

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091745** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2020.12.14

(22) Дата подачи заявки
2019.01.25

(51) Int. Cl. *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 33/24 (2019.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ВАКЦИНАЦИЯ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ**

(31) **18153412.4**

(32) **2018.01.25**

(33) **EP**

(86) **PST/EP2019/051840**

(87) **WO 2019/145469 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 применению вакцинации дендритными клетками после химиотерапии, где вакцина на основе дендритных клеток вводится пациенту после завершения химиотерапии с использованием по меньшей мере одного химиотерапевтического агента.

A1

202091745

202091745

A1

ВАКЦИНАЦИЯ ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ ПОСЛЕ ХИМИОТЕРАПИИ

5 Иммунная система - это мощный инструмент, который, если его использовать эффективно, может повысить эффективность цитотоксических агентов и улучшить результаты лечения пациентов, страдающих от рака. Предполагается, что вакцинация станет эффективным методом использования иммунной системы для уничтожения раковых клеток. Активность иммунной

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

15 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,

20 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. Другие стратегии заключаются в доставке ТАА в DC *in vivo* или в подходах,

25 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, испытанные в ходе клинических испытаний, характеризовались относительно низкой

30 терапевтической эффективностью. Низкую эффективность можно объяснить многими причинами, такими как агентами созревания, используемыми в процессе получения вакцины DC, ограниченной иммуногенностью ТАА, нагруженных на DC, субоптимальной локализацией *in vivo* вводимых DC и/или

составом вакцин на основе DC (*Galluzzi et al 2012*). Низкая эффективность также может быть связана с дизайном клинических испытаний, когда лечение обычно включает сопутствующую стандартную химиотерапию. Было установлено, что после химиотерапии восстановление иммунной системы может происходить медленнее, чем предполагалось изначально (*Verma et al 2016*), что возможно еще больше снижает эффективность вакцины DC, используемой в сочетании с химиотерапией. Этот может подчеркивать важность выбора времени и схемы введения вакцины DC, когда лечение рака включает стандартную химиотерапию.

С другой стороны, несмотря на огромные усилия по оптимизации лечения первой линии рака и разработке оптимального терапевтического подхода для исключения возможного рецидива после химиотерапии, по-прежнему, существует множество показаний к лечению опухоли с высокой медицинской потребностью, и доступным остается лишь ограниченное количество вариантов лечения пациентов с рецидивом заболевания, и большинство таких пациентов в конечном итоге умирают. Вакцины DC могут представлять собой новый терапевтический вариант для таких онкологических пациентов, который может улучшить их ожидаемую продолжительность и качество жизни из-за ожидаемого очень умеренного профиля побочного эффекта по сравнению, например, со стандартными химиотерапевтическими агентами. Но надежды, возлагаемые на вакцины DC, пока не оправдались, 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 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 вакцин DC, разработка оптимальных схем лечения в сочетании со стандартными химиотерапевтическими методами может способствовать созданию вакцин DC как эффективного дополнительного варианта лечения с целью продлить интервал ремиссии до следующего рецидива и курса лечения следующей линии и/или для повышения показателей выживаемости пациентов.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что вакцина DC введенная после курса химиотерапии, то есть после завершения химиотерапии, оказывала более благоприятный эффект в отношении общей выживаемости у онкологических пациентов, чем после введения вакцины DC параллельно с химиотерапией, по сравнению со стандартным курсом химиотерапии.

Определения

Термин «вакцина на основе дендритных клеток» или «вакцина DC» относится к DC человека для терапевтического применения, которые можно вводить в виде препарата, полученного без источника антигена или с источником антигена. Предпочтительно, DC получают после их нагрузки антигеном, выделенным из опухоль-ассоциированного пептида (пептидов), 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 (TLR) (например, poly[I:C] или LPS, как будет подробно описано ниже).

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.

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, антимиетаболиты, 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

5 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-](https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html)

10 [types/chemotherapy/how-chemotherapy-drugs-work.html](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). Согласно настоящему изобретению, термин «химиотерапия» не включает агенты, которые используют для поддерживающей терапии, как здесь определено.

15 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, терапия биопрепаратами или низкомолекулярными лекарственными средствами, которые специфически направлены к опухолевым клеткам, в отличие от

20 химиотерапевтических агентов, например при взаимодействии с молекулами-мишенями, которые в большей степени экспрессируются в опухолевых клетках, чем в других типах клеток.

В контексте настоящего изобретения термин «химиотерапия» в предпочтительном варианте осуществления исключает любые агенты, которые

25 используют в контексте противоопухолевой терапии для снижения регуляторного Т клеточного ответа. Таким образом, в одном варианте настоящего изобретения, химиотерапевтическим агентом не является циклофосфамид (*Berd and Mastrangelo 1987; Fucikova et al 2017*).

Термин «вспомогательная химиотерапия» также включает

30 химиотерапевтическое лечение, назначаемое после первичного курса лечения (например, хирургия или облучение, то есть способ лечения рака отличающийся от химиотерапии) 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.

Курс химиотерапии обычно проводят циклами: после периода лечения следует период восстановления, затем еще один период лечения и так далее.

5 Таким образом, «цикл» означает один период лечения, за которым следует один период восстановления.

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

10 «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
15 реакции на лечение), то такой цикл является последним введенным циклом.

«Поддерживающая терапия» или «поддерживающее лечение» означает лечение после первоначального курса химиотерапии или лечение, которое начинают в ходе первоначального курса химиотерапии после полной ремиссии или частичной ответной реакции (*Sakarya 2016; Ellis 2016*). Его назначают, чтобы исключить повторное развитие рака после его исчезновения или
20 уменьшения размера опухоли. Поддерживающее лечение не включает применение химиотерапевтического агента, например агента применяемого для вспомогательной химиотерапии. Такое лечение может включать лечение отобранными лекарственными средствами с умеренными 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, включающие вакцины DC, биопрепараты
25 (например, антитела, например бевацизумаб, пембролизумаб, 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
30

отсутствии отрицательных явлений, которые приводят к прекращению лечения, обычно вплоть до прогрессирования заболевания. Из поддерживающей терапии исключено лечение с использованием интерферона/гидроксихлорохина (IFN/HCQ). Предпочтительно первоначальный курс химиотерапии является вспомогательной химиотерапией.

5
10
Вакцину DC, в целом, можно вводить пациенту после завершения химиотерапии, то есть «последовательно», или введение можно начинать в ходе проведения химиотерапии и затем вводить ее «параллельно». Для целей настоящего изобретения лечение вакциной DC осуществляют последовательно, то есть после химиотерапии, когда химиотерапия завершена.

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.

15
Пациент является «невосприимчивым» к химиотерапии, если у него/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.

20
Излеченный рак может «рецидивировать» или являться «рецидивирующим», если после периода улучшения снова наблюдаются рак или признаки и симптомы рака.

25
30
Термин «биопрепарат» означает соединение, которое в большинстве случаев экспрессируют методом рекомбинантных ДНК и используют для профилактики, диагностирования или лечения рака и других заболеваний. 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 последующей 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 первоначальное лечение (терапию первой линии), или если терапия первой линии становится не эффективной.

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

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

«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.

«Показатель общей выживаемости» представляет собой долю людей в группе исследования или группе лечения, которые остаются живыми в течение
5 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
10 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
рак остается живым и при этом его состояние не ухудшается. В ходе
клинических испытаний измерение выживаемости без прогрессирования рака
15 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
он/она остается в состоянии полной ремиссии в течение 5 лет или более. Таким
20 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.

«Стандартное лечение» означает лечение, которое признано медицинскими
экспертами в качестве надлежащего лечения определенного типа заболевания и
25 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
30 лечении пациента. Событие является серьезным, если исход для пациента означает угрозу жизни, летальный исход, госпитализацию/продление 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, заболевания крови, припадки/судороги, лекарственная зависимость).

5 Термин «немедленно», как и термин «сразу после завершения последнего цикла химиотерапии», относится к периоду времени примерно в 1 неделю, предпочтительно 3 дня и более предпочтительно один день.

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

10 Термин «опухоль-ассоциированный пептид (пептиды)» означает пептид, который может быть связанным с опухолью. Присутствие пептида может быть 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
15 опухольями. Более того, пептиды могут также присутствовать не только в опухолевых клетках, но в нормальных клетках, однако затем опухоль-ассоциированные пептиды могут экспрессироваться в больших количествах в опухолевых клетках. Опухоль-ассоциированные пептиды могут также включать только частичные последовательности более крупного опухоль-
20 ассоциированного белка, то есть «полноразмерного» опухоль-ассоциированного белка. Опухоль-ассоциированные пептиды можно выделять из соответствующих опухолевых клеток или их можно продуцировать в виде рекомбинантных пептидов.

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

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

Термин «лизат опухоли» относится к композиции, включающей опухолевые клетки и буферный раствор для лизиса, где буферный раствор для лизиса
5 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 настоящему изобретению.

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

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

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

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

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
30 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 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.

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

Описание настоящего изобретения

В первом объекте настоящего изобретения предлагается вакцина на основе дендритных клеток (вакцина DC) для применения при лечении рака, где вакцину DC вводят пациенту после завершения курса химиотерапии с использованием по
10 меньшей мере одного 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
15 один цикл или в несколько циклов. Продолжительность, частота и число циклов зависят от рака, подлежащего лечению, и от использованного агента/агентов. Все химиотерапевтические агент(ы) можно вводить в один день, в несколько последующих дней или непрерывно амбулаторному или стационарному пациенту. Лечение может продолжаться в течение минут, часов или дней в
20 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
25 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
30 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
5 рассматривать как завершенную, когда завершено последнее введение химиотерапевтического агента в ходе последнего цикла.

Неожиданно было установлено, что у онкологических пациентов первой линии, у которых был завершен курс химиотерапии и которым вводили вакцину
10 DC только после завершения (последовательно), наблюдалась статистически значимая более длительная общая выживаемость по сравнению как с контрольной группой пациентов (только химиотерапия), так и с группой пациентов, прошедших курс химиотерапии, которым вводили вакцину DC параллельно (см. Фиг. 2 и Фиг. 3). Еще более неожиданно было установлено, что
15 даже спустя более 3,5 лет после включения в исследование, ни один из пациентов из группы последовательного лечения к настоящему времени не умер (популяция в соответствии с протоколом PP), тогда как у около 40% пациентов, прошедших курс стандартной химиотерапии, в данном случае лечение карбоплатиной и паклитакселем, и у около 30% пациентов из параллельной
20 группы лечения, был зарегистрирован летальный исход (см. Фиг. 3). Поэтому в соответствии с настоящим изобретением представляется важным, чтобы вакцина DC применялась только после завершения химиотерапии. Следует понимать, что термин «завершение химиотерапии» применяется только к пациентам, у которых наблюдалась ответная реакция на химиотерапевтическое лечение.

25 Вакцину DC можно перерабатывать в формы для внутривенного, внутрикожного 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 адъювантом (*Elster, Krishnadas and Lucas 2016*). Можно использовать системное, локально-
30 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

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 следует понимать, что термин

5 химиотерапия (лекарственные средства, вызывающие гибель опухолевых клеток или остановку их деления) включает только лекарственные средства, которые назначают пациенту для воздействия на опухолевые клетки, например, для прекращения роста или для гибели опухолевых клеток. Следовательно, термин химиотерапия относится к классу соединений, используемых в качестве

10 цитостатических или цитотоксических агентов, таких как химиотерапевтические агенты. В предпочтительном варианте, по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина, пэгилированного липосомального доксорубина, этопозиды, топотекана, иринотекана, трабектедина,

15 митоксантрона, кабацитакселя, винорелбина, пеметрекседа, винбластина 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

20 агентом. В более предпочтительном варианте, низкая доза циклофосфамида не является химиотерапевтическим агентом по настоящему изобретению, если его используют для снижения функции регуляторных Т клеток, как описано в (*Berd and Mastrangelo 1987; Fucikova et al 2017*), и наиболее предпочтительно его не используют перед вакцинацией DC (*Dong et al 2016*). Для исключения

25 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, эритропозтин), или лекарственные средства прописанные в качестве поддерживающей терапии.

30 Первую дозу вакцины DC вводят пациенту предпочтительно в течение двух месяцев после завершения последнего цикла химиотерапии, предпочтительно в течение одного месяца после завершения последнего цикла химиотерапии, более предпочтительно в течение двух недель после завершения последнего цикла

химиотерапии, наиболее предпочтительно немедленно после завершения последнего цикла химиотерапии. Период между завершением последнего цикла химиотерапии и введением вакцины DC может зависеть от

5 реакции пациента в отношении токсичности химиотерапевтического агента(ов). В предпочтительном варианте, пациент получает по меньшей мере 3 цикла химиотерапии, предпочтительно по меньшей мере 6 циклов химиотерапии.

Альтернативно, первую дозу вакцины DC вводят пациенту в течение двух месяцев после введения последней дозы химиотерапии, предпочтительно в
10 течение одного месяца после введения последней дозы химиотерапии, более предпочтительно в течение двух недель после введения последней дозы химиотерапии. Последнюю дозу можно вводить в течение последнего цикла химиотерапии, то есть перед завершением последнего цикла химиотерапии.

В предпочтительном варианте, химиотерапия представляет собой
15 химиотерапию 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 стадирование» 2015) или определения стадий рака яичников FIGO ('FIGO ovarian cancer staging' 2014)). Например, в случае лечения первой
20 линии рака яичников вакцину на основе дендритных клеток можно вводить после завершения комбинированной химиотерапии таксаном и комплексом платины, прежде всего комбинированной терапией паклитакселя и карбоплатина, или комбинированной химиотерапией доцетакселя и карбоплатина. Карбоплатин можно вводить в комбинации с гемцитабином. В
25 другом варианте комбинированной химиотерапии можно использовать комбинацию пэгилированного липосомального доксорубицина и карбоплатина. В целом, методы лечения с помощью химиотерапии первой линии, используемые в случае рака, такого как рак яичников, рак предстательной
30 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).

Изобретение также относится к лечению вакциной DC, которую вводят пациенту после завершения химиотерапии, 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. Например, если такой пациент прошел курс химиотерапии второй линии и после завершения такой химиотерапии второй линии, ему можно вводить вакцину на основе дендритных клеток.

В другом объекте настоящего изобретения вакцину DC для применения при лечении рака можно вводить в комбинации с поддерживающей терапией.

Примеры поддерживающей терапии рака яичников включают лечение бевацизумабом (продолжение поддерживающего лечения после лечения первой линии карбоплатином/паклитакселем), 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 лечение 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 после завершения химиотерапии, представляет собой вакцину DC, нагруженную *ex vivo* источником антигена, которым является источник антигена, выбранным из опухоль-ассоциированного пептида (пептидов), полных антигенов из ДНК или РНК, полного антиген-белка, идиотипического белка, лизата опухоли, цельных опухолевых клеток или доставленного с помощью вирусного вектора полного антигена. Вакцину DC можно необязательно подвергать созреванию в присутствии агонистов toll-подобного рецептора (например, poly[I:C] или LPS). Предпочтительно вакцина DC 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 быть выбраны для конкретного присутствия антигенов, соответствующих опухоли пациента, подлежащей лечению. Источник антигенов может быть выбран и DC можно нагружать известными специалистам в данной области техники методами (*Turnis and Rooney 2010; Elster, Krishnadas and Lucas 2016*).

В предпочтительном варианте изобретения источником антигена являются цельные опухолевые клетки, и где эти опухолевые клетки предпочтительно инактивированы с помощью высокого гидростатического давления (ННП), 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 клеточных линий или полученные от пациента, обрабатывают в условиях ННП в интервале от 200 до 300 МПа в течение от 10 мин до 2 ч. 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 HSP70, HSP90 и калретикулин, и высвобождением маркеров позднего апоптоза HMGB1 и АТФ, и таким образом увеличение захвата таких клеток дендритными клетками (DC), что приводит к образованию нагруженных DC, презентующих множество опухолевых антигенов. Перед тем как нагружать DC, апоптотические опухолевые клетки можно криоконсервировать.

В предпочтительном варианте цельные опухолевые клетки, нагруженные на вакцину DC, являются аллогенными по отношению к пациенту. Несмотря на то, что 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.

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

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

Обычно дендритные клетки выделяют из моноцитов, полученных методом лейкафереза перед химиотерапией, после которой проводят вакцинацию DC. Так как множество курсов химиотерапии индуцируют нейтропению, лейкаферез
15 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 DC, и предпочтительно пациенту вводят от 8 до 15 доз вакцины DC. В еще одном варианте, пациенту вводят по меньшей мере 8 доз вакцины DC. При
20 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 вплоть до использования. Число доз, которые необходимо ввести пациенту, определяет лечащий врач. Вакцину DC можно вводить пациенту после завершения
25 химиотерапии, предварительно с интервалами между введениями доз от 1 до 6 недель. В предпочтительном варианте вакцину DC можно вводить с интервалами в 1 неделю, с интервалами 2 недели, интервалами в 3 недели, интервалами в 5 недель или интервалами в 6 недель, предпочтительно с интервалами в 3 недели.

Продолжительность интервала и число доз может определяться в зависимости
30 от рака, подлежащего лечению, от стадии рака, от типа химиотерапии, которая является частью лечения или от решения практикующего врача.

Продолжительность интервала может также изменяться в ходе лечения, начиная с короткого интервала между первыми дозами (например, с интервалом 3

недели), с последующим более продолжительным интервалом между более поздними дозами (например, с интервалом 6 недель). В предпочтительном варианте схема введения доз предпочтительно включает введение 5 первоначальных доз с интервалами 3 недели и с последующим интервалом 6 недель. Такая схема введения является особенно предпочтительной для лечения рака яичников.

В другом варианте изобретение относится к лечению рака вакциной DC, которую вводят пациентам после завершения химиотерапии, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака легких, рака мозга и меланомы. 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. 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 настоящего изобретения подлежащий лечению рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака мозга и меланомы.

В другом предпочтительном варианте подлежащий лечению рак представляет собой рак яичников или рак легких, более предпочтительно впервые диагностированную эпителиальную карциному яичников (то есть у пациентов ранее никогда не был диагностирован рак яичников), рецидив платиночувствительной эпителиальной карциномы яичников или стадию IV немелкоклеточного рака легких.

В другом предпочтительном варианте подлежащим лечению раком не является рак легких. В еще одном варианте, раком не является стадия III немелкоклеточного рака легких.

В другом предпочтительном варианте раком является рак яичников, и более предпочтительно впервые диагностированная карцинома яичников.

В еще одном особенно предпочтительном варианте рак представляет собой рецидивирующий прогрессирующий рак яичников или рецидив
5 платиночувствительной карциномы яичников.

В предпочтительном варианте химиотерапевтическое лечение также включает комбинированное лечение с использованием по меньшей мере двух химиотерапевтических агентов. Особенно предпочтительно комбинированное лечение выбрано из следующих комбинаций лекарственных средств:
10 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
15 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, можно вводить вакцину DC после завершения
20 химиотерапии, где химиотерапия представляет собой комбинацию таксана и комплекса платины, особенно комбинацию паклитакселя и карбоплатина. В другом предпочтительном варианте, особенно для лечения рецидивирующего прогрессирующего рака яичников, вакцину DC можно вводить после завершения химиотерапии, где химиотерапия представляет собой комбинацию комплекса
25 платины и гемцитабина.

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
30 впервые диагностированной эпителиальной карциномы яичников используют комбинацию карбоплатина и паклитакселя.

В еще одном варианте перед введением лекарственного средства в первом цикле химиотерапии у пациентов с впервые диагностированным раком яичников

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 обработанных при ННР линий аллогенных опухолевых клеток из того же источника опухоли, что и подлежащая лечению опухоль, и затем DC подвергают созреванию в присутствии агонистов 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 лечение пациентов начинают при проведении химиотерапии первой линии (например, лечение карбоплатином и паклитакселом, например согласно рекомендациям, указанным в регистрационном удостоверении лекарственного средства). В одном предпочтительном варианте лечение пациентов начинают при проведении шести трех-недельных циклов химиотерапии первой линии. Первое введение вакцины DC можно осуществлять после завершения последнего цикла химиотерапии. В предпочтительном варианте первое введение вакцины DC можно осуществлять через две недели или раньше после введения последней дозы химиотерапии первой линии. Можно вводить приблизительно десять доз вакцины DC с трех-недельными интервалами для первых 5 доз, с последующими шести-недельными интервалами. Можно также проводить поддерживающую терапию, такую как лечение бевацизумабом, в комбинации с химиотерапией первой линии и/или в комбинации с вакциной DC.

Настоящее изобретение также относится к следующим воплощениям:

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

(2) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно воплощению (1), где первую дозу вакцины на основе дендритных клеток вводят в течение двух месяцев после завершения последнего цикла химиотерапии, предпочтительно в течение одного месяца после завершения последнего цикла

химиотерапии, более предпочтительно в течение двух недель после завершения последнего цикла химиотерапии, наиболее предпочтительно немедленно после завершения последнего цикла химиотерапии.

5 (3) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно воплощению (1), где первую дозу вакцины на основе дендритных клеток вводят в течение двух месяцев после введения последней дозы химиотерапии, предпочтительно в течение одного месяца после введения последней дозы химиотерапии, более предпочтительно в течение двух недель после введения последней дозы химиотерапии.

10 (4) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(3), где химиотерапия представляет собой химиотерапию первой линии.

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

(6) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(5), где вакцину на основе дендритных клеток вводят в комбинации с поддерживающей терапией.

20 (7) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(6), где дендритные клетки нагружаются *ex vivo* источником антигена, где источник антигена выбран 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.

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

30 (9) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (7)-(8), где цельные опухолевые клетки являются аллогенными в отношении пациента.

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

5 (11) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (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;

10 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 дозировки включает 5 первоначальных доз, введенных с интервалом 3 недели, с последующим введением 5 доз с интервалом 3 недели или с интервалом 6 недель.

15 (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 и меланомы, и где предпочтительно рак представляет собой рак яичников, и где более предпочтительно рак представляет собой впервые диагностированный рак яичников.

20 (13) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(12), где по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина, пэгилированного липосомального доксорубина, этопозида, топотекана, иринотекана, трабектедина, митоксантрона, кабазитакселя, 25 винорелбина, пеметрекседа, метотрексата, винбластин и альбумин-связанного паклитакселя.

30 (14) Вакцина на основе дендритных клеток для применения согласно любому воплощению (1)-(13), где химиотерапия 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 иринотекана; гемцитабина и доцетакселя; карбоплатина и этопозида; карбоплатина и пеметрекседа; а также гемцитабина и доцетакселя, где предпочтительно:

i) химиотерапия включает химиотерапию с комбинацией таксана и комплекса платины, предпочтительно комбинацию таксана и комплекса платины, выбранную из паклитакселя и карбоплатина; паклитакселя и цисплатина; и доцетакселя и карбоплатина; и

5 где более предпочтительной является комбинация паклитакселя и карбоплатина; или

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

10 Описание фигур

Фиг. 1. Схема клинических испытаний лечения рака яичников при сравнении стандартной химиотерапии с лечением вакциной DC, введенной параллельно с химиотерапией или после химиотерапии. “DCVAC OvCa” означает вакцину на основе дендритных клеток, где дендритные клетки 15 нагружали клетками рака яичника, которые обрабатывали в условиях иммуногенной гибели клеток и подвергали созреванию в присутствии лиганда Toll-подобного рецептора 3 (TLR-3), как описано в Примере 1.

Фиг. 2. Промежуточный анализ общей выживаемости (OS) в ходе клинических испытаний популяции ИТТ (все рандомизированные пациенты, 20 получившие не менее одной дозы исследуемого препарата).

Фиг. 3. Промежуточный анализ общей выживаемости (OS) в ходе клинических испытаний популяции РР (группа пациентов, завершивших участие в испытаниях в соответствии с протоколом).

Термин «цензурированные» на Фиг. 2 и Фиг. 3 означает пациентов, которые 25 все еще были включены в испытания на момент составления отчета. Цензурированные субъекты указаны на кривой Каплана-Мейера в виде отметок; они не завершают интервал.

Примеры

Пример 1. Вакцина DC

30 Вакцина DC состоит из аутологичных DC, нагруженных *ex vivo* клетками рака яичника, которые обрабатывали в условиях гибели клеток и подвергали созреванию в присутствии лиганда toll-подобного рецептора 3 (TLR-3). DC выделяли из аутологичных моноцитов, полученных при использовании

лейкафереза. Моноциты, выделенные из продукта лейкафереза, 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 (ННП) (как описано в WO2013/004708, примеры 1-4), что 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.

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

15 Аликвотные части вакцины DC переносили в места для исследования в 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).

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

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

Стадия 1

25 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,
- 30 - комбинация карбоплатина и паклитакселя

Стадия II-IV

Хирургическое вмешательство должно быть сфокусировано на полной циторедукции всего макроскопического заболевания. Преимущество системной

тазовой и парааортальной лимфаденэктомии на данной стадии представляется неочевидным.

Химиотерапия всех пациентов (перед или после хирургического вмешательства)

5 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 комфортным.

10 В случае токсичности паклитакселя, приемлемым вариантом считается доцетаксел в комбинации с карбоплатином, или пэгилированного липосомального доксорубицина с карбоплатином.

15 Рассматриваются также альтернативные схемы введения паклитакселя и карбоплатина, такие как внутрибрюшинное введение или схема введения с сокращенными интервалами, однако они не считаются стандартными вследствие отсутствия подтвержденных данных.

20 Направленное лечение: бевацизумаб (биопрепарат, антитело анти-VGEF-A) в качестве дополнительной терапии до курса химиотерапии первой линии показано для терапии выбора взрослых пациентов с прогрессирующим раком (стадии III B, III C и IV по рекомендации международной федерации гинекологии и акушерства International Federation of Gynaecology and Obstetrics [FIGO]) по лечению эпителиального рака яичников, фаллопиевой трубы или первичного перитонеального рака, с последующим использованием 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.

30 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.

5 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 трабектедин и пэгилированный липосомальный доксорубин. Выбор должен основываться на профиле
10 токсичности и комфортности введения.

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

15 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,
20 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
25 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
30 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 в трех группах с участием женщин с впервые
5 диагностированной эпителиальной карциномой яичника, перенесших операцию по удалению опухоли. Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности вакцины DC, которую вводят параллельно с химиотерапией в качестве дополнительной терапии к стандартной химиотерапии с использованием карбоплатина и паклитакселя, или последовательно после
10 стандартной химиотерапии с использованием карбоплатина и паклитакселя по сравнению с химиотерапией в отдельности.

Всего 99 пациентов централизованно рандомизировали в группы лечения в соотношении 1:1:1

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

- В (34 пациента) для введения вакцины DC последовательно после стандартной химиотерапии, или

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

Вакцину DC вводили подкожно (SC) пациентам из группы лечения А и В
20 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 группы
25 лечения А и В, в которых 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), 30 пациентов в группу лечения В (последовательно с вакциной DC) и 31 пациент в группе лечения С (стандартное лечение).

30 Популяция, выполнившая условия протокола и завершившая испытания (PP), включает всех рандомизированных пациентов, которые прошли по меньшей мере 3 цикла стандартной химиотерапии, и для групп лечения А и В 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), 28 пациентов группы лечения В (последовательно с вакциной DC) и 30 пациентов группы лечения В (стандартное лечение).

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

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

	А N=31	В T=30	С N=31	Величина p
Возраст: средний \pm CO, медианное значение (минимальный - максимальный)	58,8 \pm 12,1, 62 (24-73)	55,6 \pm 11,2, 56 (21-73)	61,1 \pm 7,5, 62 (46-74)	0,1266
Белая раса: n (%)	31 (100%)	30 (100%)	31 (100%)	1,0000
Тип эпителиальных клеток				
Эндометриоидные, n (%)	2 (6,45%)	6 (20,00%)	1 (3,23%)	0,0656
Слизеобразующие, n (%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Серозные, n (%)	29 (93,55%)	24 (80,00%)	30 (96,77%)	
Время после диагноза*, сутки среднее \pm CO, медианное (минимальное - максимальное)	26,4 \pm 17,9, 21 (13-104)	30,8 \pm 18,1, 28 (8-94)	25,2 \pm 17,9, 21 (11-112)	0,1574
ECOG: средний \pm CO, медианное (минимальный - максимальный)	0,581 \pm 0,720, 0 (0-2)	0,600 \pm 0,675, 0,5 (0-2)	0,452 \pm 0,675, 0 (0-2)	0,5803

* до начала первой химиотерапии

10

Таблица 2: Группы лечения, популяция ИТТ

	А N=31	В N=30	С N=31
Число циклов химиотерапии первой линии: среднее \pm CO, медианное (минимальное - максимальное)	5,90 \pm 0,40, 6 (4-6)	5,80 \pm 0,76, 6 (3-6)	5,68 \pm 1,14, 6 (0-6)
Число пациентов без ответа на химиотерапию первой линии: n (%)	1 (3,23%)	1 (3,33%)	0 (0,00%)
Число доз вакцины DC: среднее \pm CO, среднее (минимальное - максимальное)	9,61 \pm 1,43, 10 (3-10)	9,47 \pm 2,03, 10 (2-10)	Не определено
Число пациентов, получивших вакцину DC в	3 (9,68%)	3 (10,00%)	Не определено

	A N=31	B N=30	C N=31
период после прогрессирования одновременно с химиотерапией второй линии: n (%)			
Типы химиотерапии второй линии, начатые до завершения введения вакцины DC ^a	1 пациент: доксорубин & липосомальный доксорубин 1 пациент: доксорубин & гемцитабин 1 пациент: топотекан	1 пациент: доксорубин & карбоплатин 1 пациент: цисплатин & доксорубин & эндоксан 1 пациент: монотерапия гемцитабином	Не определено

а) Число, соответствующее каждой терапии второй линии, указывает число пациентов, прошедших 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. Популяция PP не включала 10 пациентов с нарушением введения вакцины DC и с отклонением от протокола. Результаты этих двух анализов согласуются друг с другом. Во время второго промежуточного анализа было сообщено о 40 событиях (PFS зрелость данных 43,47%), и 14 летальных исходов (OS зрелость данных 15,22%). Результаты второго промежуточного анализа представлены ниже. Средняя 15 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.

Для сравнения распределений PFS и OS в двух группах лечения использовали лог-ранговый критерий:

20 $H01: PFS/OS \text{ группы } A = PFS/OS \text{ группы } C \text{ по сравнению с } H11: PFS/OS \text{ группы } C \neq PFS/OS \text{ группы } A,$

$H02: PFS/OS \text{ группы } B = PFS/OS \text{ группы } C \text{ по сравнению с } H12: PFS/OS \text{ группы } C \neq PFS/OS \text{ группы } B.$

Соотношение рисков (HR) рассчитывали с использованием регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса. Оценка HR была основана на аппроксимации регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса:

$$\lambda(t) = \lambda_0(t) * \exp(\beta z),$$

5 где $\lambda_0(t)$ означает функцию базового риска группы С, $\lambda(t)$ означает функцию базового риска группы А/группы В, z означает бинарный ковариант (равный 1 для группы А/группы В и 0 для группы С), и $\exp(\beta)$ означает HR.

Эффективность, популяция ITT

10 Различие параметров OS между группой лечения В (последовательное введение вакцины DC) и С (стандартная химиотерапия) оказалось статистически значимым в пользу группы лечения В (HR = 0,13, $p = 0,0259$ от времени лечения, $p = 0,0251$ от времени рандомизации, Табл. 3, Фиг. 2), что означает, что риск смерти снижается на 87% по сравнению со стандартным лечением. Важно отметить, что в группе лечения В сообщалось только об одном летальном исходе
15 ко времени промежуточной проверки, и это событие произошло во время фазы химиотерапии испытаний, перед каким-либо лечением вакциной DCVAC (см. Фиг. 2). Группы лечения А (параллельное введение вакцины DC) и С (стандартная химиотерапия) статистически различались незначительно в отношении параметра OS, однако в группе лечения А была продемонстрирована
20 тенденция к улучшенному параметру OS по сравнению с группой лечения (HR = 0,64, $p = 0,4513$ от времени лечения, $p = 0,4460$ от времени рандомизации, Табл. 3, Фиг. 2). Значимость не была достигнута, что может быть связано с относительно небольшим объемом выборки. Очевидно, что в группе параллельного лечения А было зарегистрировано меньше летальных исходов по
25 сравнению с группой стандартного лечения С (см. Фиг. 2).

Неожиданно, эти данные в значительной степени свидетельствовали о том, что последовательное введение вакцины DC после завершения химиотерапии первой линии оказалось более эффективным по сравнению со стандартной химиотерапией в отдельности, а также по сравнению с введением вакцины DC
30 параллельно со стандартной химиотерапией (см. общую выживаемость на Фиг. 2). Группа лечения В продемонстрировала значительно более длительную общую выживаемость по сравнению с группами лечения А и С. Особенно группа С продемонстрировала наименьшую величину параметра OS через 3,5 года.

Таблица 3: Данные по эффективности второго промежуточного анализа в испытании, популяция ITT

		Группа лечения В (последовательное введение вакцины DC по сравнению с группой лечения С (стандартная химиотерапия))		Группа лечения А (параллельное введение вакцины DC по сравнению с группой лечения С (стандартная химиотерапия))		
	HR	Величина p	Преимущество (оцененное в медианных величинах в месяцах)	HR	Величина p	Преимущество (оцененное в медианных величинах в месяцах)
OS	0,13	0,0259 от времени лечения 0,0251 от времени рандомизации	Медианные значения не достигаются	0.64	0,4513 от времени лечения 0,4460 от времени рандомизации	Медианные значения не достигаются

Эффективность, популяция PP

5 Различие параметров OS между группой лечения В (последовательное введение вакцины DC) и С (стандартная химиотерапия) оказалось статистически значимым в пользу группы лечения В (HR = 0,00, p = 0,0071 от времени лечения, p = 0,0068 от времени рандомизации, Табл. 4, Фиг. 3), что означает, что через 3,5

10 года в группе лечения В летальные исходы отсутствовали. Важно отметить, что в группе лечения В сообщалось только об одном летальном исходе ко времени промежуточной проверки, и это событие произошло во время фазы химиотерапии испытаний, перед каким-либо лечением вакциной DCVAC (см. Фиг. 2). Группы лечения А (параллельное введение вакцины DC) и С

15 (стандартная химиотерапия) статистически различались незначительно в отношении параметра OS, (HR = 0,51, p = 0,2777 от времени лечения, p = 0,2735 от времени рандомизации, Табл. 4, Фиг. 3), однако в группе лечения А была продемонстрирована тенденция к улучшенному параметру OS по сравнению с группой лечения С. Значимость не была достигнута, что может быть связано с

20 относительно небольшим объемом выборки. Очевидно, что в группе параллельного лечения А было зарегистрировано меньше летальных исходов по сравнению с группой стандартного лечения С (см. Фиг. 2).

Следовательно, большая эффективность последовательного введения вакцины DC после завершения химиотерапии первой линии, по сравнению с химиотерапией в отдельности, а также по сравнению с введением вакцины DC

параллельно со стандартной химиотерапией, как показано выше для популяции ИТТ, оказалась еще более отчетливой по данным для популяции РР.

Таблица 4: Данные по эффективности второго промежуточного анализа, популяция РР

	Группа лечения В (последовательное введение вакцины DC по сравнению с группой лечения С (стандартная химиотерапия))			Группа лечения А (параллельное введение вакцины DC по сравнению с группой лечения С (стандартная химиотерапия))		
	HR	Величина p	Преимущество (оцененное в медианных величинах в месяцах)	HR	Величина p	Преимущество (оцененное в медианных величинах в месяцах)
OS	0,00	0,0071 от времени лечения 0,0028 от времени рандомизации	Медианные значения не достигаются	0.51	0,2777 от времени лечения 0,2735 от времени рандомизации	Медианные значения не достигаются

5

Таким образом, полученные клинические данные неожиданно свидетельствовали о значительном преимуществе в общей выживаемости для пациентов, рандомизированных в группу, получавшую вакцину DC последовательно после завершения химиотерапии первой линии (группа В) по сравнению со стандартным лечением (группа С). Еще более неожиданным оказалось, что последовательное введение вакцины DC (группа В) также значительно эффективнее по сравнению с параллельным введением вакцины DC вместе со стандартной химиотерапией.

10

Было также установлено, что введение пациенту нескольких доз вакцины DC, предпочтительно по меньшей мере 8 доз, оказывает на него благоприятное воздействие. Это может быть следствием того, что соотношение рисков HR популяции РР меньше, чем HR популяции ИТТ (требование для включения в популяцию РР заключалось в получении по меньшей мере 8 введений вакцины DC и трех циклов стандартной химиотерапии).

15

20

Характеристики пациентов распределены между группами лечения В (последовательное введение после завершения химиотерапии первой линии) и С (только химиотерапия, последовательное введение в качестве стандартного лечения отсутствует) (см. Табл. 1 и 2). Следовательно, наблюдаемое

преимущество для группы лечения В по сравнению с группой лечения С не зависит ни от каких демографических характеристик или различий в откликах на стандартную химиотерапию между этими группами. Вакцину DC вводили всем пациентам группы лечения В, которые завершили химиотерапию первой линии.

5 Величина преимущества общей выживаемости при введении вакцины DC последовательно после химиотерапии первой линии придает особое значение возможности вакцины DC удовлетворить неудовлетворенную клиническую потребность в последовательном/поддерживающем лечении после химиотерапии первой линии на основе платины, обеспечивая пролонгирование времени до
10 прогрессирования заболевания и внося значительный вклад в выживаемость пациентов с впервые диагностированным прогрессирующим раком яичника. Вклад такой вакцины DC в лечение рака яичника также подчеркивается тем фактом, что в настоящее время отсутствует утвержденная терапия, которую следует начинать после завершения терапии прогрессирующего рака яичника
15 первой линии (поддерживающей или последовательной терапии).

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 20 случаях SAE у 7
20 пациентов перед началом введения вакцины DC и о 9 случаях SAE у 5 пациентов после начала введения вакцины DC. В группе лечения С сообщалось о 14 случаях SAE у 9 пациентов, однако в течение более короткого периода времени.

Наиболее частым сообщаемым случаем SAE являлись следующие:

- нейтропения: 8 SAE у 7 пациентов,
- 25 - анемия: 7 SAE у 6 пациентов,
- тромбоцитопения: 4 SAE у 2 пациентов,
- асциты: 5 SAE у 2 пациентов,
- инфицированная лимфокиста: 5 SAE у 5 пациентов.

Приведенные выше показатели безопасности указывают на то, что вакцина
30 DC (включая лейкоферез) хорошо переносится и что при введении вакцины DC не наблюдалось проблем, связанных с безопасностью, независимо от того, вводили ли вакцину DC параллельно или последовательно с химиотерапией. В

ходе клинических испытаний не были выявлены или подтверждены потенциальные риски.

Пример 5. Преимущество вакцины DC по сравнению с существующим поддерживающим лечением

5 В настоящее время определенное число пациентов с раком яичника подвергаются химиотерапии первой линии бевацизумабом в качестве дополнения в комбинации с карбоплатином и паклитакселом с последующей терапией бевацизумабом в качестве монотерапии при поддерживающем лечении до прогрессирования заболевания или в течении максимум 15 месяцев или в случае непереносимой токсичности, в зависимости от того какой из случаев произойдет ранее.

10 На основе клинических испытаний, описанных выше, было рассчитано как введение вакцины DC сопоставимо с эффектом поддерживающей терапии бевацизумабом у пациентов первой линии с карциномой яичника как описано в (Bevacizumab SmPC, 'Avastin Summary of Product Characteristics').

Значительное пролонгирование выживаемости пациентов

15 Преимущество в выживаемости пациентов, которым вводили вакцину DC после химиотерапии первой линии, по сравнению с пациентами, которые не получали вакцину DC (PP: HR = 0,00, p = 0,0071 от времени лечения, p = 0,0068 от времени рандомизации, ITT: HR = 0,13, p = 0,0259 от времени лечения, p = 0,0251 от времени рандомизации) оказалось выше по сравнению с преимуществом непрерывного введения по сравнению с пациентами не получавшими бевацизумаб (бевацизумаб 15 мг/кг: HR = 0,88, p = 0,0641, бевацизумаб 7,5 мг/кг: HR = 0,99, p = 0,8910, Таблица 6). Следует обязательно отметить, что различие в величинах параметров OS и PFS у пациентов, получавших лечение вакциной DC, и не получавших такого лечения, является статистически значимым (ITT: p = 0,02519 от времени лечения, p = 0,0251 от времени рандомизации, Табл. 6).

25 Таблица 6: Подробное сравнение суммарных данных по последовательному введению вакцины DC после терапии первой линии карбоплатином и паклитакселом и одобренного введения бевацизумаба после терапии первой линии карбоплатином и паклитакселом

Схема терапии	Введение		Эффективность		Безопасность
	Доза и схема	Продолжительность лечения	PFS (HR, p)	OS (HR, p)	
Вакцина DC последовательно после химиотерапии первой линии	Приблизительно 1×10^7 DC в виде двух инъекций по 2,5 мл SC q3w + q6w	Приблизительно до 10 месяцев	0,43 0,0510 ^a 0,0516 ^b	0,13 0,0259 ^a 0,0251 ^b	Потенциальные риски не были обнаружены или подтверждены в ходе клинических испытаний вакцины DC
Непрерывное введение бевацизумаба после введения комбинации бевацизумаба и карбоплатина/ паклитакселя	15 мг/кг IV q3w	15 месяцев	0,7 ^c <0,0001	0,88 ^c 0,0641	Пациенты, получавшие бевацизумаб, характеризовались повышенным риском развития различных побочных эффектов, например ^c : перфорации желудочно-кишечного тракта и фистулы, затруднений в заживлении ран, гипертензии, синдрома обратимой задней энцефалопатии, тромбоемболии или кровоизлияния, застойной сердечной недостаточности, нейтропении и инфекций, реакций гиперчувствительности / реакций в месте введения, остеонекроз челюсти
Непрерывное введение бевацизумаба после введения комбинации бевацизумаба и карбоплатина/ паклитакселя	7,5 мг/кг IV q3w	12 месяцев	0,86 ^c 0,0185	0,99 ^c 0,8910	

a) Измерено от времени лечения

b) Измерено от времени рандомизации

c) бевацизумаб SmPC ('Avastin Summary of Product Characteristics')

IV, внутривенное введение; q3w, каждые 3 недели; q6w, каждые 6 недель; p, величина p

5

Следовательно, введение вакцины DC после терапии первой линии карбоплатином и паклитакселем оказалось более эффективным по сравнению с поддерживающей терапией бевацизумабом и продемонстрировало возможность удовлетворить неудовлетворенную клиническую потребность пациентов с впервые диагностированным раком яичника в лечении, которое обеспечивает пролонгирование выживаемости без дополнительной токсичности к существующему лечению.

10

Удобное введение вакцины DC и удовлетворительное соблюдение пациентами схемы лечения вакциной DC

15

Вакцину DC вводили пациентам подкожно, одну дозу делили на две инъекции по 2,5 мл (Табл. 6). Ни вводимый объем, ни способ введения не

приводили к значительному дискомфорту для пациентов. Для такого введения не требуется госпитализация и оно хорошо переносится пациентами, что приводит к удовлетворительному соблюдению пациентов схемы лечения.

5 Восприятие пациентов от лечения аутологичным продуктом оказалось очень позитивным, не вызывая дополнительного к стандартной химиотерапии дискомфорта. Кроме того, всем пациентам вводят одинаковую дозу вакцины DC, т.е. приблизительно 1×10^7 , что сводит риск к ошибкам в величинах доз к минимуму.

10 Отсутствие очевидной необходимости регулярного посещения пациентами стационара и запланированного обследования для мониторинга возможных вызванных лечением побочных эффектов, как и отсутствие предписаний к дополнительному лечению возможных побочных эффектов вызывает значительное преимущество в общем наблюдении за пациентами.

15 Вследствие благоприятного профиля безопасности вакцины DC при необходимости другого лечения пациента отсутствуют особые предосторожности, а также отсутствует необходимость в оптимизации дозы сопутствующих лекарственных препаратов пациента для первопричинных патологических состояний, что является благоприятным для распорядка дня пациента и снижения числа визитов врача и обследований.

20 Лейкаферез, который представляет собой процедуру сбора РВМС для производства вакцины DC, можно рассматривать как вмешательство и возможный источник дискомфорта для пациента. Тем не менее, эта процедура хорошо переносится пациентами и не вызывает никаких проблем или не является ограничивающим лечение фактором.

25

Список литературы

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

30 'Avastin Summary of Product Characteristics'. Accessed October 09, 2017. 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 immunity', *Nature*, 392: 245-52.

5 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. 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.

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

15 ———. 2017b. 'OVARIAN CANCER TREATMENT REGIMENS', Accessed 2017/11/24. <http://www.cancertherapyadvisor.com/gynecologic-cancer/ovarian-cancer-treatment-regimens/article/218127/>.

—————. 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.

20 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.

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

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

30 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.

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.

5 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,
10 C. Sautes-Fridman, E. Tartour, L. Zitvogel, and G. Kroemer. 2012. 'Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy', *Oncoimmunology*, 1: 1111-34.

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.

15 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
20 Institute, Accessed 2017/12/08. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>.

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

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

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.
30 Galon, E. Tartour, L. Zitvogel, G. Kroemer, and L. Galluzzi. 2013. 'Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy', *Oncoimmunology*, 2: e25771.

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

5

WO2015/097037

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

2. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 1, где химиотерапевтическим агентом не является циклофосфамид.

3. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 1 или п. 2, где первую дозу вакцины на основе дендритных клеток вводят в течение двух месяцев после завершения последнего цикла химиотерапии, предпочтительно в течение одного месяца после завершения последнего цикла химиотерапии, более предпочтительно в течение двух недель после завершения последнего цикла химиотерапии, наиболее предпочтительно немедленно после завершения последнего цикла химиотерапии.

4. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 1 или п. 2, где первую дозу вакцины на основе дендритных клеток вводят в течение двух месяцев после введения последней дозы химиотерапии, предпочтительно в течение одного месяца после введения последней дозы химиотерапии, более предпочтительно в течение двух недель после введения последней дозы химиотерапии.

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

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

7. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-6, где вакцину на основе дендритных клеток вводят в комбинации с поддерживающей терапией.

5 8. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-7, где дендритные клетки нагружаются *ex vivo* источником антигена, выбранным 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
10 полного антигена.

9. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 8, где источником антигена являются цельные опухолевые клетки, и где эти опухолевые клетки предпочтительно инактивированы с помощью высокого гидростатического давления.
15

10. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по п. 8 или п. 9, где цельные опухолевые клетки являются аллогенными в отношении пациента.

20 11. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-10, где дендритные клетки выделены из моноцитов, полученных с помощью лейкофереза перед химиотерапией.

25 12. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-11, 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;

30 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 с интервалом 3 недели, с последующим введением 5 доз с интервалом 3 недели или с интервалом 6 недель.

13. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-12, где рак выбран из группы, состоящей из рака яичников, рака предстательной железы, рака легких, рака мозга и меланомы; и где
5 предпочтительно рак представляет собой рак яичников; и где более предпочтительно рак представляет собой впервые диагностированный рак яичников.

14. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из
10 п.п. 1-13, где рак представляет собой рак яичников, предпочтительно впервые диагностированный рак яичников.

15. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-14, где по меньшей мере один химиотерапевтический агент выбран из карбоплатина, цисплатина, паклитакселя, доцетакселя, гемцитабина,
15 пэгилированного липосомального доксорубина, этопозиды, топотекана, иринотекана, трабектедина, митоксантрона, кабазитаксела, винорелбина, пеметрекседа, метотрексата, винбластина и альбумин-связанного паклитакселя.

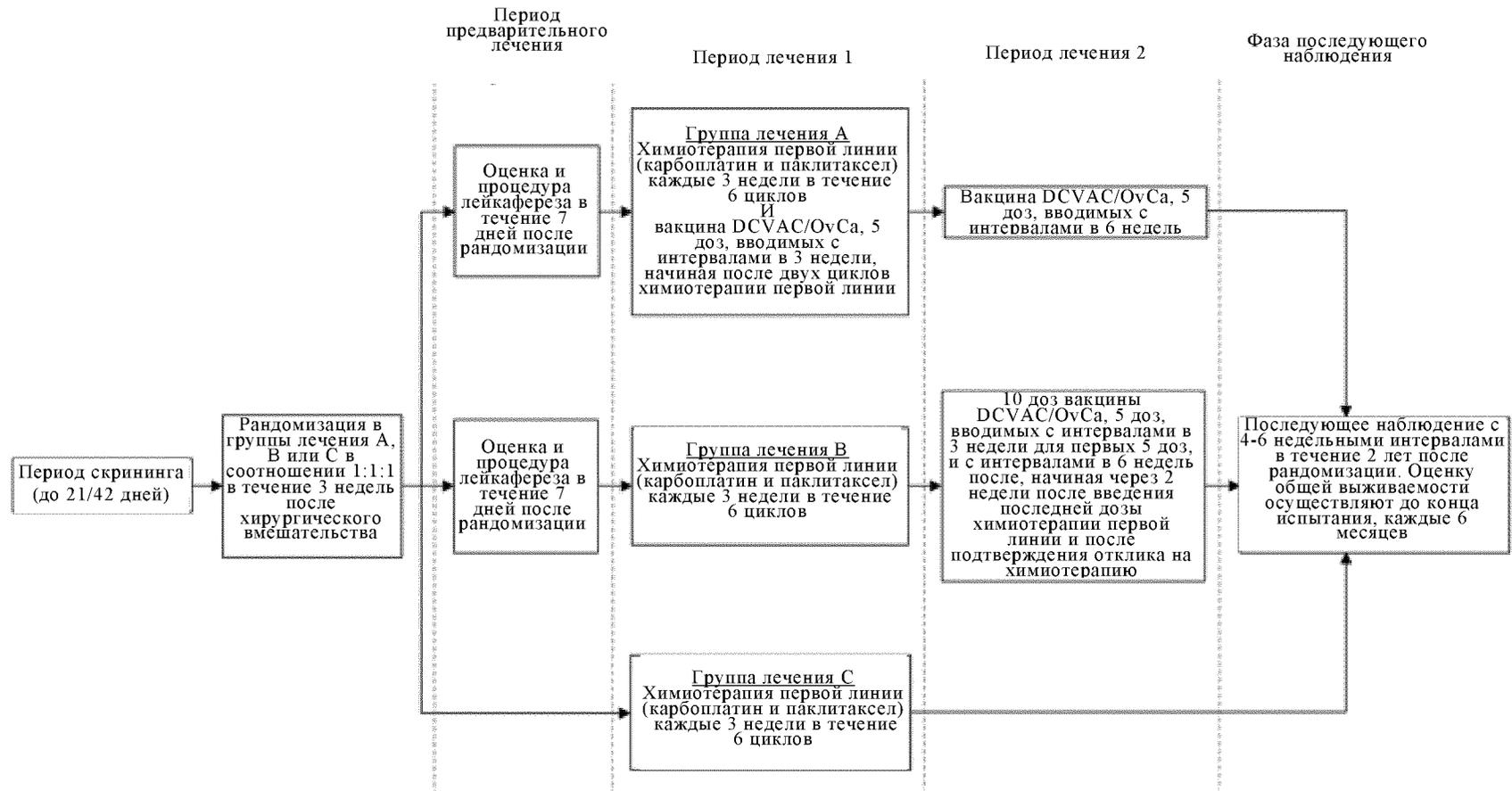
20 16. Вакцина на основе дендритных клеток для применения по любому из п.п. 1-15, где химиотерапия включает комбинированное лечение, выбранное из таксана и комплекса платины; гемцитабина и комплекса платины; цисплатина и винорелбина; цисплатина и этопозиды; цисплатина и пеметрекседа; цисплатина и иринотекана;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

i) химиотерапия включает химиотерапию с комбинацией таксана и комплекса платины, предпочтительно комбинацию таксана и комплекса платины, выбранную из паклитакселя и карбоплатина; паклитакселя и
30 цисплатина; и доцетакселя и карбоплатина; и

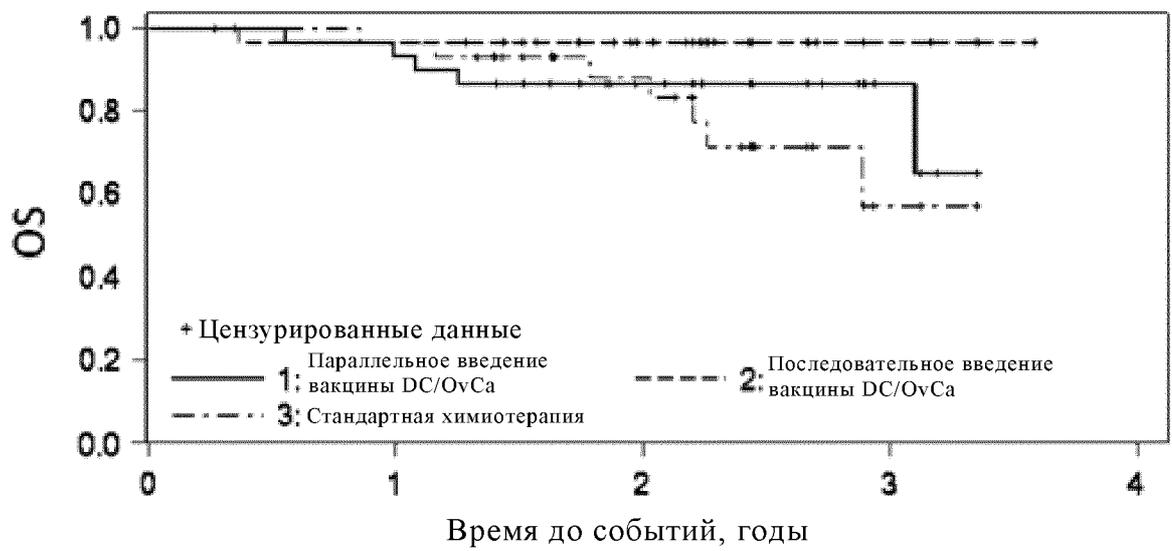
где более предпочтительной является комбинация паклитакселя и карбоплатина; или

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

Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

