе открытых многоцентровых клинических испытаний фазы II с участием женщин с впервые диагностированной эпителиальной карциномой яичника, перенесших операцию по удалению опухоли. Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности вакцины DC, которую вводят параллельно со стандартной химиотерапией с использованием карбоплатина и паклитакселя по сравнению с химиотерапией в отдельности.

Всего 65 пациентов централизованно рандомизировали в группы лечения в соотношении 1:1:

- А (34 пациента) для введения вакцины DC параллельно со стандартной химиотерапией,

- В (31 пациент) для проведения только стандартной химиотерапии.

Вакцину DC вводили подкожно (SC) пациентам из группы лечения А вплоть до 10 доз. Планируемое число циклов химиотерапии составляло 6 во всех группах лечения (Фиг. 1).

Популяция пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (ITT), включала всех рандомизованных пациентов независимо от того, проходили они курс лечения или нет, однако пациентов рандомизовали в группу лечения А, в которой они получали по меньшей мере 1 дозу вакцины DC, чтобы они были включены в популяцию ITT (ITT: 31 пациент в группе лечения А (параллельно с вакциной DC) и 31 пациент в группе лечения В (стандартное лечение)).

Популяция, выполнившая условия протокола и завершившая испытания (PP), включает всех рандомизованных пациентов, которые прошли по

5 меньшей мере 3 цикла стандартной химиотерапии, и для групп лечения А по меньшей мере 8 доз вакцины DC, не нарушивших никаких критериев включения и без отклонений от основного протокола (PP: 29 пациентов группы лечения А (параллельно с вакциной DC) и 30 пациентов группы лечения В (стандартное лечение)).

Две группы лечения были сбалансированы по демографическим характеристиками и показателям заболевания (Табл. 1). Продолжительность циклов химиотерапии и вакцины DC представлены в Табл. 2.

10 Таблица 1: Исходные демографические характеристики пациентов и показатели заболевания, популяция ИТТ

	А N=31	В N=31
Возраст: средний \pm CO, медианное значение (минимальный - максимальный)	58,8 \pm 12,1, 62 (24-73)	61,1 \pm 7,5, 62 (46-74)
Белая раса: n (%)	31 (100%)	31 (100%)
Тип эпителиальных клеток		
Эндометриоидные, n (%)	2 (6,45%)	1 (3,23%)
Слизеобразующие, n (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)
Серозные, n (%)	29 (93,55%)	30 (96,77%)
Время после диагноза*, сутки		
Среднее \pm CO, медианное (минимальное - максимальное)	26,4 \pm 17,9, 21 (13-104)	25,2 \pm 17,9, 21 (11-112)
ECOG: средний \pm CO, медианное (минимальный - максимальный)	0,581 \pm 0,720, 0 (0-2)	0,452 \pm 0,675, 0 (0-2)

* до начала первой химиотерапии

Таблица 2: Лечение в группах SOV01, популяция ITT

	A N=31	B N=31
Число циклов химиотерапии первой линии: среднее \pm CO, медианное (минимальное - максимальное)	5,90 \pm 0,40, 6 (4-6)	5,68 \pm 1,14, 6 (0-6)
Число пациентов без ответа на химиотерапию первой линии: n (%)	1 (3,23%)	0 (0,00%)
Число доз вакцины DC: среднее \pm CO, среднее (минимальное - максимальное)	9,61 \pm 1,43, 10 (3-10)	Не определено
Число пациентов, получивших вакцину DC в период после прогрессирования одновременно с химиотерапией второй линии: n (%)	3 (9,68%)	Не определено
Типы химиотерапии второй линии, начатые до завершения введения вакцины DC ^a	1 пациент: доксорубицин & пэгилированный липосомальный доксорубицин 1 пациент: доксорубицин & гемцитабин 1 пациент: топотекан	Не определено

а) Число, соответствующее каждой терапии второй линии, указывает число пациентов, прошедший данный курс лечения

5

Результаты были рассчитаны с использованием в качестве начального периода испытаний либо времени первого лечения, либо времени рандомизации. Два предварительно запланированных промежуточных анализа PFS и OS в соответствии с одним протоколом осуществляли первый раз через 6 месяцев и второй раз через 12 месяцев после введения дозы стандартной химиотерапии каждому включенному в испытания пациенту. Результаты этих двух анализов согласуются друг с другом. Во время второго промежуточного анализа было сообщено о 17 событиях (PFS зрелость данных 27,42%) в группе лечения А, и 13 летальных исходов (OS зрелость данных 20,97% при расчете с учетом времени лечения, и 19,35% при расчете с учетом времени рандомизации). Результаты второго промежуточного анализа представлены ниже. Средняя продолжительность наблюдения за пациентом во время второго промежуточного анализа составило 22,9 месяцев (686 суток) от времени лечения и 22,8 месяцев (694 дня) от времени рандомизации.

10

15

Эффективность, популяция ITT

Отчетливая тенденция к улучшению параметра OS была продемонстрирована в группе лечения А (параллельное введение вакцины DC) по сравнению с группой лечения В (стандартное лечение) (отношение рисков (HR) = 0,64, $p = 0,4513$ от времени лечения, $p = 0,4460$ от времени рандомизации, Фиг. 2). Хотя значимость и не была достигнута, это может быть связано с относительно небольшим объемом выборки. Очевидно, что через два года в группе параллельного лечения А было зарегистрировано меньше летальных исходов по сравнению с группой стандартного лечения В (см. Фиг. 2).

10 Эффективность, популяция PP

Аналогичную тенденцию наблюдали для популяции PP, т.е. через два года отчетливая тенденция к улучшению параметра OS была продемонстрирована в группе лечения А (параллельное введение вакцины DC) по сравнению с группой лечения В (стандартное лечение) (HR = 0,51, $p = 0,2777$ от времени лечения, $p = 0,2735$ от времени рандомизации, Фиг. 3). Хотя значимость и не была достигнута, это может быть связано с относительно небольшим объемом выборки. Очевидно, что через два года в группе с параллельным лечением А было зарегистрировано меньше летальных исходов по сравнению с группой стандартного лечения В (см. Фиг. 3).

20 Следовательно, преимущества параллельного введения вакцины DC по сравнению со стандартной химиотерапией, установленные выше для популяции ITT, дополнительно подтверждаются данными для популяции PP.

В результате полученные клинические данные неожиданно свидетельствовали о преимуществе для пациентов, рандомизированных в группу, получавшую вакцину DC параллельно с химиотерапией первой линии (группа А) по сравнению с только стандартным лечением (группа В). Неожиданно было установлено, что введение пациенту нескольких доз, предпочтительно по меньшей мере 8 доз, оказывает на него благоприятное воздействие. Это может быть следствием того, что соотношение рисков HR популяции PP меньше, чем HR популяции ITT (требование для включения в популяцию PP заключалось в получении по меньшей мере 8 введений вакцины DC и трех циклов стандартной химиотерапии).

Характеристики пациентов распределены между группами лечения А и В (см. Табл. 1 и 2). Следовательно, наблюдаемое преимущество для группы лечения А по сравнению с группой лечения В не зависит ни от каких демографических характеристик.

5 Показатели безопасности вакцины DC

В группе лечения А сообщалось о 14 случаях SAE у 8 пациентов перед началом введения вакцины DC и о 14 случаях SAE у 9 пациентов после начала введения вакцины DC. В группе лечения В сообщалось о 14 случаях SAE у 9 пациентов, однако в течение более короткого периода времени. Наиболее частым сообщаемым случаем SAE являлись нейтропения, анемия, 10 тромбоцитопения, асциты и инфицированная лимфокиста.

Данные показатели безопасности указывают на то, что вакцина DC (включая лейкоферез) хорошо переносится и что при введении вакцины DC не наблюдалось проблем, связанных с безопасностью. В ходе клинических 15 испытаний не были выявлены или подтверждены потенциальные риски.

Пример 5. Результаты клинических испытаний при первом рецидиве рака яичника

Клинические данные

Испытание представляло собой рандомизованное открытое в параллельных 20 группах многоцентровое клиническое испытание фазы II для оценки эффекта добавления вакцины DC к стандартной химиотерапии (карбоплатин и гемцитабин) у женщин с рецидивирующим платиночувствительным эпителиальным раком яичника. Цель данного испытания заключалась в исследовании эффективности и безопасности вакцины DC, вводимой 25 параллельно с химиотерапией, в качестве дополнительного к стандартной химиотерапии с использованием карбоплатины и гемцитабина по сравнению с химиотерапией в отдельности. Сначала проводили промежуточный анализ, а затем - конечный анализ.

Всего 71 пациент был централизованно рандомизован в соотношении 1:1 в 30 группу лечения А (39 пациентов), в которой пациенты получали вакцину DC параллельно со стандартной химиотерапией, или в группу лечения В (32 пациента), в которой пациенты получали только стандартную химиотерапию. Вакцину DC вводили пациентам из группы лечения А вплоть до 10 доз. Общее

количество 6, 8 или 10 циклов стандартной химиотерапии проводили для пациентов в обеих группах лечения по решению авторов настоящего изобретения (Фиг. 4).

5 Популяция пациентов, принявших хотя бы одну дозу исследуемого препарата (ИТТ), включала всех рандомизованных пациентов независимо от того, проходили они курс лечения или нет, однако пациенты рандомизованные в группу лечения А, должны были получить по меньшей мере одну дозу вакцины DC, чтобы быть включенными в популяцию ИТТ (32 пациента в группе А (параллельное введение вакцины DC) и 32 пациента в группе лечения В (стандартное лечение).

10 Популяция по протоколу (РР) включала всех рандомизованных пациентов, которые получили по меньшей мере 3 цикла стандартной химиотерапии, и в группе лечения А по меньшей мере 8 доз вакцины DC, не нарушили ни одного критерия включения и без отклонения от основного протокола (31 пациент в группе лечения А (параллельное введение вакцины DC) и 27 пациентов в группе лечения В (стандартное лечение).

Две группы лечения были сбалансированы по демографическим характеристикам и истории онкологического заболевания (Табл. 3).

Продолжительность введения химиотерапии и вакцины DC показана в Табл. 4.

20 Таблица 3: Исходные демографические характеристики пациента и характеристики заболевания пациента, популяция ИТТ

	Группа лечения А N = 32	Группа лечения В N = 32
Возраст: n, годы, медианные значения (минимальный, максимальный)	32, 58,5 (42, 80)	32, 60,5 (43, 74)
Белая раса: n (%)	32 (100%)	32 (100%)
Тип эпителиальных клеток		
Эндометриоидные, n (%)	2 (6,3%)	2 (6,3%)
Слизеобразующие, n (%)	-	1 (3,1%)
Серозные, n (%)	30 (93,8%)	29 (90,6%)
Стадия рака яичника по FIGO III (при диагностировании) n (%)	32 (100%)	32 (100%)
Для промежуточного анализа: Время между диагнозом и началом лечения, сутки		
n	23	23
Среднее	845,9	820,0
Стандартное отклонение (CO)	372,82	380,49
Медианное	786,0	678,0

	Группа лечения А N = 32	Группа лечения В N = 32
Q1 - Q3 Минимальное - максимальное	643 - 994 364 - 1917	540 - 980 388 - 1697
Для конечного анализа: Время между диагнозом и рандомизацией, сутки		
n	23	23
Среднее	835,5	814,6
Стандартное отклонение	372,70	378,74
Медианное	771,0	672,0
Q1 - Q3	629,0 – 978,0	538,0 – 974,0
Минимальное - максимальное	352 - 1907	383 - 1692

Таблица 4: Суммарные данные по лечению, полученные в ходе испытаний, популяция ИТТ

	Группа лечения А N=32	Группа лечения В N=32
Число циклов химиотерапии второй линии: среднее \pm СО, медианное (минимальное - максимальное)	6,84 \pm 2,52, 6 (1-10)	5,63 \pm 3,01, 6 (0-10)
Число пациентов без ответа на химиотерапию второй линии: n (%)	1 (3,13%)	0 (0,00%)
Число доз вакцины DC: среднее \pm СО, медианное (минимальное - максимальное)	9,75 \pm 0,80, 10 (6-10)	Не определено
Число пациентов, получивших вакцину DC несмотря на прогрессирование заболевания одновременно с химиотерапией третьей линии: n (%)	7 (21,88%)	Не определено
Типы химиотерапии третьей линии при введении вакцины DC ^a	2 пациента: гемцитабин & цисплатин 2 пациента: паклитаксел & цисплатин 1 пациент: гемцитабин & карбоплатин, затем доксорубицин 1 пациент: гемцитабин & цисплатин, затем доксорубицин 1 пациент: доксорубицин	Не определено

5 а) Указано число пациентов, прошедших курс специфической химиотерапии следующей линии

Анализ параметра OS

Различие значений OS в пользу группы лечения А составило значение близкое к статистической значимости в популяции ITT (HR = 0,620, p = 0,1565, Табл. 5, Фиг. 5А для промежуточного анализа, HR = 0,38, p = 0,0032, Табл. 5, Фиг. 5В для конечного анализа), как и в популяции PP (HR = 0,521, p = 0,0662, Табл. 5, Фиг. 6А для промежуточного анализа, HR = 0,38, p = 0,0032, Табл. 5, Фиг. 6В для конечного анализа), что означает снижение риска смертности на 38% в популяции ITT и на 47,9% в популяции PP, по сравнению со стандартной химиотерапией. Хотя статистическая значимость и не была достигнута, что может быть связано с относительно небольшим объемом выборки.

Таблица 5: Преимущество вакцины DCVAC/OvCa в отношении выживания пациентов (данные текущего анализа OS в испытании в ходе промежуточного анализа, данные конечного анализа)

Промежуточный анализ	Группа лечения А (параллельное введение вакцины DC) по сравнению с группой лечения В (стандартное лечение)		
	HR	Величина p	Преимущество (оцененное в медианных величинах в месяцах)
OS (популяция ITT)	0,620	0,1565	Медианные значения 42,9 (экстраполяция, не достигается) по сравнению с 30,0 → ожидаемое преимущество в пролонгировании OS на 12,9 месяцев
OS (популяция PP)	0,521	0,0662	Медианные значения 42,2 (экстраполяция, не достигается) по сравнению с 28,6 → ожидаемое преимущество в пролонгировании OS на 13,6 месяцев

Промежуточный анализ	Группа лечения А (параллельное введение вакцины DC) по сравнению с группой лечения В (стандартное лечение)		
	HR	Величина p	Преимущество (оцененное в медианных величинах в месяцах)
OS (популяция ITT)	0,38	0,0032	Медианные значения: 1081 день по сравнению с 674 днями → пролонгирование OS на 407 дней (= 13,4 месяцев)
OS (популяция PP)	0,38	0,0032	Медианные значения: 1081 день по сравнению с 674 днями → пролонгирование OS на 407 дней (= 13,4 месяцев)

Суммарные данные по эффективности, полученные в ходе испытаний
(промежуточный анализ)

5 Результаты текущего анализа OS близки к статистической значимости с сигналами значительного положительного воздействия на выживаемость пациентов при введении вакцины DC параллельно со стандартной химиотерапией второй линии. Ожидаемое улучшение выживаемости оценивали при экстраполяции медианных данных по выживанию. Анализ показал оцененное улучшение выживания на 12,9 месяцев у пациентов популяции ITT и на 13,6 месяцев у пациентов популяции PP, получавших вакцину DC параллельно со стандартной химиотерапией.

Суммарные данные по эффективности, полученные в ходе испытаний
(конечный анализ)

15 Результаты текущего анализа OS близки к статистической значимости с сигналами значительного положительного воздействия на выживаемость пациентов при введении вакцины DC параллельно со стандартной химиотерапией второй линии. Ожидаемое улучшение выживаемости оценивали с использованием медианных данных по выживанию. Анализ показал оцененное улучшение выживания на 13,4 месяцев у пациентов популяции ITT и на 13,4 месяцев у пациентов популяции PP, получавших вакцину DC параллельно со стандартной химиотерапией.

Пример 6. Преимущество вакцины DC по сравнению с существующей
медицинской практикой при первом рецидиве рака яичника

25 Комбинированная химиотерапия на основе платины в настоящее время выбрана для лечения пациентов с платиночувствительным раком яичника, и выбор между комбинациями на основе платины должен быть основан на профиле токсичности и комфортном введении. Бевацизумаб в комбинации с карбоплатином и гемцитабином был апробирован и рекомендован при рецидивирующем платиночувствительном заболевании пациентов, ранее не проходивших лечение бевацизумабом.

30 В настоящем исследовании неожиданно было установлено преимущество в выживании у пациентов, получавших вакцину DC параллельно с карбоплатином и гемцитабином по сравнению с пациентами, проходившими курс лечения только карбоплатином и гемцитабином. Такое преимущество в выживании

оказалось выше по сравнению с апробированным лечением бевацизумабом, добавленным к карбоплатину, и гемцитабином или бевацизумабом, добавленным к карбоплатину и паклитакселу (вакцина DC + карбоплатин и гемцитабин, популяция ИТТ: HR = 0,620, p = 0,1565, бевацизумаб + карбоплатин и гемцитабин: HR = 0,952, p = 0,6479, бевацизумаб + карбоплатин и паклитаксел: HR = 0,823, p = 0,0447, Табл. 6), что означает снижение риска смертности на 38% для пациентов проходивших курс лечения вакциной DC в комбинации с карбоплатином и гемцитабином по сравнению с пациентами проходившими курс лечения только карбоплатином и гемцитабином.

10 Таблица 6: Сравнение суммарных данных по параллельному введению DCVAC/OvCa и параллельного введения бевацизумаба у пациентов с рецидивирующим платиночувствительным раком яичника

Схема комбинированной терапии	Введение		Эффективность, промежуточный анализ		Эффективность, конечный анализ		Безопасность
	Доза и схема	Продолжительность лечения	PFS (HR, p)	OS (HR, p)	PFS (HR, p)	OS (HR, p)	
Карбоплатин	AUC4-AUC5 IV q3w	6, 8 или 10 циклов	Первичный анализ ^a 0,74 0,2897	Текущий анализ OS ^b Популяция PP 0,521, 0,0662 Медианные значения 42,2 месяцев (экстраполяция, не достигается) по сравнению с 28,6 месяцев → ожидаемое преимущество пролонгирования OS на 13,6 месяцев Популяция ITT 0,620, 0,1565 Медианные значения 42,9 м (экстраполяция, не достигается) по сравнению с 30,0 месяцами => ожидаемое преимущество пролонгирования OS на 12,9 месяцев	Популяция PP 0,71, 0,2224 Популяция ITT 0,73, 0,2736	Популяция PP 0,38, 0,0032 Медианные значения 1081 дней по сравнению с 674 днями → пролонгирование OS на 13,4 месяца Популяция ITT 0,38, 0,0032 Медианные значения 1081 дней по сравнению с 624 днями → Пролонгирование OS на 13,4 месяца	Потенциальные риски не были обнаружены или подтверждены в ходе клинических испытаний вакцины DC, дополнительная к химиотерапии токсичность не обнаружена
Гемцитабин	1000 мг/м ² IV q3w (день 1 и день 8)	6, 8 или 10 циклов					
Вакцина DC	Ca 1x10 ⁷ DC в виде двух инъекций по 2,5 мл SC q3w + q6w	5 + 5 циклов					
Карбоплатин	AUC4 IV q3w	6 - 10 циклов	0,48 ^c <0,0001	0,952 ^c 0,6479			Пациенты, получавшие бевацизумаб, входили в группу риска развития ^d : - перфорации желудочно-кишечного тракта и фистулы
Гемцитабин	1000 мг/м IV q3w (день 1 и день 8)	6 - 10 циклов					

Схема комбинированной терапии	Введение		Эффективность, промежуточный анализ		Эффективность, конечный анализ		Безопасность
	Доза и схема	Продолжительность лечения	PFS (HR, p)	OS (HR, p)	PFS (HR, p)	OS (HR, p)	
Бевацизумаб	15 мг/кг IV q3w	До прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности					<ul style="list-style-type: none"> - осложнений в заживлении ран - гипертензии - синдрома обратимой задней энцефалопатии - протеинурии - артериальной тромбоэмболии - венозной тромбоэмболии - кровоизлияния - легочного кровоизлияния/кровохарканья - застойной сердечной недостаточности - нейтропении или инфекций - реакций гиперчувствительности / реакций в месте введения - остеонекроза челюсти
Карбоплатин	AUC5 IV q3w	6 - 8 циклов					
Паклитаксел	175 мг/м ² IV q3w	6 - 8 циклов	0,613 ^c <,0001	0,823 ^c 0,0447			
Бевацизумаб	15 мг/кг IV q3w	До прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности					

a) Первичный анализ данных испытания, популяция ITT

b) Анализ OS

c) Общие характеристики продукта авастина ('Avastin Summary of Product Characteristics')

5 AUC, площадь под кривой, IV, внутривенное введение, DC, дендритные клетки, SC, подкожное введение, q3w, каждые три недели, q6w, каждые шесть недель, PFS, выживаемость без прогрессирования заболевания, OS, общая выживаемость, HR, соотношение рисков, p, величина p

Пример 7. Результаты клинических испытаний в случае немелкоклеточного рака легких стадии IV с метастазами

Результаты клинических испытаний

Испытание проводили в виде открытого многоцентрового клинического
5 испытания фазы II с участием пациентов с немелкоклеточным раком легких
стадии IV с метастазами (NSCLC). Цель данного испытания заключалась в
сравнении эффективности DCVAC/LuCa + химиотерапия (карбоплатин и
паклитаксел) и карбоплатина и паклитаксела в отдельности у пациентов с
NSCLC стадии IV по данным определения OS и выживаемости без
10 прогрессирования заболевания (PFS). PFS измеряли с использованием
радиологических критериев согласно рекомендациям RECIST (Response
Evaluation Criteria in Solid Tumors) (версия 1.1) (*Eisenhauer et al 2009*).

Всего 62 пациента централизованно рандомизовали в соотношении 1:1 в
группу лечения А

- 15 - А (33 пациента) для введения вакцины DC параллельно со стандартной
химиотерапией,
- В (29 пациентов) для введения только стандартного курса химиотерапии.

Вакцину DC вводили подкожно (SC) пациентам в группе лечения А вплоть
до 15 доз. Запланированное число циклов химиотерапии составляло 4-6 во всех
20 группах лечения (Фиг. 7).

Популяция по протоколу (PP) не включала пациентов, не получивших
вакцину DC и с нарушением протокола, кроме того, пациентам,
рандомизованным в группу лечения А, необходимо было получить по меньшей
мере одну дозу вакцины DC для включения в популяцию PP.

25 Две группы лечения были сбалансированы по демографическим
характеристикам и характеристикам заболевания.

Краткое описание данных по эффективности данного испытания

Ко времени анализа результаты исследования показали, что при введении
вакцины DC параллельно со стандартной химиотерапии второй линии,
30 наблюдалось улучшение параметра OS у пациентов, получавших вакцину DC
параллельно с химиотерапией, при этом величины OS по шкале Карла-Мейера
указывали на положительную тенденцию действия вакцины DC параллельно с
химиотерапией (Фиг. 8). Кроме того, анализ показал, что рак легкого в конечном

итоге прогрессировал у всех пациентов, прошедших курс только химиотерапии, в то время как у 5 пациентов (соответствующих 20% популяции PP), получавших вакцину DC параллельно с химиотерапией, не наблюдалось никакого прогрессирования рака (см. Фиг. 9).

5 Пример 8. Клинические испытания для тестирования лечения пациентов с первым рецидивом рака яичника с использованием DCVAC/OvCa

Клинические испытания проводили следующим образом. Пациентов с первым рецидивом рака яичника рандомизовали в начале лечения в соотношении 2:1 в группы лечения либо DCVAC/OvCa + химиотерапия второй линии, либо только химиотерапия второй линии (группа контроля). Лейкаферез проводили для всех пациентов перед введением первого цикла химиотерапии. После лейкафереза собранные аутологичные моноциты культивировали в присутствии GM-CSF и IL-4, как описано в (*Truxovaet al 2014*), для получения незрелых DC. DCVAC/OvCa получали при нагрузке незрелых DC опухолевыми клетками яичника из двух клеточных линий SK-OV-3 (полученных в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) и OV-90 (полученных в VAL-CHUM), и после обработки клеток в условиях ICD под давлением ННР, как описано здесь в Примере 1 и WO2013/004708 (см. примеры 1-4), и после дальнейшего созревания при обработке агонистом TLR поли[I:C]. После созревания отбирали аликвотные части DC в дозах приблизительно 1×10^7 DC в одной дозе и затем криоконсервировали.

Химиотерапия второй линии выбирается из платины (карбоплатин или цисплатин) в комбинации с паклитакселем, гемцитабином или пэгилированным липосомальным доксорубицином. Платина/паклитаксел и платина/гемцитабин вводили в ходе 21-дневных циклов, в то время как платину/пэгилированный липосомальный доксорубицин вводили в ходе 28-дневных циклов, каждый согласно инструкциям регистрационного удостоверения. Пациент проходил от 4 до 6 циклов химиотерапии, и введение вакцины DC начинали в ходе второго цикла химиотерапии. Первое введение вакцины DC осуществляли в ходе второго цикла химиотерапии в начале третьей или четвертой недели после введения химиотерапии в ходе 21-дневных циклов или 28-дневных циклов, соответственно (см. Фиг. 10). Вакцину DC вводили во время всех последующих циклов химиотерапии. После завершения циклов химиотерапии вводят вплоть до

7 дополнительных доз вакцины DC в качестве поддерживающей терапии с 6-недельным интервалом. Контрольной группе вводили плацебо вместо DCVAC/OvCa. Дополнительно к химиотерапии и лечению вакциной DC в ходе лечения пациентам можно проводить поддерживающую терапию.

5 Поддерживающая терапия представляет собой бевацизумаб или ингибиторы PARP.

Список литературы

'American Cancer Society - How Chemotherapy Drugs Work'. 2016. American Cancer Society, Accessed 2018/01/05. [https://www.cancer.org/treatment/treatments-](https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html)
10 [and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html](https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html).

'Avastin Summary of Product Characteristics'. Accessed October 09, 2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
[Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf).

Banchereau, J., and R. M. Steinman. 1998. 'Dendritic cells and the control of
15 immunity', *Nature*, 392: 245-52.

Berd, D., and M. J. Mastrangelo. 1987. 'Effect of low dose cyclophosphamide on the immune system of cancer patients: reduction of T-suppressor function without depletion of the CD8+ subset', *Cancer Res*, 47: 3317-21.

Bloy, N., J. Pol, F. Aranda, A. Eggermont, I. Cremer, W. H. Fridman, J.
20 Fucikova, J. Galon, E. Tartour, R. Spisek, M. V. Dhodapkar, L. Zitvogel, G. Kroemer, and L. Galluzzi. 2014. 'Trial watch: Dendritic cell-based anticancer therapy', *Oncoimmunology*, 3: e963424.

CancerTherapyAdvisor. 2017a. 'NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT REGIMENS', Accessed 2017/11/24.
25 <http://www.cancertherapyadvisor.com/lung-cancer/lung-cancer-nsclc-treatment-regimens/article/527545/>.

———. 2017b. 'OVARIAN CANCER TREATMENT REGIMENS', Accessed 2017/11/24. <http://www.cancertherapyadvisor.com/gynecologic-cancer/ovarian-cancer-treatment-regimens/article/218127/>.

30 ———. 2017c. 'PROSTATE CANCER TREATMENT REGIMENS', Accessed 2017/11/24. http://www.cancertherapyadvisor.com/prostate-cancer/prostate-cancer-treatment-regimens/article/218186/?DCMP=OTC-cta_regasset.

Dong, W., R. Wei, H. Shen, Y. Ni, L. Meng, and J. Du. 2016. 'Combination of DC Vaccine and Conventional Chemotherapeutics', *Anticancer Agents Med Chem*, 16: 558-67.

5 Eisenhauer, E. A., P. Therasse, J. Bogaerts, L. H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, J. Dancey, S. Arbuck, S. Gwyther, M. Mooney, L. Rubinstein, L. Shankar, L. Dodd, R. Kaplan, D. Lacombe, and J. Verweij. 2009. 'New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)', *Eur J Cancer*, 45: 228-47.

Ellis, P. M. 2016. 'Anti-angiogenesis in Personalized Therapy of Lung Cancer', *Adv Exp Med Biol*, 893: 91-126.

10 Elster, J. D., D. K. Krishnadas, and K. G. Lucas. 2016. 'Dendritic cell vaccines: A review of recent developments and their potential pediatric application', *Hum Vaccin Immunother*, 12: 2232-9.

'FIGO ovarian cancer staging'. 2014. Accessed September 14, 2017.

15 https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf.

Fucikova, J., I. Moserova, I. Truxova, I. Hermanova, I. Vancurova, S. Partlova, A. Fialova, L. Sojka, P. F. Cartron, M. Houska, L. Rob, J. Bartunkova, and R. Spisek. 2014. 'High hydrostatic pressure induces immunogenic cell death in human tumor cells', *Int J Cancer*, 135: 1165-77.

20 Fucikova, J., M. Podrazil, L. Jarolim, P. Bilkova, M. Hensler, E. Becht, Z. Gasova, J. Klouckova, J. Kayserova, R. Horvath, A. Fialova, K. Vavrova, K. Sochorova, D. Rozkova, R. Spisek, and J. Bartunkova. 2017. 'Phase I/II trial of dendritic cell-based active cellular immunotherapy with DCVAC/PCa in patients with rising PSA after primary prostatectomy or salvage radiotherapy for the treatment of prostate cancer', *Cancer Immunol Immunother*.

Galluzzi, L., L. Senovilla, E. Vacchelli, A. Eggermont, W. H. Fridman, J. Galon, C. Sautes-Fridman, E. Tartour, L. Zitvogel, and G. Kroemer. 2012. 'Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy', *Oncoimmunology*, 1: 1111-34.

30 Garg, A. D., M. Vara Perez, M. Schaaf, P. Agostinis, L. Zitvogel, G. Kroemer, and L. Galluzzi. 2017. 'Trial watch: Dendritic cell-based anticancer immunotherapy', *Oncoimmunology*, 6: e1328341.

Ledermann, J. A., F. A. Raja, C. Fotopoulou, A. Gonzalez-Martin, N. Colombo, C. Sessa, and Esmo Guidelines Working Group. 2013. 'Newly diagnosed and relapsed

epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up', *Ann Oncol*, 24 Suppl 6: vi24-32.

'National Cancer Institute - Diagnosis and Staging'. 2015. National Cancer Institute, Accessed 2017/12/08. [https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging](https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging/staging).

5

Palucka, K., and J. Banchereau. 2013. 'Dendritic-cell-based therapeutic cancer vaccines', *Immunity*, 39: 38-48.

Sakarya, D. K.; Yetimalar, M. H. 2016. 'Is there a current change of maintenance treatment in ovarian cancer? An updated review of the literature ', *JBUON*, 21: 290-300.

10

Schreibelt, G., J. Tel, K. H. Sliepen, D. Benitez-Ribas, C. G. Figdor, G. J. Adema, and I. J. de Vries. 2010. 'Toll-like receptor expression and function in human dendritic cell subsets: implications for dendritic cell-based anti-cancer immunotherapy', *Cancer Immunol Immunother*, 59: 1573-82.

15

Truxova, I., K. Pokorna, K. Kloudova, S. Partlova, R. Spisek, and J. Fucikova. 2014. 'Day 3 Poly (I:C)-activated dendritic cells generated in CellGro for use in cancer immunotherapy trials are fully comparable to standard Day 5 DCs', *Immunol Lett*, 160: 39-49.

20

Turnis, M. E., and C. M. Rooney. 2010. 'Enhancement of dendritic cells as vaccines for cancer', *Immunotherapy*, 2: 847-62.

Vacchelli, E., I. Vitale, A. Eggermont, W. H. Fridman, J. Fucikova, I. Cremer, J. Galon, E. Tartour, L. Zitvogel, G. Kroemer, and L. Galluzzi. 2013. 'Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy', *Oncoimmunology*, 2: e25771.

25

Verma, R., R. E. Foster, K. Horgan, K. Mounsey, H. Nixon, N. Smalle, T. A. Hughes, and C. R. Carter. 2016. 'Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer', *Breast Cancer Res*, 18: 10.

WO2013/004708

WO2015/097037

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вакцина на основе дендритных клеток для применения при лечении рака, где вакцину на основе дендритных клеток вводят пациенту параллельно с
5 химиотерапией с использованием по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

2. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 1, где рак
10 выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака легких, рака мозга и лейкоза.

3. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 1 или п. 2, где первую дозу вакцины на основе дендритных клеток вводят во время периода
15 химиотерапии, и необязательно вакцину на основе дендритных клеток дополнительно вводят после завершения химиотерапии.

4. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому п.п. 1-3, где химиотерапия представляет собой химиотерапию первой линии.

20 5. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-3, где предшествующая химиотерапия была неэффективной при лечении пациента от рака.

25 6. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-5, где вакцину на основе дендритных клеток дополнительно вводят в комбинации с поддерживающей терапией после завершения химиотерапии.

30 7. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-6, где вакцина на основе дендритных клеток нагружается *ex vivo* источником антигена, где источник антигена предпочтительно выбран из опухоль-ассоциированного пептида(ов), полных антигенов из ДНК или РНК, полного антиген-белка, идиотипического белка, лизата опухоли, цельной опухоли или доставленного с помощью вирусного вектора полного антигена.

8. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 7, где источником антигена являются цельные опухолевые клетки, и где эти опухолевые клетки предпочтительно инактивированы с помощью высокого гидростатического давления.
9. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 7 или п. 8, где цельные опухолевые клетки являются аллогенными в отношении пациента.
10. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-9, где дендритные клетки выделены из моноцитов, полученных с помощью лейкофереза перед химиотерапией.
11. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-10, где
- i. вводят от 5 до 30 доз вакцины на основе дендритных клеток, и предпочтительно вводят от 8 до 15 доз вакцины на основе дендритных клеток;
 - ii. дозы вакцины на основе дендритных клеток вводят с интервалом 1 неделя, с интервалом 2 недели, с интервалом 3 недели, с интервалом 5 недель или интервалом 6 недель; и/или
 - iii. схема дозирования включает 5 первоначальных доз введенных во время химиотерапии с интервалом 3 недели, с последующим введением 5 доз с интервалом 6 недель.
12. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-10 и варианта i) или ii) по п. 11, где схема дозирования включает 5 доз введенных с интервалом 3 недели, с последующим введением вплоть до 10 доз с интервалом 6 недель.
13. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-12, где предпочтительно
- i. рак представляет собой рак яичников; и где более предпочтительно рак представляет собой прогрессирующий рак яичников, впервые

диагностированную эпителиальную карциному яичников или рецидивирующий рак яичников; или

ii. рак представляет собой рак легких, более предпочтительно немелкоклеточный рак легких, и наиболее предпочтительно стадию IV

5 немелкоклеточного рака легких.

14. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-13, где химиотерапевтический агент выбран из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина, пэгилированного липосомального доксорубицина, этопозиды, топотекана, иринотекана, олапариба, рукапариба, трабектедина, нирапариба, энзалутамида, абиратерона, митоксантрона, кабазитакселя, винорелбина, пеметрекседа, метотрексата, винбластина, альбумин-связанного паклитакселя, эрлотиниба, афатиниба, gefитиниба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба и озимертиниба; и биопрепаратов, или их комбинации.

15. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-14, где химиотерапевтическое лечение включает комбинированное лечение, выбранное из таксана и комплекса платины; гемцитабина и комплекса платины; цисплатина и винорелбина; цисплатина и этопозиды; цисплатина и пеметрекседа; цисплатина и иринотекана; гемцитабина и доцетакселя; карбоплатина и этопозиды; карбоплатина и пеметрекседа; а также гемцитабина и доцетакселя; где предпочтительно:

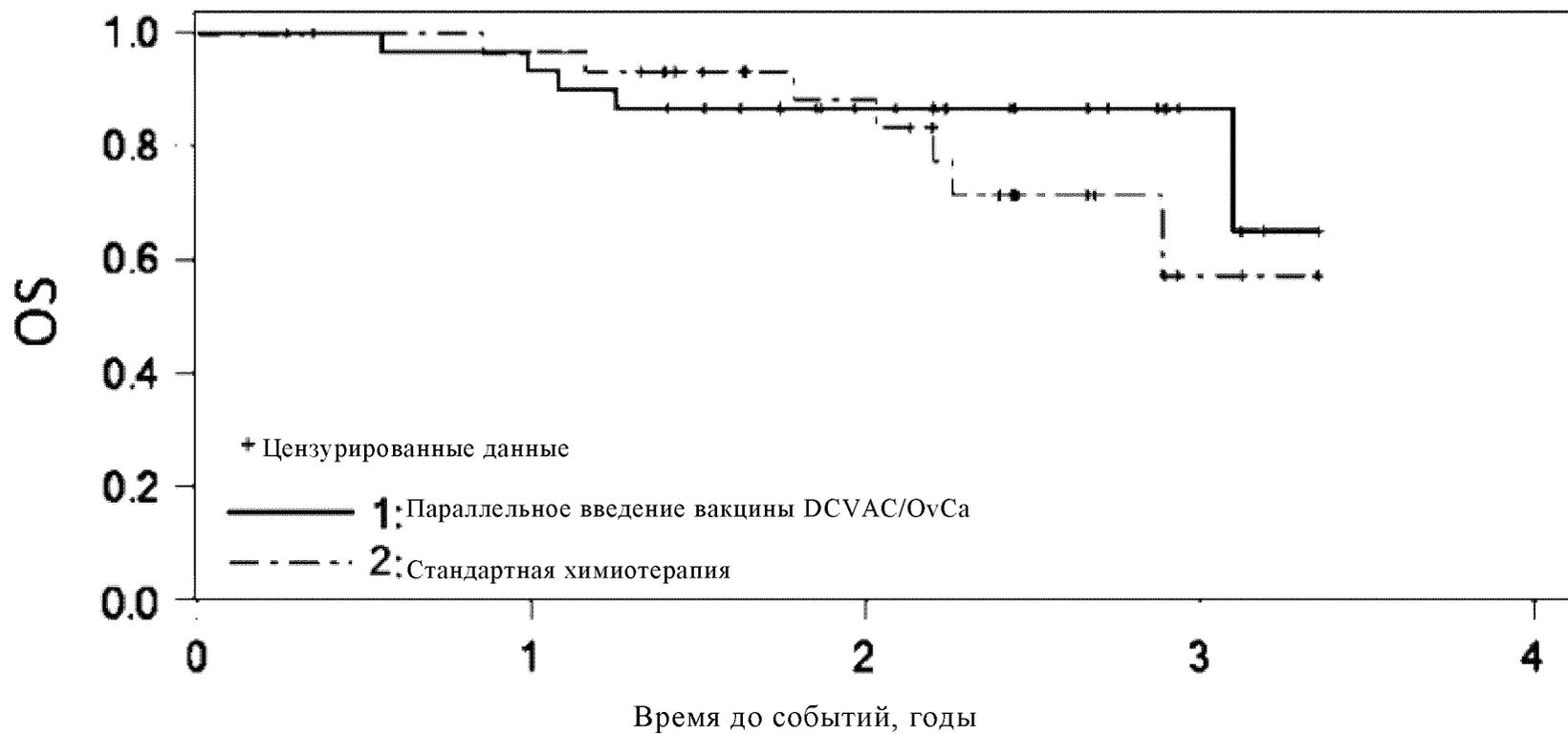
i. химиотерапия включает химиотерапию комбинацией таксана и комплекса платины, предпочтительно комбинацию таксана и комплекса платины, выбранную из паклитакселя и карбоплатина; паклитакселя и цисплатина; и доцетакселя и карбоплатина; где более предпочтительной является комбинация паклитакселя и карбоплатины; или

ii. комбинация представляет собой гемцитабин и комплекс платины, где предпочтительной является комбинация цисплатина и гемцитабина; или карбоплатина и гемцитабина.

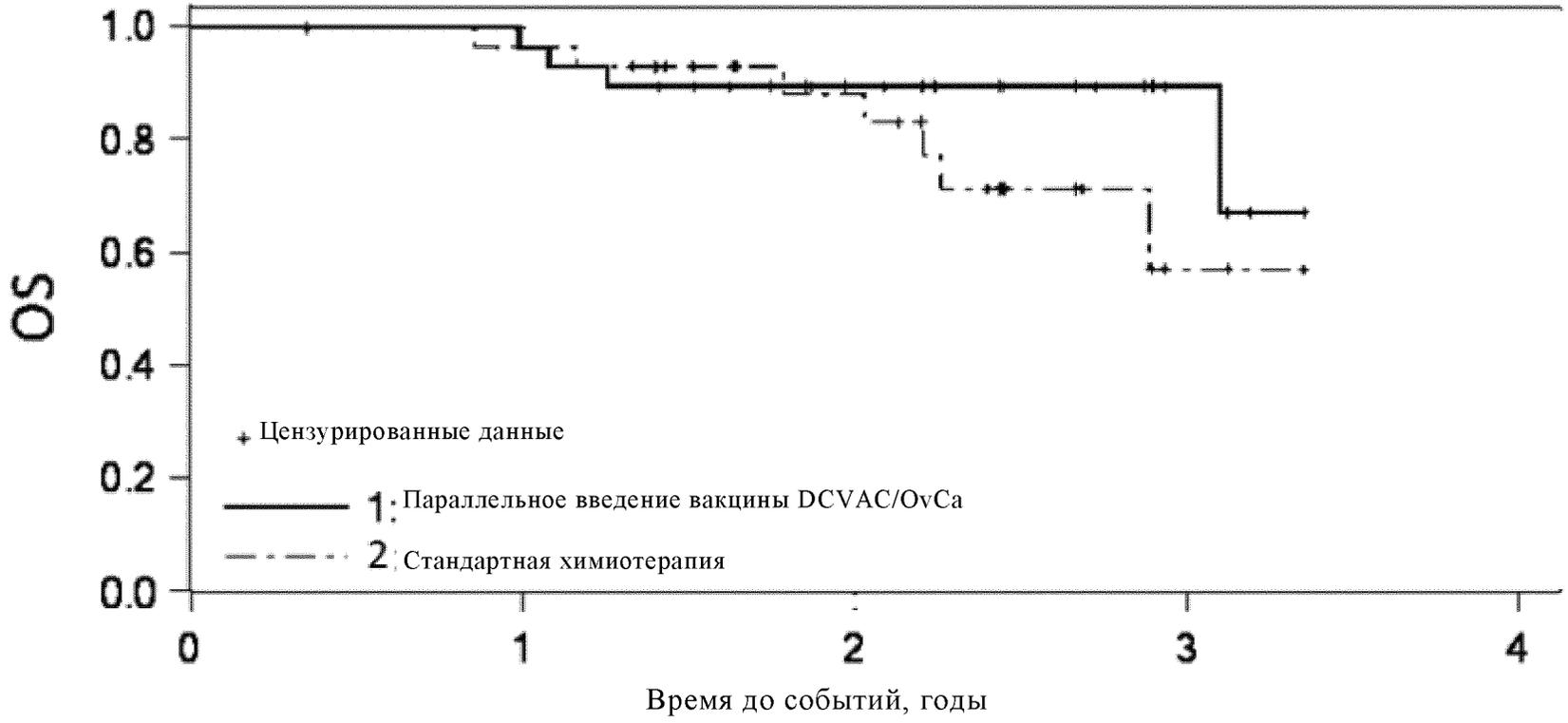
Фиг. 1



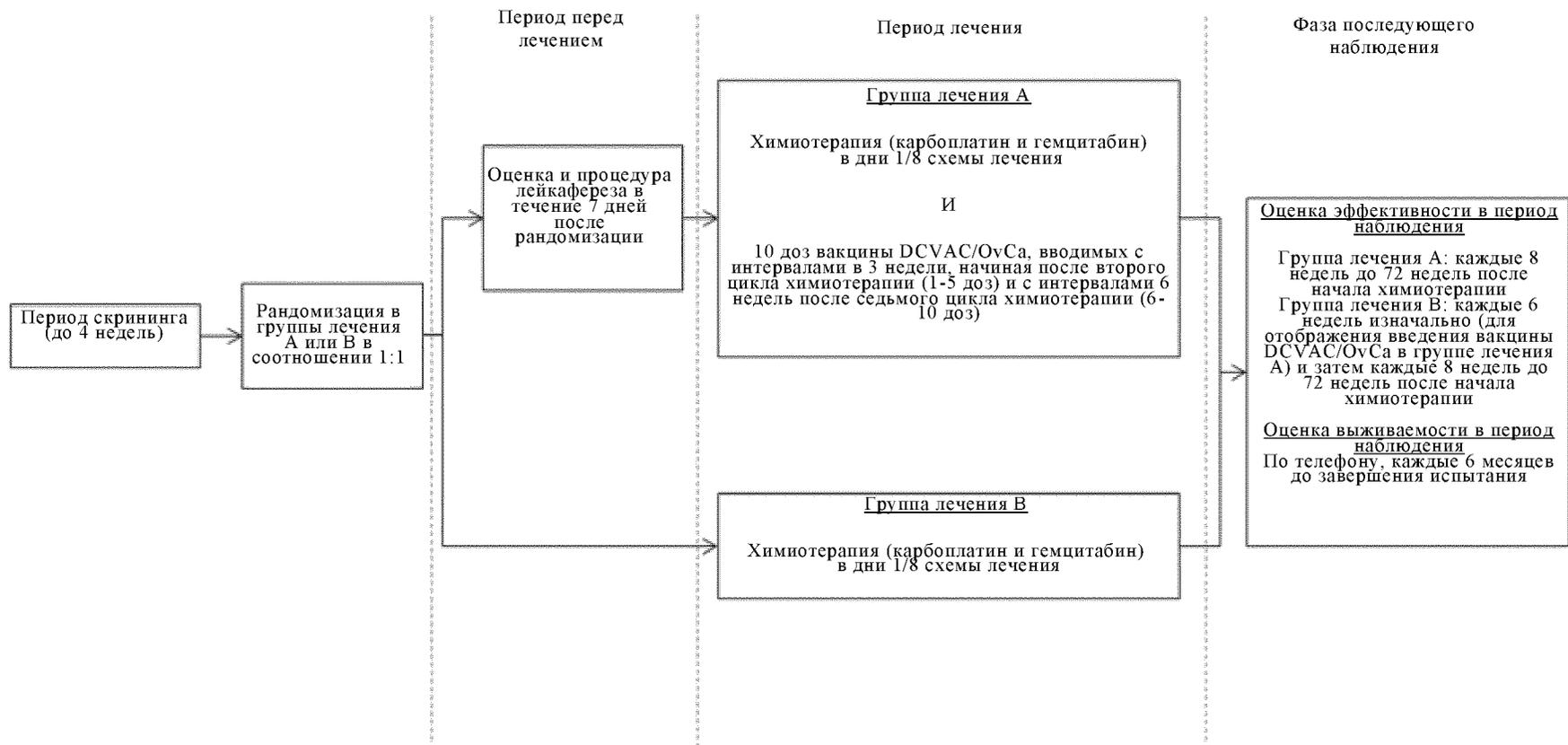
Фиг. 2
Популяция ГТГ



Фиг. 3
Популяция РР

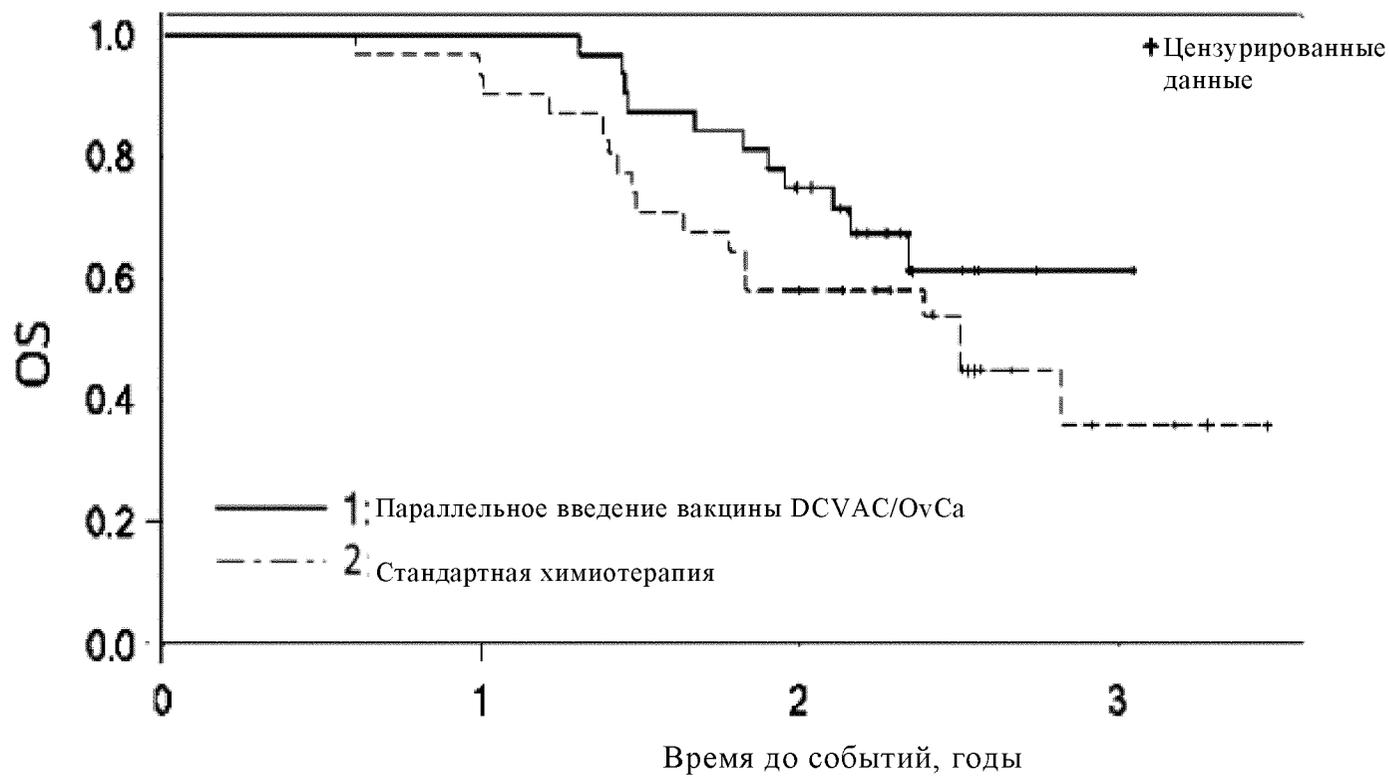


Фиг. 4

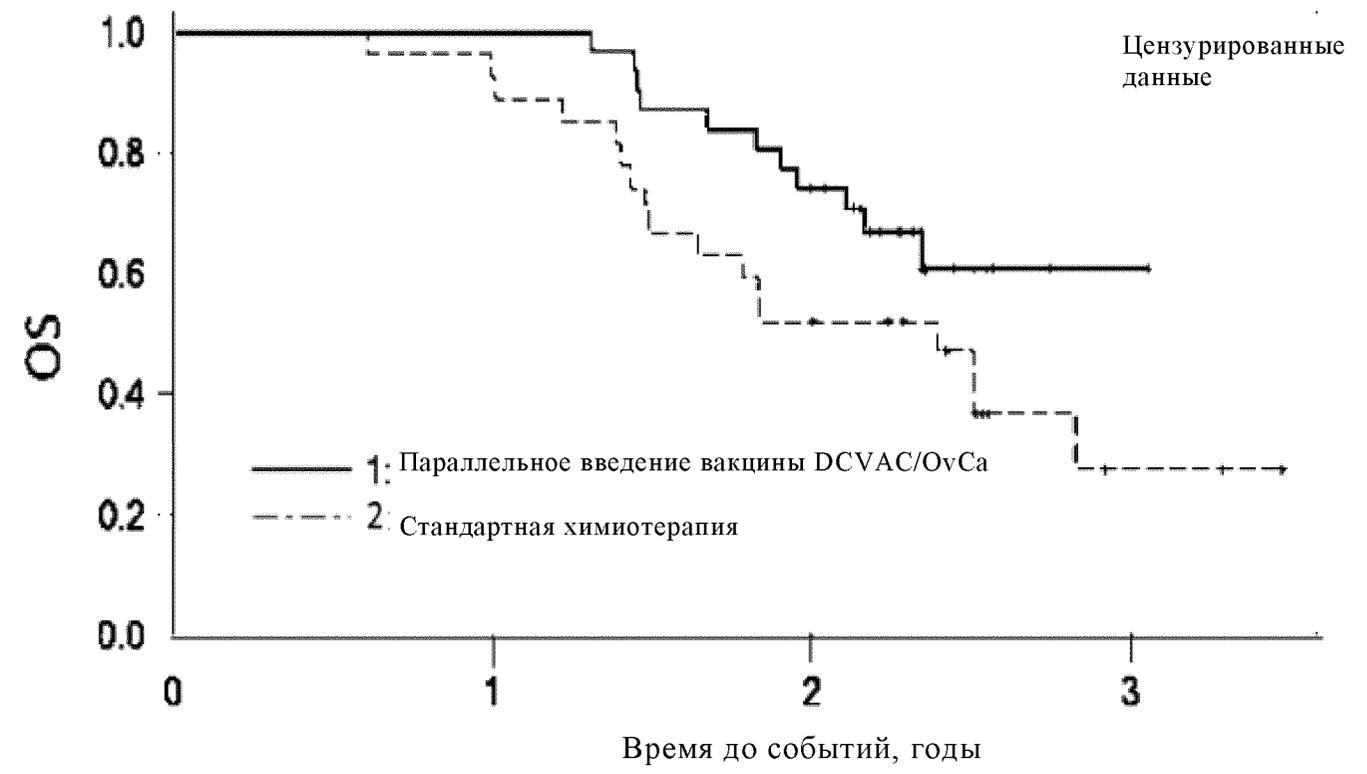


Фиг. 5

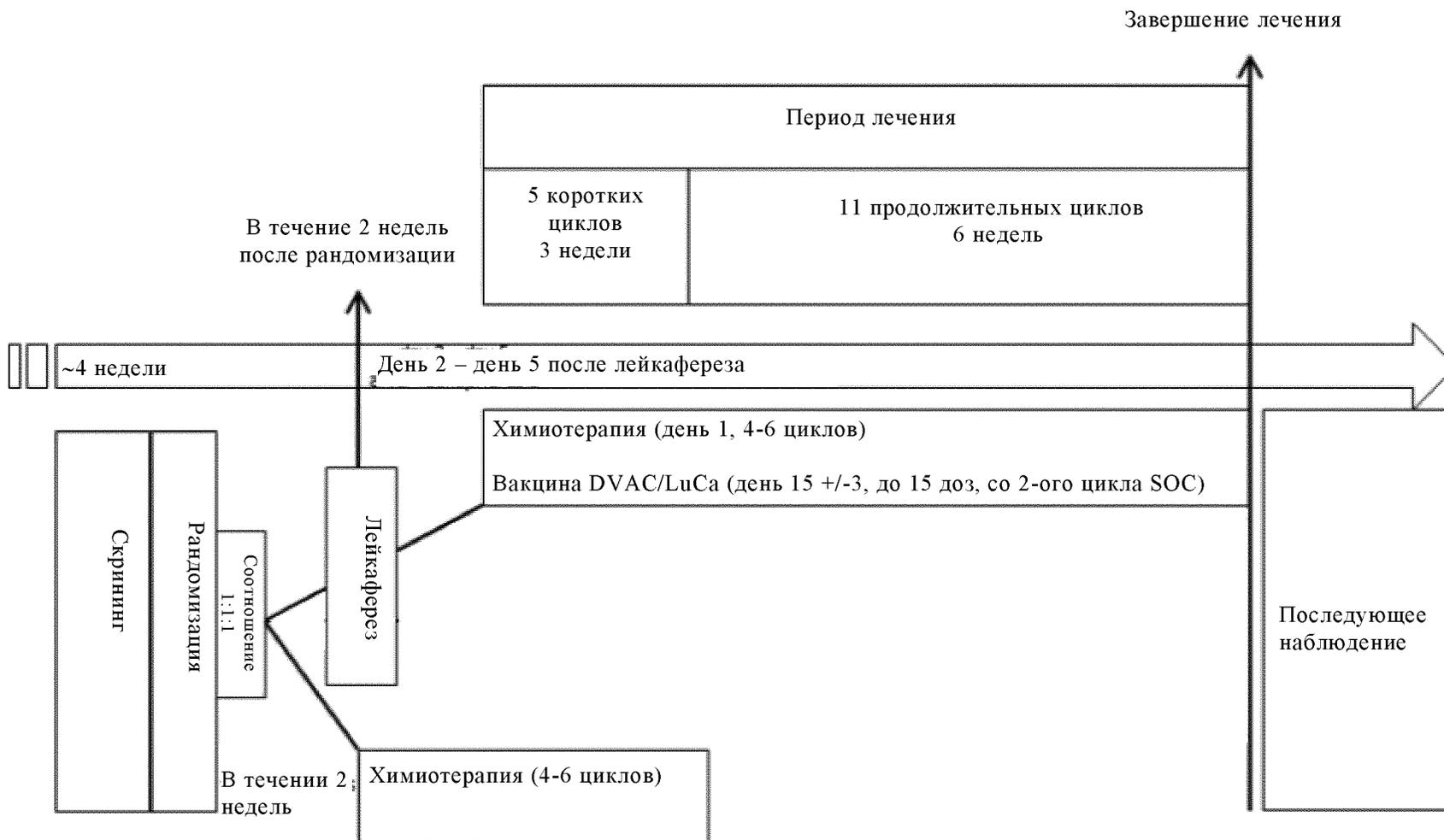
Популяция ГТТ



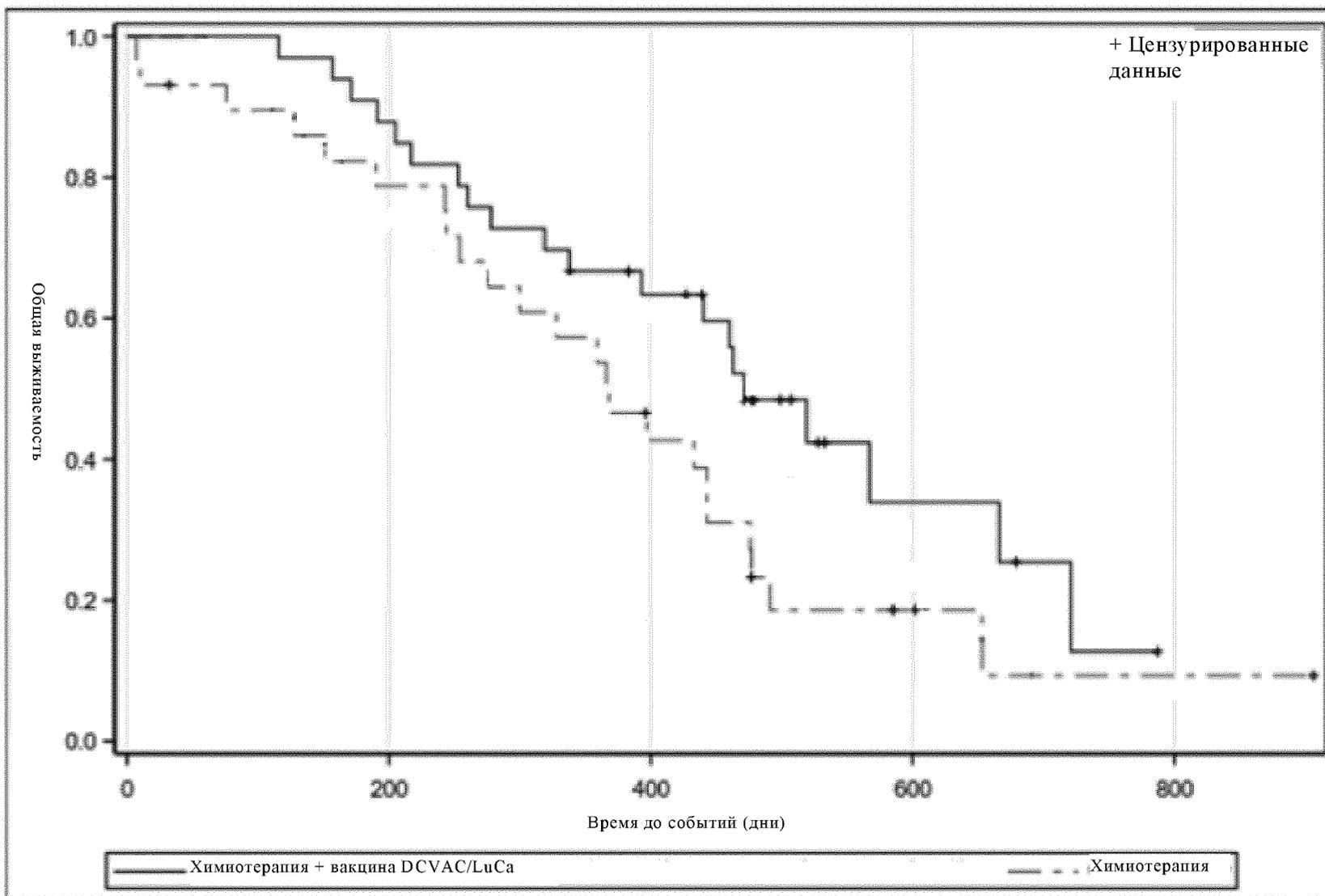
Фиг. 6
Популяция РР



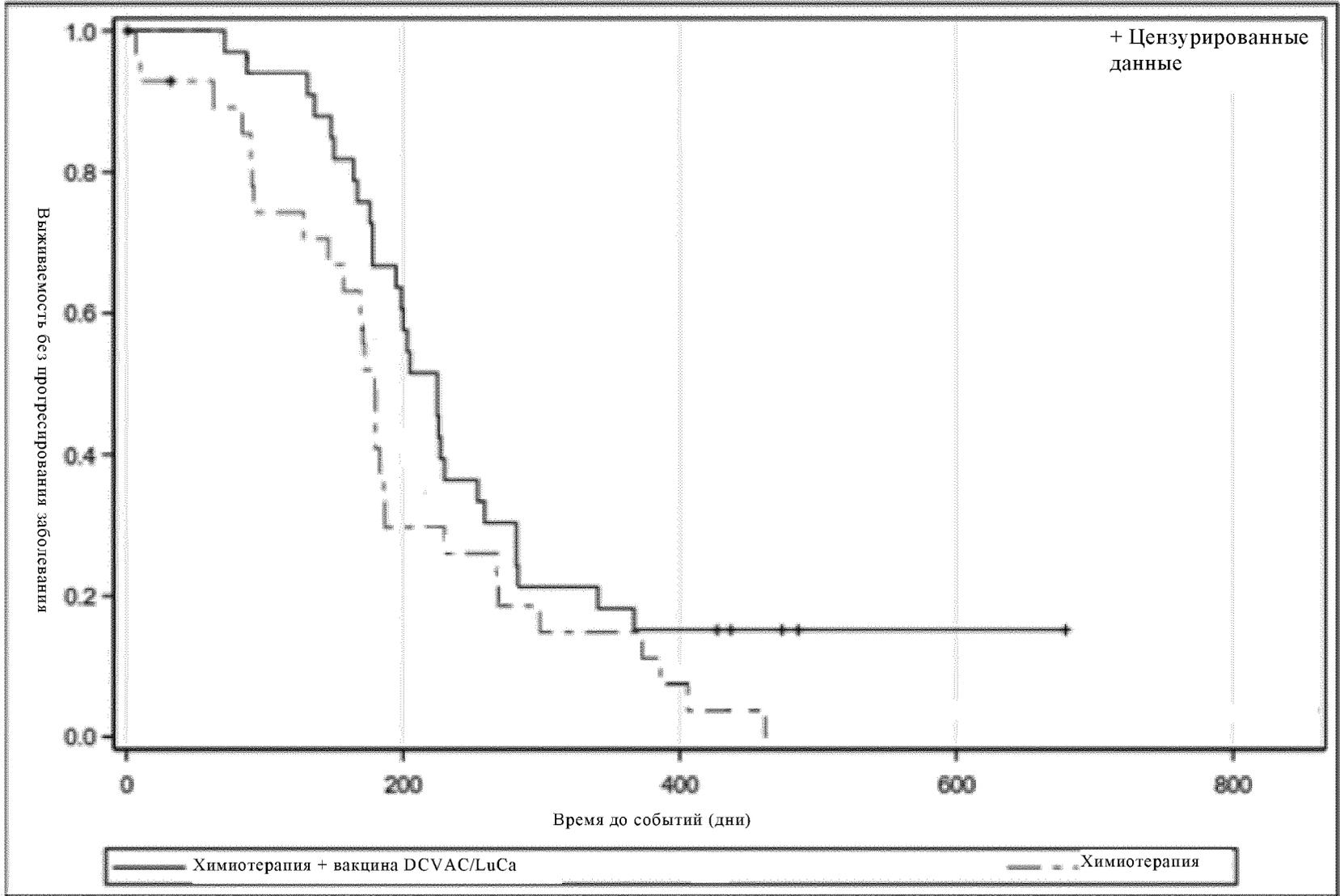
Фиг. 7

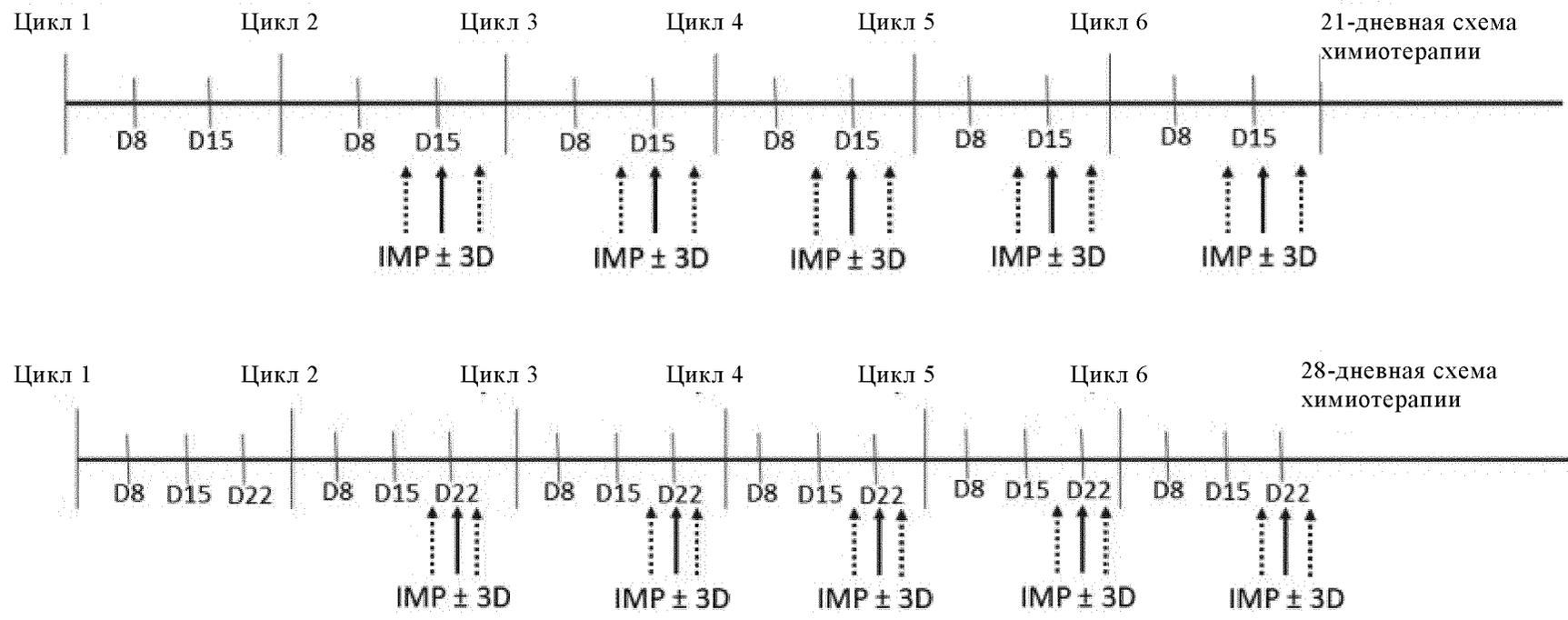


Фиг. 8



Фиг. 9





Фиг. 10