

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037271**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.02

(51) Int. Cl. **A61K 39/00** (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(21) Номер заявки
201790990

(22) Дата подачи заявки
2014.11.06

**(54) МУЛЬТИПЕПТИДНЫЙ Т-СПЕЦИФИЧНЫЙ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ РАКА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ**

(43) **2017.09.29**

(86) **PCT/EP2014/073975**

(87) **WO 2016/070928 2016.05.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ОЗЕ ИММЬЮНОТЕРАПЬЮТИКС
(FR)**

(72) Изобретатель:
Костантини Доминик (FR)

(74) Представитель:
Бадаева Т.Н., Фелицына С.Б. (RU)

(56) BARVE MINAL ET AL.: "Induction of immune responses and clinical efficacy in a phase II trial of IDM-2101, a 10-epitope cytotoxic T-lymphocyte vaccine, in metastatic non-small-cell lung cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, US, vol. 26, no. 27, 20 September 2008 (2008-09-20), pages 4418-4425, XP009106492, ISSN: 0732-183X, DOI: 10.1200/JCO.2008.16.6462, the whole document

SIMMONS O. ET AL.: "Current vaccine updates for lung cancer", EXPERT REVIEW OF VACCINES, FUTURE DRUGS, LONDON, GB, vol. 9, no. 3, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 323-335, XP008176910, ISSN: 1476-0584, page 327, column 2, paragraph 3 - page 328, column 1, paragraph 1

NEMUNAITIS JOHN ET AL.: "Phase II trial of a 10-epitope CTL vaccine, IDM-2101, in metastatic NSCLC patients: Induction of immune responses and clinical efficacy", JOURNAL OF IMMUNOTHERAPY, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, HAGERSTOWN, MD, US, vol. 30, no. 8, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 891-892, XP009106491, ISSN: 1524-9557, abstract

PILLA L. ET AL.: "Multipeptide vaccination in cancer patients", EXPERT OPINION ON BIOLOGICAL THERAPY, INFORMA HEALTHCARE, ASHLEY, LONDON; GB, vol. 9, no. 8, 1 August 2009 (2009-08-01), pages 1043-1055, XP008176908, ISSN: 1471-2598, DOI: 10.1517/14712590903085109, page 1050, column 1, last paragraph - column 2, paragraph 1

BEEBE MELANIE ET AL.: "Formulation and characterization of a ten-peptide single-vial vaccine, EP-2101, designed to induce cytotoxic T-lymphocyte responses for cancer immunotherapy", HUMAN VACCINES, LANDES BIOSCIENCE, UNITED STATES, vol. 4, no. 3, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 210-218, XP009106508, ISSN: 1554-8619, the whole document

(57) Изобретение относится к пептидной вакцинной композиции OSE-2101 для лечения метастазов рака в головном мозге у больных, позитивных по HLA-A2.

B1

037271

037271 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области медицины, конкретно - к онкологии, более конкретно - к лечению метастазов рака в головном мозге.

Уровень техники

В числе множества негативных проявлений системного рака - метастазирование в головной мозг с последующим губительным влиянием на многочисленные критически важные функции, регулируемые этим органом. Метастазирование рака в головной мозг представляет очень серьезную проблему здравоохранения. Обычно метастазы в головной мозг дают раковые поражения легких, молочной железы, почек, а также колоректальная карцинома и злокачественная меланома; по оценкам, у некоторых людей, страдающих этими заболеваниями, в процессе их прогрессирования возможно развитие метастазов в головном мозге [Langley R.R., Fidler I.J. *International Journal of Cancer*, 2011;128(11):2527-2535]. Частота возникновения метастазов в головном мозге при раке яичников (7/335; 2,1%) выше, чем при карциноме тела матки (4/556; 0,7%), карциноме шейки матки (7/1716; 0,4%) и при других комплексных злокачественных поражениях репродуктивных органов у женщин (карциномы влагалища, вульвы и фаллопиевых труб) (0/122; 0%) [Ogawa K. et al. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 2008;48(2):57-62]. Медиана выживаемости после диагностирования метастазов в головном мозге составляет от 1 до 28 месяцев (медиана - 6,4 месяца). Таким образом, в целом выживаемость больных с карциномой яичников после диагностирования метастазов в головном мозге весьма низкая [Ettie Piura and Benjamin Piura: *Oncol.*, 2011; 2011: 527453).

Метастазирующие раковые опухоли, затрагивающие головной мозг, встречаются чаще, чем собственно мозговые новообразования и являются существенным осложнением при лечении многих раковых заболеваний. Среди множества первичных злокачественных поражений основными причинами метастазов в головном мозге являются раковые заболевания легких, молочных желез, почек и толстой кишки, а также меланома (в то время как другие раковые заболевания, например рак предстательной железы, рак печени, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы и рак матки менее склонны распространяться в головной мозг). С метастазами в головном мозгу ассоциирован плохой прогноз и значительная смертность, а лечение в большинстве случаев сводится к паллиативным мерам. Вне зависимости от локализации, происхождения и клинических проявлений метастазов рака в головном мозге современные попытки лечения этой патологии остаются ограниченными комбинированными подходами, состоящими в симптоматической терапии кортикостероидными препаратами, лучевой терапии всего головного мозга (WBRT), стереотаксической радиохирургии (SRS) и/или хирургическом вмешательстве, в результате которых медиана выживаемости достигает 3-6 месяцев. До сегодняшнего дня не было эффективных средств надежного предотвращения метастазирования рака в головной мозг. Таким образом, пристальный активный мониторинг симптомов и ранних подтверждений наличия метастазов в головном мозге критически важен для того, чтобы было возможно принять оперативные меры, и свелось к минимуму необратимое повреждение нервной системы. Отсутствие клинически или биологически обоснованной прицельной терапии обусловлено в основном недостатком концептуальной базы и еще большей нехваткой модельных систем *in vitro* и *in vivo* для изучения метастазов рака в головном мозге.

При метастазировании аденокарциномы легких головной мозг - одна из наиболее частых локализаций метастатического поражения [Sperduto P.W. et al. *J. Clin. Oncol.*, 2012;30:419-25]. У таких больных низкая медиана выживаемости, и настоятельно требуются новые эффективные терапевтические методы. Лучевая терапия остается главным терапевтическим или паллиативным методом при неоперабельных раковых заболеваниях центральной нервной системы, поскольку традиционная химиотерапия менее эффективна против метастазов в головном мозге. При внутречерепных поражениях лучевая терапия, дополняемая стероидными препаратами, дает положительный клинический ответ в 50-75% случаев внутречерепных повреждений, обеспечивая быстрое ослабление неврологических симптомов и улучшение общего состояния больного. Однако до сих пор наличие метастазов в головном мозге означает плохой прогноз - медиана выживаемости менее 6 месяцев. Если у больного с поздней стадией немелкоклеточной карциномы легких после химиотерапии наблюдается рецидив, то прогноз обычно плохой, особенно в случае наличия метастазов в головном мозге.

Метастазы в головном мозге часто встречаются у больных с немелкоклеточной карциномой легких. У 7-10% таких больных на момент установления первичного диагноза имеются метастазы в головном мозге, и у многих метастазирование в головной мозг развивается в ходе прогрессирования заболевания.

Медикаментозное лечение, направленное на раковые клетки, поселившиеся в головном мозге, неэффективно. Отсутствие эффекта от химиотерапии объясняют интактностью гематоэнцефалического барьера и возникновением у раковых клеток устойчивости к применяемым лекарственным препаратам.

При метастазировании немелкоклеточной карциномы легких в головной мозг стандартное лечение состоит в лучевой терапии всего мозга (WBRT). При этом лечении (доза 30 Гр) медиана выживаемости составляет 3-6 месяцев в зависимости от числа метастатических поражений, их чувствительности к облучению и степени системности заболевания (Tse V., *Brain Metastasis Treatment & Management - Medscape Updated: Apr 16, 2014*).

Более агрессивное лечение - хирургическое вмешательство или стереотаксическая лучевая терапия -

возможно только в некоторых случаях, определяемых локализацией и свойствами опухоли. Роль системного лечения у таких больных остается противоречивой. Данные для больших выборок больных (проходивших лечение, например гефитинибом, как описано ниже) отсутствуют, поскольку наличие метастазов в головном мозге рассматривается, как правило, как критерий для исключения из исследования, и обычно данные о метастазах в головном мозге не анализируются в отдельности.

Обычно применяемое при раке медикаментозное лечение, направленное на раковые клетки, поселившиеся в головном мозге, неэффективно. Отсутствие эффекта от химиотерапии объясняют интактностью гематоэнцефалического барьера и возникновением у раковых клеток устойчивости к применяемым лекарственным препаратам. Большинство опухолей, дающих метастазы в головной мозг, не чувствительны к химиотерапии. Для лечения метастазов в головном мозге, обусловленных раком легких, раком молочных желез и меланомой применялись разнообразные химиотерапевтические агенты, включая цисплатин, циклофосфамид, этопозид, тенипозид, митомицин, иринотекан, винорелбин, этопозид, ифосфамид, темозоломид, фторурацил (5-фторурацил) и преднизон. В большинстве случаев использовались комбинации из 2-3 указанных препаратов в сочетании с облучением всего мозга. К сожалению, результаты такого подхода нельзя назвать многообещающими.

Ведение больных с метастазами рака в головном мозге изменилось с разработкой низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы (ТКИ). Были получены перспективные результаты с гефитинибом и эрлотинибом, являющимися ингибиторами тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), при лечении немелкоклеточной карциномы легких, дающей метастазы в головной мозг. Однако такое лечение эффективно в основном у больных, несущих мутации в гене EGFR (Ceresoli G.L. et al. (2004) *Ann. Oncol.*, 15(7): 1042-7).

При лечении метастазирующего рака молочной железы использовались моноклональные антитела, например трастузумаб. Но эти препараты неэффективно пересекают гематоэнцефалический барьер, в результате чего наблюдаются рецидивы в пределах центральной нервной системы.

Таким образом, существует настоятельная потребность в таких терапевтических методах, которые позволяли бы лечить метастазы рака в головном мозге и обеспечивали бы выживаемость пациентов более 3-6 месяцев.

Раскрытие изобретения

Цель изобретения относится к новому методу лечения метастазов рака в головном мозге. Это лечение базируется на использовании комбинации из 10 пептидов (называемой в настоящем документе OSE-2101) в качестве агента для Т-специфичной пептидной иммунотерапии метастазов рака в головном мозге. Авторы данного изобретения обнаружили, что при лечении больных с метастазами рака в головном мозге с помощью OSE-2101 достигается гораздо большая общая выживаемость, чем ожидалось, и гораздо более продолжительный период без прогрессирования заболевания, несмотря на гематоэнцефалический барьер и плохой прогноз для таких заболеваний.

Соответственно, данное изобретение относится к композиции OSE-2101 - мультиэпитопного Т-специфичного иммунотерапевтического агента - для применения при лечении метастазов рака в головном мозге, в особенности у HLA-A2-положительных больных. Данное изобретение относится также к применению композиции OSE-2101 для получения мультиэпитопного Т-специфичного иммунотерапевтического агента для лечения метастазов рака в головном мозге, в особенности у HLA-A2-положительных больных. Данное изобретение также относится к способу лечения метастазов рака в головном мозге у HLA-A2-положительных больных, включающему введение таким пациентам терапевтически эффективного количества мультиэпитопного Т-специфичного иммунотерапевтического агента - композиции OSE-2101.

Композиция OSE-2101 содержит следующие оптимизированные эпитопы или малые пептиды: RLLQETELV (SEQ ID No 1), YLQLVFGIEV (SEQ ID No 2), LLTFWNPPV (SEQ ID No 3), KVFGSLAFV (SEQ ID No 4), KLBPVQLWV (SEQ ID No 5, где "B" обозначает α -аминоизомасляную кислоту), SMP-PPGTRV (SEQ ID No 6), IMIGHLVGV (SEQ ID No 7), KVAEIVHFL (SEQ ID No 8), YLSGADLNL (SEQ ID No 9), aKXVAAWTLKAAa (SEQ ID No 10, где "X" и "a" обозначают циклогексилаланин и d-аланин соответственно).

Предпочтительно, для предлагаемого лечения метастазов рака в головном мозге раковое заболевание выбирают из группы, состоящей из раковых заболеваний легких (немелкоклеточного рака легких и мелкоклеточного рака легких), мезотелиомы, рака молочных желез, меланомы, рака яичников, рака головы и шеи, рака толстой кишки, раковых поражениях желудочно-кишечного тракта, лимфомы, лейкозов, карциномы матки, в частности карциномы тела матки и/или карциномы шейки матки, рака яичек или рака почек. Более предпочтительно, предлагаемое лечение метастазов рака в головном мозге применяют при немелкоклеточной карциноме легких.

В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения подлежащий предлагаемому лечению больной является HTL-положительным, т.е. у него имеются хелперные Т-лимфоциты.

В частности, возможно, что подлежащий предлагаемому лечению больной уже получал различное лечение до терапии по данному изобретению с использованием композиции OSE-2101.

Предпочтительно лечение по данному изобретению предполагает парентеральное введение лечеб-

ного агента, предпочтительно подкожное.

В одном из конкретных воплощений данного изобретения указанные выше малые пептиды эмульгируют в неполном адьюванте Фрейнда или в подобном ему препарате, предпочтительно в адьюванте Montanide ISA-51. Дозы указанных пептидов составляют предпочтительно от 0,1 до 10 мг пептида на одну инъекцию. Более предпочтительно, суммарная доза пептидов составляет 5,0 мг на одну инъекцию.

В одном из конкретных воплощений данного изобретения комбинацию пептидов вводят пациенту по меньшей мере 4-6 раз, делая одну инъекцию раз в 2-8 недель. Конкретнее, пептиды вводят раз в три недели на протяжении первых 15 недель, затем раз в два месяца на протяжении одного года и затем раз в три месяца на протяжении двух лет.

Осуществление изобретения

Изобретение относится к новому терапевтическому методу лечения метастазов рака в головном мозге, базирующемся на Т-специфичной иммунотерапии с использованием мультиэпитопной композиции OSE-2101. Авторы данного изобретения продемонстрировали, что мультиэпитопная комбинация пептидов дает неожиданный эффект в смысле продления времени выживания при лечении больных с метастазами рака в головном мозге. До сих пор считалось - в силу наличия гематоэнцефалического барьера и тяжести раковых заболеваний, сопровождающихся возникновением метастазов в головном мозге, - что формирование иммунного ответа в головном мозге должно быть неэффективно или, по меньшей мере, если не будет сделано каких-то выдающихся открытий, терапевтические методы, в которых задействована иммунная система, не будут эффективными без сочетания их с другими прицельными методами, в которых используются существенные аспекты биологии рака (Lishenge Ge et al., *Clinical and developmental Immunology*, 2010: 296453). В противоположность сказанному авторы данного изобретения обнаружили, что мультиэпитопная Т-специфичная противораковая иммунотерапия не только может быть эффективна в отношении метастазов в головном мозге, но и что композиция OSE-2101 в качестве Т-специфичного пептидного иммунотерапевтического агента сама по себе дает больший эффект, чем известные методы лечения рака. В иных случаях Т-специфичная противораковая иммунотерапия с использованием мультиэпитопной композиции OSE-2101HTL связана с вызывающим большой интерес иммунным механизмом, основанном на активности цитотоксических Т-лимфоцитов и также на ответе с участием хелперных Т-лимфоцитов.

Определения.

"Эпитоп" - это совокупность свойств молекулы, а именно ее первичной, вторичной и третичной структуры, а также электрического заряда, которые образуют сайт, узнаваемый иммуноглобулином, рецептором Т-клетки или человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA). Иным образом эпитоп можно определить как набор аминокислотных остатков, участвующих в распознавании конкретного иммуноглобулина или - в случае Т-лимфоцитов - тех аминокислотных остатков, которые требуются для распознавания рецепторных белков Т-клеток и/или белков главного комплекса гистосовместимости. Эпитопы существуют в природе, их можно выделить, очистить или получить как-либо иначе. Например, эпитопы можно получить путем выделения из природного источника или же их можно синтезировать по известным в данной области техники методам. В настоящем описании эпитопы в некоторых случаях называются пептидами или пептидными эпитопами.

"Человеческие лейкоцитарные антигены" (HLA) - это белки главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I или класса II (см., например, Stites, et al, *IMMUNOLOGY*, 8TH ED., Lange Publishing, Los Altos, CA (1994). Молекулы HLA классифицируют на основании общих специфичностей в смысле связывания пептидов. Например, HLA-A2 - это группа таких молекул HLA, у которых одинаковое сродство связывания с пептидами, содержащими определенный мотив в аминокислотной последовательности. Методы определения наличия HLA-A2 у пациента хорошо известны в данной области техники и для специалиста достаточно легко осуществимы (например, с помощью серологических образцов).

"Пептидный эпитоп" - это пептид, содержащий аллель-специфичный мотив или супермотив, и связывающийся с соответствующей молекулой HLA, вызывая иммунный ответ с участием цитотоксических и/или хелперных Т-лимфоцитов. Таким образом, пептидные эпитопы по данному изобретению способны связываться с соответствующими молекулами HLA-A2 и тем самым индуцировать иммунный ответ на данный пептид с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) или хелперных Т-лимфоцитов (HTL). Пептид "PanDR" или "PADRE®" - это член семейства молекул, связывающихся с более чем одним видом молекул HLA класса II. Совокупность свойств пептидной молекулы, определяющая семейство PADRE®, можно назвать супермотивом HLA класса II. Молекула PADRE®, связавшись с молекулой HLA класса II, стимулирует иммунный ответ с участием хелперных Т-лимфоцитов как *in vitro*, так и *in vivo* у человека. Пептиды PADRE описаны в Европейском патенте № 735893.

Иммунный ответ с участием цитотоксических (CTL) и/или хелперных (HTL) лимфоцитов" - это защитный или лечебный иммунный ответ на антиген, происходящий от патогенного антигена (например, антиген, происходящий из инфекционного агента или от опухолевого антигена), который каким-либо путем предотвращает или, по меньшей мере, частично сдерживает симптомы, побочные эффекты или прогрессирование заболевания. Иммунный ответ может включать также антительный ответ, которому

способствует стимуляция хелперных Т-лимфоцитов.

Определение стадии ракового заболевания у пациента предполагает оценку его тяжести на основании размеров и/или распространенности (доступности) исходной (первичной) опухоли, а также распространения рака в организме (наличие метастазов). В случае немелкоклеточного рака легких выделяют стадии от 0 до IV. Стадии IIIb и IV - это наиболее далеко зашедшее заболевание.

Врачи и исследователи используют статус ECOG (от англ. Eastern Cooperative Oncology Group - восточная объединенная онкологическая группа) для оценки прогрессирования заболевания у данного пациента и того, как оно влияет на его способность справляться с рутинными аспектами жизнедеятельности. Статус ECOG выражают по шкале от 0 до 5. Статус 0 означает, что пациент вполне активен и способен действовать так же, как до заболевания без ограничений. Статус 1 означает, что пациент ограничен в активности, связанной с физическим напряжением, но вести его можно амбулаторно, и он способен работать, если трудовая деятельность не требует указанного напряжения или ее можно осуществлять сидя, например нетрудовые действия по хозяйству дома или "офисная" работа.

Термин "общая выживаемость" (OS) относится к продолжительности периода времени, начиная с момента начала лечения, в течение которого пациент еще жив. В клинических испытаниях этот параметр - единственный способ оценить эффективность нового лечения.

Мультиэпитопный Т-специфичный противораковый иммунотерапевтический препарат.

Мультиэпитопный Т-специфичный противораковый иммунотерапевтический препарат может способствовать развитию в иммунной системе иммунной памяти с длительными опухолеспецифичными эффектами. Пептидные эпитопы использовались для индукции иммунного ответа с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) у больных раком во многих клинических исследованиях, которые дали некоторые обнадеживающие в целом результаты. Однако не сообщалось об эффектах в отношении именно выживаемости у больных с метастазами рака в головном мозге. В самом деле, из-за того, что головной мозг относительно изолирован от системного кровообращения - в основном благодаря гематоэнцефалическому барьеру, инициация продуктивного иммунного ответа в головном мозге, по-видимому, гораздо более ограничена, чем при других раковых поражениях. Даже если локальные микроглиальные клетки могут процессировать и представлять антигены, ассоциированные с опухолью, Т-лимфоцитам, в норме лишь немногие Т-клетки, еще не встретившие антиген и не вступившие в иммунный ответ (наивные Т-клетки), проникают в головной мозг.

Для эффективной пептидной Т-специфичной противораковой иммунотерапии требуется вызвать широкий спектр специфичностей цитотоксических Т-лимфоцитов. Это достигается лучше всего с помощью оптимизированных эпитопов, нацеленных на множество антигенов, ассоциированных с опухолями (ТАА) - мультиэпитопной комбинации, нацеленной по меньшей мере на пять опухолевых антигенов и основанной на сочетании эпитопов. Используемая в данном изобретении исходная комбинация (OSE-2101) состоит из эпитопов дикого типа и из модифицированных эпитопов (гетероклитических и фиксированных эпитопов с якорными аминокислотными остатками). Более подробную информацию о гетероклитических и фиксированных эпитопах с якорными аминокислотными остатками можно найти, например, в Европейском патенте № 1620456.

OSE-2101 - это мультиэпитопный Т-специфичный противораковый иммунотерапевтический агент, состоящий из десяти синтетических пептидов. Девять из них разработаны так, чтобы они индуцировали иммунный ответ с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) против антигенов, ассоциированных с опухолями (ТАА). Конкретнее, этот Т-специфичный противораковый иммунотерапевтический агент разработан для введения больным с целью индукции иммунного ответа с участием цитотоксических Т-лимфоцитов, направленного против карциноэмбрионального антигена (CEA), p53, человеческого эпидермального рецептора-2/неврологического (HER-2/neu) и меланомных антигенов 2 и 3 (MAGE-2/3). Эти антигены, ассоциированные с опухолями, были выбраны по эпидемиологическим соображениям, поскольку их экспрессия часто усилена при поздних стадиях различных раковых заболеваний, например раковых поражений толстой кишки, рака яичников, молочной железы и немелкоклеточного рака легких. Каждый эпитоп CTL ограничен молекулами суперсемейства HLA-A2 главного комплекса гистосовместимости класса I, так что на него приходится приблизительно 45% общей популяции. Десятый синтетический пептид - это эпитоп pan-DR (PADRE), целенаправленно разработанный эпитоп хелперных Т-лимфоцитов (HTL), включенный лишь для усиления иммунного ответа с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL).

Композиция OSE-2101 содержит следующие пептиды или состоит из следующих пептидов:

RLLQETELV SEQ ID No 1;

YLQLVFGIEV SEQ ID No 2;

LLTFWNPPV SEQ ID No 3;

KVFGSLAFV SEQ ID No 4;

KLBPVQLWV SEQ ID No 5, где "В" обозначает α -аминоизомасляную кислоту;

SMPPPGTRV SEQ ID No 6;

IMIGHLVGV SEQ ID No 7;

KVAEIVHFL SEQ ID No 8;

YLSGADLNL SEQ ID No 9;

aKXVAAWTLKAAa SEQ ID No 10, где "X" и "a" обозначают циклогексилаланин и d-аланин соответственно.

Указанные пептиды можно синтезировать путем метода твердофазного пептидного синтеза с защитными группами Boc или Fmoc и подходящей смолой, после чего подвергнуть стандартной очистке. Или же эти пептиды можно получить путем генетической инженерии, используя рекомбинантные клетки или с помощью РНК, например в системе трансляции *in vitro*.

Композиция OSE-2101 может содержать фармацевтически приемлемый носитель или иной эксципиент. Более предпочтительно, когда фармацевтически приемлемый носитель является водным носителем, в особенности буферным раствором. В частности, он может содержать один или несколько адъювантов. Например, в качестве адъюванта может служить неполный адъювант Фрейнда, минеральное масло, гидроксид алюминия или квасцы, колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов (GM-CSF). В данной области техники хорошо известны и другие адъюванты.

В одном из воплощений данного изобретения Т-специфичная противораковая иммунотерапия с использованием OSE-2101 может включать применение клеток, представляющих антиген, например дендритных клеток.

Предпочтительно, когда в композиции OSE-2101 пептиды эмульгированы в неполном адъюванте Фрейнда или подобном растворе. В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения используется адъювант на основе минерального масла, сходный с неполным адъювантом Фрейнда, производимый и продаваемый компанией Seppic SA (Париж, Франция). В одном из наиболее предпочтительных воплощений данного изобретения в качестве адъюванта используется продукт Montanide® ISA 51.

В композиции по данному изобретению каждый из содержащихся в ней пептидов может присутствовать в концентрации от 0,1 до 1 мг/мл, предпочтительно 0,5 мг/мл. Предпочтительно, чтобы все пептиды содержались в композиции в одной и той же концентрации.

Предпочтительно композиция OSE-2101 представляет собой стерильную эмульсию, не содержащую консервантов, в которой присутствуют десять пептидов в концентрации 0,5 мг/мл каждый, вместе с адъювантом Montanide® ISA 51 в соотношении 1:1 (об./об.); указанную композицию помещают в стеклянные емкости с резиновыми пробками и хранят в холодильнике при температуре 2-8°C.

Композицию OSE-2101 производят в асептических условиях. Пептиды растворяют в трех различных растворителях, эти растворы стерильно фильтруют, объединяют и эмульгируют в адъюванте путем гомогенизации в контролируемых условиях. Проверка полученного продукта включает оценку внешнего вида, определение содержания эндотоксинов, стерильности, вязкости, размеров частиц, концентрации каждого из пептидов, объема, pH и удельной активности. Получение композиции OSE-2101 подробно описано в публикации WO 2004/094454 (см. фиг. 3А и стр. 105-106), содержание которой включается в настоящий документ путем отсылки.

При необходимости в дополнение к десяти пептидам, входящим в состав композиции OSE-2101, пептидная композиция по данному изобретению может включать также дополнительные пептиды, в частности пептидные эпитопы, используемые для индуцирования иммунного ответа с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) и нацеливания на антигены, ассоциированные с опухолями.

Метастазы в головном мозге.

Метастазы в головном мозге - это довольно распространенный тип внутричерепных новообразований. Среди множества первичных злокачественных состояний основными источниками метастазов в головном мозге являются рак легких, рак молочных желез, меланомы, раковые поражения почек и толстой кишки. Примерно половина случаев метастазов в головном мозге приходится на рак легких. Метастазы в головной мозг дают также опухоли яичников, рак головы и шеи, мезотелиома, опухоли желудочно-кишечного тракта, саркома, герминогенные опухоли, рак почек, карцинома матки, в частности карцинома тела матки и/или шейки матки, лейкозы, лимфома, рак молочных желез и рак мочевого пузыря. Первичные опухоли головного мозга могут распространяться в другие участки головного мозга (давая метастазы, или в спинной мозг).

По одному из предпочтительных аспектов данного изобретения лечению с использованием OSE-2101 подлежат больные с метастазами в головном мозге, являющиеся HLA-A2-положительными. В одном из предпочтительных воплощений данного изобретения метастазы в головном мозге у больного обусловлены одним из следующих раковых заболеваний: раком легких, раком молочных желез, меланомой, раковыми поражениями почек, толстой кишки, яичников, карциномой матки, в частности карциномой тела и/или шейки матки, раком головы и шеи, раком мочевого пузыря, мезотелиомой, раковыми поражениями желудочно-кишечного тракта, саркомой, герминогенными опухолями, лейкозами, лимфомой и злокачественными опухолями головного мозга. Предпочтительно у больного, подлежащего указанному лечению, имеется рак легких, в частности немелкоклеточная карцинома легких. При необходимости до вакцинации по данному изобретению больной получает различное другое лечение. В одном из конкретных воплощений данного изобретения у больного, подлежащего предлагаемому лечению, наблюдается иммунный ответ с участием хелперных Т-лимфоцитов.

Нарушения экспрессии компонентов механизма процессинга человеческого лейкоцитарного антигена класса I (HLA-A2) могут негативно влиять на клиническое течение опухолевого процесса и на реакцию организма на иммунотерапию, основанную на Т-клеточном иммунном ответе. Сравнение 50 случаев первичного рака и 33 случаев метастазов в головном мозге показало, что в пораженных участках головного мозга понижен уровень экспрессии β 2-микроглобулина - белка клеточной поверхности, имеющего отношение к процессингу антигена и иммунологическим реакциям в пораженных участках головного мозга [Liu Y. et al. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2012 Jun; 61(6):789-801]. Микроглобулин β 2 является важным компонентом молекул МНС класса I, например HLA-A2, и необходим для экспрессии белков МНС класса I на клеточной поверхности и для стабильности бороздки, связывающей пептиды.

Представляется удивительным, что по наблюдениям авторов данного изобретения в случаях поздних стадий метастазов рака в головном мозге достигается Т-клеточный иммунный ответ и клиническая эффективность при четко описанном дефекте механизма с участием HLA A2.

Данное изобретение также относится к способу лечения метастазов рака в головном мозге у HLA-A2-положительных больных, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества Т-специфичного иммунотерапевтического агента OSE-2101. Этот способ может также включать предварительный этап HLA-типирования для того, чтобы отобрать HLA-A2-положительных больных, и введение терапевтически эффективного количества лечебных пептидов OSE-2101 этим HLA-A2-положительным больным.

Схема лечения и дозировка.

В контексте данного изобретения термин "лечение" означает терапевтические, симптоматические и профилактические лечебные мероприятия. Фармацевтические композиции и препараты по данному изобретению можно использовать применительно к людям, страдающим раком или опухолями, предпочтительно на поздних стадиях прогрессирования заболевания. Фармацевтические композиции и препараты по данному изобретению не обязательно вылечивают больного раком, но они задерживают или замедляют прогрессирование заболевания или предотвращают дальнейшее его прогрессирование, тем самым ослабляя тяжесть состояния индивида. В частности, фармацевтические композиции и препараты по данному изобретению сдерживают развитие опухолей и/или предотвращают возникновение или развитие метастазов и рецидивы рака. При лечении ракового заболевания фармацевтическую композицию по данному изобретению вводят пациенту в терапевтически эффективном количестве.

Выражение "эффективное количество" означает такое количество фармацевтической композиции по данному изобретению, которое предотвращает, ликвидирует или сокращает разрушительные эффекты метастазов рака в головном мозге. Ясно, что специалист в данной области техники может подобрать вводимую дозу индивидуально для конкретного пациента в зависимости от характера патологического процесса, способа введения и др. Дозировка и схема введения зависят от стадии и тяжести подлежащего лечению заболевания, массы тела и общего состояния здоровья пациента, а также от мнения врача, назначающего данное средство. Более конкретно, выражение "терапевтически эффективное количество пептидов или композиции OSE-2101" означает количество, достаточное для увеличения общей выживаемости больных с метастазами рака в головном мозге.

В проведенных ранее испытаниях проверялась возрастающая дозировка пептидов по данному изобретению, а именно от 0,1 до 10 мг пептидов на одну вводимую дозу, эмульгированных в неполном адьюванте Фрейнда. Во всех взятых дозах лечение пептидами по данному изобретению с неполным адьювантом Фрейнда было оценено как безопасное и хорошо переносимое пациентами, причем не сообщалось ни о какой выраженной системной токсичности, зависимой от дозы.

Композицию OSE-2101 можно вводить в организм человека любым подходящим путем, в частности парентерально, например подкожно, внутривенно или внутримышечно или путем вдыхания аэрозольного препарата, через слизистые оболочки, интратрахеально или интратекально. В одном из наиболее предпочтительных воплощений данного изобретения пептидную композицию по данному изобретению вводят подкожно. Предпочтительно, композиция OSE-2101 составляется так, чтобы она подходила для подкожных инъекций.

В одном из предпочтительных воплощений по данному изобретению суммарная доза пептидов составляет 5,0 мг (1 мл лекарственного продукта, содержащего по 0,5 мг каждого пептида) на одну инъекцию или на каждое введение.

Предпочтительно пептидную композицию по данному изобретению вводят сперва в начальной дозе, а потом в бустерных дозах с определенными интервалами. Например, комбинацию пептидов по данному изобретению можно вводить раз в 2-8 недель, делая всего по меньшей мере 4-6 инъекций, более предпочтительно раз в 3-4 недели, делая всего по меньшей мере 4-6 инъекций.

Предпочтительно комбинацию пептидов по данному изобретению вводят раз в три недели, делая всего по меньшей мере шесть инъекций. В другом воплощении данного изобретения Т-специфичный иммунотерапевтический агент вводят на протяжении первых 15 недель раз в три недели, затем на протяжении одного года раз в два месяца, затем на протяжении еще года раз в три месяца; таким образом, всего вводят 13 доз.

При необходимости лечение Т-специфичным иммунотерапевтическим препаратом OSE-2101 можно сочетать с другими средствами лечения рака. В одном из предпочтительных воплощений по данному изобретению указанную иммунотерапию проводят вместе с лечебными мероприятиями, обычно применяемыми для лечения больных с метастазами рака в головном мозге. Например, химиотерапевтические агенты можно выбирать из цисплатина, циклофосфамида, этопозиды, тенипозиды, митомицина, иринотекана, винорелбина, этопозиды, ифосфамида, темозоломида, фторурацила, преднизона, ингибиторов тирозинкиназы (например, гефитиниба, эрлотиниба и кризотиниба) и любых комбинаций этих агентов.

Статус по антигенам хелперных Т-лимфоцитов (HTL-статус).

Данное изобретение также относится к использованию статуса по антигенам тимус-зависимой лимфоидной ткани (HTL-статусу), т.е. наличию антигенов хелперных Т-лимфоцитов (HTL-положительные индивиды) или отсутствию (HTL-отрицательные индивиды), в качестве прогностического маркера. Авторы данного изобретения обнаружили, что HTL-положительные больные отличаются большей общей выживаемостью. Таким образом, наличие антигенов хелперных Т-лимфоцитов является признаком хорошей общей выживаемости и/или лучшей реакции организма на мультиэпитопные противораковые терапевтические агенты, в частности на пептидную вакцину OSE-2101.

Другие аспекты и преимущества данного изобретения раскрываются далее в приведенной ниже экспериментальной части настоящего документа, которую следует рассматривать как иллюстративную и не ограничивающую объем настоящей патентной заявки.

Примеры

Проведенное ранее исследование вакцинации с использованием OSE-2101 HLA-A2-положительных больных с поздними стадиями немелкоклеточной карциномы легких.

Была проведена фаза II многоцентрового открытого однодозового исследования с многократным введением препарата OSE-2101 у больных с поздними стадиями немелкоклеточной карциномы легких, положительных по HLA-A2 (NCT00104780). Результаты по иммунному ответу с участием цитотоксических Т-лимфоцитов и по выживаемости опубликованы в "Журнале клинической онкологии" (Barve M. et al., J. Clin. Oncol., 2008 Sep 20;26(27):4418-25).

Методы и пациенты.

Указанное исследование было разработано с целью оценки безопасности, эффективности (реакция организма больного и выживаемость), а также иммуногенности OSE-2101 у больных с поздними стадиями немелкоклеточной карциномы легких, положительных по HLA-A2. Таким пациентам вводили мультиэпитопную комбинацию пептидов подкожно в дозе 5 мг один раз в три недели на протяжении первых 15 недель, затем один раз в 2 месяца на протяжении одного года, затем один раз в 3 месяца на протяжении еще года; всего, таким образом, пациент получал 13 доз.

Через три месяца после последней инъекции больных обследовали. Затем определяли выживаемость один раз в три месяца до окончания третьего года, затем один раз в год до окончания пятого года. Определяли стадию развития опухоли исходно, затем через 9 и 18 недель, затем на шестой, девятой и двенадцатый месяц. Перед вакцинацией (при скрининге), а также через 9 и 18 недель делали лейкоферез, чтобы получить достаточно клеток для проведения анализа иммуногенности. Определяли гематологические показатели, содержание электролитов, функциональные показатели печени и других органов, уринализис и титр антинуклеарных антител. Следили за токсичностью, которую оценивали согласно общим критериям токсичности Национального института рака США. Все испытуемые подписывали информированное согласие по протоколу, утвержденному экспертным советом организации. Для оценки реакции организма больного на лечение использовали соответствующие критерии оценки по солидным опухолям.

Для участия в этом исследовании подходили индивиды в возрасте не моложе 18 лет, у которых было гистологически подтверждено наличие немелкоклеточной карциномы легких в стадии IIIВ или IV или рецидивирующей. Эти пациенты должны были характеризоваться статусом ECOG 0 или 1, содержанием гранулоцитов в крови $\geq 1,500$ /мкл, содержанием тромбоцитов в крови $\geq 100\ 000$ /мкл, уровнем гемоглобина в крови ≥ 10 г/дл, уровнем общего билирубина ≤ 2 мг/дл, уровнем аспартаттрансаминазы (AST) и аланинтрансаминазы (ALT) $\leq 2,5$ раза от верхней границы нормы, уровнем креатинина в сыворотке крови ≤ 2 раз от верхней границы нормы. Пациенты с метастазами рака в головном мозге считались подходящими для данного исследования, если у них заболевание оставалось клинически стабильным на протяжении по меньшей мере 2 месяцев до начала исследования.

Общую выживаемость (OS) определяли по методу Каплана-Мейера. Выживаемость без прогрессирования заболевания определяли за период от момента регистрации пациента до даты начала прогрессирования рака, смерти больного или последнего определения реакции опухоли. Для определения иммунного ответа с участием цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) *in vitro* стимулировали мононуклеары периферической крови (PBMC) (2×10^6 клеток на лунку планшета) каждым из использовавшихся для вакцинации пептидов (10 мкг/мл). Через 24 ч прибавляли рекомбинантный интерлейкин-2 (rIL-2) в количестве 10 Ед/мл. Культивировали в течение 10 суток, после чего в отношении размноженных *in vitro* мононуклеаров периферической крови оценивали специфичный к эпитопу (брали эпитоп вакцины по данному изобретению и эпитоп дикого типа аналога вакцины) иммунный ответ с участием цитотоксических Т-

лимфоцитов, применяя 18-часовой метод иммуноферментных пятен (ELISpot) по γ -интерферону.

Иммунный ответ с участием цитотоксических Т-лимфоцитов соотносили с выживаемостью путем сравнения связи с выживаемостью количества эпитопов, с которыми наблюдается измеримая реакция при анализе методом иммуноферментных пятен (ELISPOT), используя логранговый критерий.

Иммунный ответ с участием хелперных Т-лимфоцитов определяли, используя мононуклеары периферической крови без стадии размножения клеток *in vitro*. Указанные клетки промывали, оставляли на ночь в культуральной среде, после чего в количестве 2×10^5 клеток на лунку планшета стимулировали PADRE (10 мкг/мл) или неродственным пептидом малярийного плазмодия и определяли продуцирующие γ -интерферон клетки методом иммуноферментных пятен (ELISpot) с интерфероном γ .

Всего в исследовании приняли участие 135 больных; 64 из них были положительны по HLA-A2, и 72 из них были отрицательны по HLA-A2. Отрицательные по HLA-A2 после установления отрицательного типа HLA в дальнейшем не наблюдали, собирая данные по ним только для оценки выживаемости. Пациенты, положительные по HLA-A2, (64 человека) получали одну или более доз OSE-2101 и представляли собой выборку больных, подлежащих лечению, и группу для оценки безопасности этого лечения.

Эти 64 HLA-A2-положительных пациента характеризовались следующими показателями:

средний возраст 64 года (26-87 лет);

пол: мужчин 55%, женщин 45%;

раса: белые 83%, афроамериканцы 9%, представители желтой расы 8%.

У большинства пациентов (43/64, 67%) на момент включения в исследование имелся немелкоклеточный рак легких в стадии IV. После установления первичного диагноза проходило в среднем 416 дней (от 74 до 1921).

Большинство пациентов, получавших OSE-2101, (65,5%) до этого получали две линии лечения, в том числе терапию первой линии, которая включала комбинированную химиотерапию с использованием препаратов платины:

одна линия терапии до данного исследования: 31% пациентов;

две линии терапии до данного исследования: 28%;

три или более (до шести) линий терапии до данного исследования: 37,5%.

Из числа испытуемых больных, получавших лечение по данному изобретению, 92% до этого проходили химиотерапию с использованием препаратов на основе платины, 34% - терапию с использованием ингибиторов тирозинкиназы (TKI) гефитиниба или эрлотиниба.

6 пациентов (9,4%) получали лучевую терапию против метастазов рака в головном мозге.

При отборе у 18 индивидов нашли прогрессирующее заболевание; они составляли 28% группы, получавшей OSE-2101.

Демографические характеристики группы больных, негативных по HLA-A2, которые не получали лечение, были сходны с таковыми HLA-A2-положительных пациентов, получавших это лечение: 72 индивида; средний возраст 65 лет (33-91); 51% мужчин и 49% женщин; 79% белых. Один из этих 72 больных не участвовал в последующем наблюдении.

Результаты.

В проведенном ранее исследовании, описанном выше, больные с метастазами в мозгу считались подходящими для участия в эксперименте, если у них заболевание оставалось клинически стабильным на протяжении по меньшей мере двух месяцев перед включением в исследование. Шесть пациентов (9,4% участвовавшей в клиническом исследовании выборки больных немелкоклеточным раком легких) ранее получали лучевую терапию против метастазов рака в головном мозге. У всех этих шести больных в головном мозге имелись метастазы IV стадии, и они включались в исследование с общим состоянием, соответствующим статусу 1 по шкале ECOG (см. табл. 1).

Авторы данного изобретения вначале проверяли действие терапевтической противораковой вакцины OSE-2101 у этих шести больных с метастазами рака в головном мозге.

Согласно литературным данным, предполагалось, что время выживания указанных пациентов должно было быть хуже и что они умрут первыми вскоре после начала исследования.

Но, как ни странно, эти пациенты прожили гораздо дольше, чем ожидалось, особенно если принять во внимание, что им, ранее получавшим интенсивное лечение и имевшим поздние стадии метастазов рака в головном мозге, был поставлен плохой прогноз (см. табл. 1).

После лечения противораковой вакциной OSE-2101 указанные шесть больных с метастазами рака в головном мозге жили весьма длительное время, причем период времени без прогрессирования заболевания также был довольно продолжительным (см. табл. 2). По литературным данным медиана общей выживаемости больных с метастазами рака в головном мозге при общем состоянии, соответствующем статусу 1 по шкале ECOG, составляет 4 месяца. В данном исследовании авторы настоящего изобретения наблюдали общую выживаемость от 7 до 41 месяца.

Перед проведением данного исследования имелся нерешенный вопрос о способности мультиэпитопного иммунотерапевтического агента проникать через гематоэнцефалический барьер в ходе индукции цитотоксических Т-лимфоцитов. Определение иммунного ответа с участием цитотоксических Т-

клеток у пяти из шести указанных больных показало, что у каждого из них развивался иммунный ответ с участием цитотоксических Т-лимфоцитов на пептидные эпитопы вакцины OSE-2101. Наблюдалось от 1 до 5 положительных реакций с участием цитотоксических Т-лимфоцитов на эти эпитопы (см. табл. 2). Таким образом, терапевтическая пептидная вакцина OSE-2101 способна проникать через гематоэнцефалический барьер.

Неожиданно, изучение иммунного ответа с участием хелперных Т-лимфоцитов оказалось весьма информативным. Иммунный ответ с участием хелперных Т-лимфоцитов инициировался специально сконструированным эпитопом PADRE хелперных Т-клеток. Этот эпитоп обычно включают в мультиэпитопные противораковые вакцины, потому что он, как предполагается, несколько увеличивает интенсивность иммунного ответа с участием цитотоксических Т-лимфоцитов.

В данном исследовании у НТЛ-положительных пациентов наблюдалась наибольшая общая выживаемость (16,6; 24,4 и 41 месяц) по сравнению с НТЛ-отрицательными больными (общая выживаемость 9,6 и 11 месяцев). Кроме того, у НТЛ-отрицательных пациентов болезнь прогрессировала быстрее, чем у НТЛ-положительных (см. табл. 2).

Клинические преимущества наличия иммунологической реакции с участием хелперных Т-лимфоцитов в отношении течения заболевания и выраженности его симптомов подтвердилось в одной из подгрупп больных, участвовавших в этом клиническом испытании. Авторы данного изобретения сравнивали общую выживаемость 18 пациентов, у которых наблюдался иммунный ответ с участием хелперных Т-лимфоцитов, и у 15 пациентов, у которых его не было. Для группы, положительной по НТЛ, медиана общей выживаемости составляла 744 дня (24,3 месяца) [448-980 дней], тогда как в группе, отрицательной по НТЛ, эта величина оказалась 520 дней (17 месяцев) [214-943 дня]. Таким образом, разница между указанными группами составила 7,4 месяца.

Заключение

При метастазах рака в головном мозге на удивление благоприятное действие оказывает терапевтическая противораковая вакцина OSE-2101 несмотря на наличие гематоэнцефалического барьера и тяжесть заболевания на той стадии. Наблюдалось значительное увеличение общей выживаемости, в частности для больных с плохим прогнозом, ранее проходивших интенсивное лечение.

Наличие у больного иммунологических реакций с участием хелперных Т-лимфоцитов дает весомое преимущество в отношении течения заболевания, выраженности его симптомов и общей выживаемости. Эпитопы НТЛ можно использовать в качестве эффективного аналитического маркера ввиду влияния на общую выживаемость и предоставляют большое преимущество их без стимулируемого пептидами размножения клеток *in vitro*.

Таблица 1. Описание пациентов

Пациент (номер)	108 НМРЛ	150 НМРЛ	169 НМРЛ	132 НМРЛ	133 НМРЛ	135 НМРЛ
Пол	Женск.	Мужск.	Мужск.	Мужск.	Мужск.	Мужск.
Расовая принадлежность	Белая раса	Белая раса	Белая раса	Белая раса	Афро-американец	Белая раса
Возраст (лет)	46	61	58	79	46	57
Стадия метастазов в мозге	IV	IV	IV	IV	IV	IV
Статус по шкале ECOG	1	1	1	1	1	1
Лечение до исследования	Лучевая терапия (30 Гр); 2 линии химиотерапии (1-я линия цисплатин +VP16); затем СТ2103 (паклитаксел в полимерном матриксе +цисплатин)	Облучение всего мозга (3000сГр); 2 линии химиотерапии карбоплатин +таксол, онтак	Лучевая терапия (30 Гр); 2 линии химиотерапии карбоплатин +таксол, затем онтак	Облучение всего мозга (3000сГр); 3 линии химиотерапии карбоплатин +таксол, иресса, алипта	Лучевая терапия (30Гр); 1-я линия химиотерапии карбоплатин +таксол	Облучение всего мозга (3000 сГр); 3 линии химиотерапии карбоплатин +таксотер триапин гемцитабин таксол +карбоплатин

Таблица 2. Выживаемость больных и иммунные ответы

Пациент (номер)	108 НМРЛ	150 НМРЛ	169 НМРЛ	132 НМРЛ	133 NSCL	135 НМРЛ
Общая выживаемость (месяцы)	30,16	41 * ¹	16,5	9,6	11	7 * ²
Период без прогрессирования заболевания (месяцы)	11,57	24,39 * ¹	11,9	4,53	6,2	2 * ²
ответы CTL	3 эпитопа	2 эпитопа	5 эпитопов	2 эпитопа	1 эпитоп	Нет данных
ответы НТЛ	+	+	+	-	-	Нет данных

*¹ Через 41 месяц (последнее обследование) больной был еще жив.

*² Лечение прекращено после двух инъекций из-за прогрессирования заболевания.

Анализ данных по шести пациентам с метастазами рака в головном мозге позволяет заметить весьма интересные факты, касающиеся времени выживания, с учетом того, что у этих больных поздняя стадия ракового заболевания, что они ранее получали интенсивное лечение и что прогноз для них плохой.

Больные с метастазами рака в головном мозге (n°108, n°169, n°132, n°133 и n°135) за исключением одного (n°150) были включены в исследование через несколько недель после прогрессирования заболевания несмотря на наличие указанных метастазов и лучевую терапию.

Все пациенты с метастазами в головном мозге ранее (до исследования) получали по меньшей мере одну линию системной терапии.

Пять больных присоединились к исследованию после по меньшей мере двух линий химиотерапии (включая первую линию, в которой использовалась комбинация препаратов платины) и двое получили три линии до проведения Т-специфичной иммунотерапии.

Лечение композицией OSE 2101 проводили всем больным с метастазами в головном мозге путем подкожных инъекций, которые делали сначала один раз в три недели до шести введений (фаза индукции иммунного ответа), за исключением одного пациента (n°150 сделали только две инъекции). Двое больных были включены в фазу поддерживающей терапии, в ходе которой им вводили лекарство один раз в 2/3 месяцев (n°108-n°150 получили по 8 инъекций вместе).

После лучевой терапии всего мозга медиана выживаемости при немелкоклеточном раке легких по литературным данным составляет 3-6 месяцев и эффект этого лечения в отношении выживаемости ограничен. После лечения с использованием OSE-2101 медиана выживаемости подгруппы больных с метастазами в головном мозге составила 13 месяцев (разброс от 7 до 41).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение Т-специфичного пептидного иммунотерапевтического препарата для лечения метастазов рака в головном мозге у пациентов, положительных по HLA-A2 (человеческому лейкоцитарному антигену A2), причем этот Т-специфичный пептидный иммунотерапевтический препарат содержит следующие пептиды: RLLQETELV (SEQ ID No 1), YLQLVFGIEV (SEQ ID No 2), LLTFWNPPV (SEQ ID No 3), KVFGLAFV (SEQ ID No 4), KLBPVQLWV (SEQ ID No 5, где "B" обозначает α -аминоизомасляную кислоту), SMPPPGTRV (SEQ ID No 6), IMIGHLVGV (SEQ ID No 7), KVAEIVHFL (SEQ ID No 8), YLSGADLNL (SEQ ID No 9), aKXVAAWTLKAAa (SEQ ID No 10, где "X" и "a" обозначают циклогексилаланин и d-аланин соответственно).

2. Применение по п.1, в котором указанные метастазы в головном мозге происходят от раковой опухоли, выбираемой из группы, состоящей из рака легких, например немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) и мелкоклеточного рака легких, меланомы, мезотелиомы, рака молочных желез, первичных раковых поражений головного мозга, карциномы яичников, матки, в частности карциномы тела матки и/или карциномы шейки матки, рака головы и шеи, толстой кишки, раковых поражений желудочно-кишечного тракта, рака почек, саркомы, герминогенных опухолей, лейкозов, лимфомы, рака яичек и рака мочевого пузыря.

3. Применение по п.2, в котором указанные метастазы в головном мозге происходят из НМРЛ.

4. Применение по любому из пп.1-3, в котором указанные пациенты также являются положительными по НТЛ (хелперным Т-лимфоцитам).

5. Применение по любому из пп.1-4, в котором Т-специфичный пептидный иммунотерапевтический препарат является вакциной, составленной для парентерального введения, в частности для подкожного введения.

6. Применение по любому из пп.1-5, в котором указанные пептиды эмульгированы в неполном адьюванте Фрейнда или в подобном ему, предпочтительно в Montanide ISA-51.

7. Применение по любому из пп.1-6, в котором Т-специфичный пептидный иммунотерапевтический препарат является вакциной, содержащей пептиды в дозе, варьирующей от 0,1 до 10 мг на одну инъекционную дозу.

8. Применение по п.7, в котором Т-специфичный пептидный иммунотерапевтический препарат является вакциной, содержащей пептиды в суммарной дозе, составляющей 5,0 мг на каждую инъекцию.

9. Применение по любому из пп.1-8, в котором указанный пациент представляет собой пациента, который уже получил несколько линий терапии до вакцинации.

