

Consejería de Salud

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Observatorio de Tecnologías
Emergentes

Ficha de tecnología

Inmunoterapia activa sistémica en gliomas malignos

Sevilla, Noviembre 2005

Ficha 4 / 2005



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1
41020 Sevilla - ESPAÑA (SPAIN)

Teléfono +34 955006638, Fax +34 955006677

Email: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Directora: Purificación Gálvez Daza

www.juntadeandalucia.es/salud/orgdep/AETSA

Autores: Aurora Llanos, Román Villegas

Documentación: Antonio Romero

Esta ficha se ha realizado después de haber sido priorizada por la Comisión Asesora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Los autores del presente informe declaran que no están sujetos a ningún conflicto de intereses, relacionado con el tema tratado, que pueda afectar al diseño, el análisis o la presentación de resultados de dicho informe.

ÍNDICE

PUNTOS CLAVES.....	5
DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA	6
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	8
EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	9
REFERENCIAS.....	13
ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14

La **misión** del Observatorio de Tecnologías Emergentes es detectar y vigilar la evolución de las Tecnologías Sanitarias emergentes en los principales campos diagnósticos y terapéuticos, y proporcionar herramientas que anticipen el impacto de las tecnologías emergentes con la finalidad de aportar información oportuna y relevante para ayudar a la toma de decisiones en el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA).

Los **objetivos** específicos son:

- ❖ Detectar precozmente nuevas tecnologías -o cambios en las existentes- con impacto potencial sobre el SSPA.
- ❖ Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- ❖ Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del SSPA.

La **metodología** se basa en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

La búsqueda se centra en localizar ensayos clínicos aleatorizados y las bases de datos usadas son: MedLine y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan), el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov>) y el Registro Nacional de Investigación (<http://www.update-software.com/national/>).

Para las fichas de citostáticos se realiza una búsqueda específica entre las comunicaciones y abstracts de congresos organizados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO).

Las estrategias de la búsqueda se presentan en el Anexo I.

Se realiza un análisis crítico utilizando la metodología propuesta por el grupo GRADE (GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-8).

PUNTOS CLAVES

	<ul style="list-style-type: none">▪ La investigación de la eficacia de la inmunoterapia activa en el tratamiento de los gliomas se encuentra en fases iniciales, en las que el objetivo fundamental es determinar la seguridad de la terapia y obtener resultados preliminares sobre su eficacia.▪ Por tanto solo se han localizado ensayos clínicos en fase I y II,▪ Todos los estudios localizados excepto uno, recogen un aumento significativo en la supervivencia total de los pacientes tratados con la “vacuna”, en comparación con los grupos control. No obstante estos resultados deben considerarse como preliminares.▪ En general, todos los estudios utilizaron alguna medida de resultado intermedia:<ul style="list-style-type: none">- Se obtuvieron resultados poco favorables en la mayoría de los pacientes en cuanto a la respuesta clínica y radiológica.- El aumento de la citotoxicidad en sangre periférica en la mayoría de los pacientes no fue predictivo de respuesta clínica objetiva o del aumento de la supervivencia. Para este último resultado, uno de los ensayos establece asociación positiva con el infiltrado de células T intratumoral.▪ No se produjeron efectos adversos serios o evidencia clínica o radiológica de reacción inmune en ninguno de los pacientes.▪ Esta terapia todavía no debería considerarse fuera del ámbito de la investigación.▪ No se dispone de datos económicos que permitan valorar el posible impacto derivado de una futura incorporación al sistema sanitario.
--	---

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Nombre de la tecnología:	Inmunoterapia activa sistémica en gliomas malignos.
Descripción de la tecnología:	<p>La utilización de la inmunoterapia activa sistémica (“vacunas” antitumorales) es una modalidad terapéutica desarrollada en base al conocimiento de la reacción originada por el sistema inmune en respuesta a la presencia de un tumor en el organismo y enfocada a la eliminación de la amenaza que éste supone.</p> <p>Las terapias que utilizan al sistema inmune como herramienta en el tratamiento de los tumores son variadas. La inmunoterapia activa mediante la utilización de células dendríticas (CDs) es una de las líneas de investigación propuesta para conseguir mejores resultados minimizando los efectos adversos¹⁻⁴.</p> <p>La capacidad de las CDs para iniciar o regular la inmunidad ha llevado al estudio de su uso en la creación de “vacunas” celulares para el tratamiento inmunológico del cáncer. Las CDs son eficaces en el reclutamiento, la selección y la expansión de células T con especificidad antigénica en los órganos linfoides.</p> <p>Estas células T pueden ser exportadas dentro de zonas del tumor como efectores inmunes capaces de realizar diversas funciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ matan directamente a las células diana. ▪ liberan diversas citocinas que facilitan una respuesta inmune adicional. ▪ sensibilizan células T CD4+ y CD8+ para antígenos específicos, ambas igualmente importantes en la inmunología del tumor. <p>Las CDs funcionales son aisladas desde los precursores celulares en médula ósea o en sangre periférica y tratadas, <i>in vitro</i>, con citocinas como el factor de crecimiento de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), la interleucina 4 (IL-4) y el factor de necrosis tumoral (TNF-α). Las CDs autólogas obtenidas del huésped son ampliadas <i>ex vivo</i> y unidas a antígenos tumorales para posteriormente ser reintroducidas y así inducir una respuesta celular específica del tumor.</p> <p>Para que se desencadene esta respuesta inmune específica antitumoral, los antígenos tumorales deben entrar en contacto con las CDs. Para ello se han establecido diversas estrategias usando material derivado del tumor, como células tumorales lisadas, ARNm, ADNc y péptidos enteros tumorales. El éxito depende de la generación y selección de híbridos estables y que conserven los componentes críticos para la estimulación del sistema inmune.</p> <p>Los pacientes reciben 3 “vacunas” separadas 2 semanas,</p>

	<p>administradas fundamentalmente mediante la inyección intradérmica cerca al nódulo linfático (zona deltoidea, axilar o región cervical). De la vía de administración adoptada depende el órgano de destino de las CDs. La inyección intravenosa llevan a las CDs a actuar sobre el bazo, hígado y riñones, mientras que a través de la vía intradérmica lo hace en nódulos linfáticos periféricos. En el primer caso la respuesta provocada en el bazo es de tipo Th2^a, con la expresión de IL-10 y producción de anticuerpos. En el segundo caso, la respuesta es Th1^b, con la producción de IL-2 y respuesta tipo hipersensibilidad retardada.</p> <p>El éxito de las terapias específicas del tumor dependen de la existencia e identificación de genes que están expresados preferentemente en tejidos tumorales comparado con tejidos normales. Muchas de las moléculas codificadas por los antígenos tumorales y reconocidas por los linfocitos T citotóxicos han sido identificadas y algunos de estos péptidos antigénicos codificados por estos genes están actualmente en investigación para el tratamiento inmunológico del cáncer.</p> <p>La terapia basada en CDs está actualmente investigándose en varios tumores (linfoma de células B, melanoma, cáncer de próstata, glioma maligno y carcinoma renal) mediante ensayos clínicos que pretenden demostrar la seguridad, viabilidad y bioactividad de estas “vacunas”.</p> <p>Igualmente son necesarios estudios que permitan determinar las dosis óptimas de CDs, la vía de administración más adecuada, la mejor fuente de antígenos tumorales y los métodos de carga antigénica²⁻⁶</p>
Estado de desarrollo de la tecnología:	EXPERIMENTAL (Ensayos clínicos fase I/II)
Difusión:	Su uso está limitado a la realización de ensayos clínicos
Tecnologías alternativas:	Tratamiento con cirugía, radioterapia y en determinados casos quimioterapia o radiocirugía.

^a Respuesta TH2 caracterizada por la secreción de interleucina 4, interleucina 5, interleucina 6 e interleucina 10. Esta respuesta favorece la producción de anticuerpos que median la destrucción de organismos extracelulares.

^b Respuesta TH1 caracterizada por la secreción de gamma interferón, interleucina 2, interleucina 12 y linfotóxina. Esta respuesta origina una población de linfocitos citotóxicos (CD8), fundamental en la defensa y aclaramiento de infecciones producidas por microorganismos intracelulares.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tipo de Tecnología:	MEDICAMENTO
Ámbito de aplicación de la Tecnología:	HOSPITALARIO.
Indicaciones:	Adultos con diagnóstico de glioma maligno (glioblastoma o astrocitoma anaplásico)
Número de pacientes:	<p>La incidencia anual de tumores cerebrales en España es de 2.000 casos, de los que un 60% son gliomas malignos. El glioma tiene una incidencia en España en torno al 2% - 3% por cada 100.000 habitantes^c. La incidencia anual de glioma de alto grado es aproximadamente de 2,4 por 100.000 adultos.</p> <p>Estos tumores producen el 2,3% de las muertes por cáncer, alrededor de 10.000 fallecimientos debidos a gliomas malignos primarios en Estados Unidos^d.</p>

^c FUENTE: <http://www.emedicine.com/med/topic2692.htm> [accedido 9/11/05]

^d Muñoz DM, Faga C, Marquez M, Gómez J, Bayo E. Nuevas perspectivas en el tratamiento paliativo del glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico recidivado con implantes de carmustina. *Oncología*, 2005; 28:249-257

EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD

Eficacia:	<p>Descripción y calidad de los estudios</p> <p>Se recuperaron 8 estudios, todos en población adulta (excepto en uno donde participó un niño de 4 años⁷), de los cuales 6 fueron ensayos clínicos fase I, y 2 se desarrollaron en fase I/II. El ensayo realizado por Yamanaka et al en 2005 se desarrollaba en la misma población que un estudio anterior publicado por los mismos autores, pero con un tamaño de muestra ampliado. Por ello, sólo se han tenido en cuenta los resultados de la publicación más reciente.</p> <p>En todos los estudios, la intervención (“vacuna”) estuvo compuesta por CDs unido a células de tumor autólogo. Además de la inmunoterapia activa, en uno⁶ se administró Interleucina 12 a los participantes del ensayo.</p> <p>Los principales problemas metodológicos encontrados son:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiente número de pacientes: hecho característico de los ensayos clínicos en fase I que impide alcanzar poder estadístico suficiente para detectar la eficacia clínica. Limitación reconocida por 4 de los ensayos recuperados.^{3-4,6-7} - No aleatorización: Los 5 ensayos en los que se estudia la supervivencia total en los pacientes (resultados directos) no aseguran la no existencia de sesgos de selección, que sólo podrán ser descartados con la realización de estudios aleatorizados. En 4 de estos estudios se reconoce este problema metodológico^{3,8-10} - Grupo control histórico: los pacientes elegidos como grupo control fueron tratados en los dos años anteriores a la realización del ensayo, formaron parte de los sujetos que eligieron no participar o no fueron seleccionados para ser tratados con la “vacuna”^{3-4,8-10}. - Medidas de resultado indirectos: en 3 de los estudios revisados se exponen resultados indirectos (respuesta clínica, respuesta radiológica, citotoxicidad)⁵⁻⁷. <p>Supervivencia total</p> <p>En todos los estudios que contemplaron este resultado, excepto en uno, se recogió un aumento significativo de la supervivencia entre los pacientes con glioblastoma multiforme (GBM) sometidos al tratamiento inmunológico con respecto a los del grupo control. La mediana de supervivencia osciló, según las diferentes publicaciones, entre 15,17 y 23,4 meses en el grupo intervención versus 8,57 y 18,3 meses en el grupo control^{2-3,8-9}. Aunque no hubo diferencias en ambos grupos en cuanto a edad, sexo y grado de resección tumoral, sólo se podría descartar la</p>
-----------	--

	<p>existencia de un sesgo de selección mediante la realización de estudios aleatorizados.</p> <p>Cuando se comparó la supervivencia total o supervivencia desde el inicio de la terapia en tres grupos de pacientes con diferentes pautas de tratamiento (tratados sólo con “vacuna”, sólo quimioterapia, o con “vacuna” + quimioterapia), los resultados fueron similares para los pacientes con quimioterapia y los que recibieron sólo inmunoterapia ($p=0,66$). Sin embargo, la supervivencia total para los que recibieron “vacuna” + quimioterapia fue significativamente más prolongada que aquellos pacientes sólo con “vacuna” o sólo con quimioterapia o cuando se comparó con ambos grupos (mediana de $26\pm 3,7$ meses para “vacuna” + quimioterapia versus $17,9\pm 1,7$ para el grupo tratado sólo con “vacuna” versus $15,9\pm 2,1$ para los tratados sólo con quimioterapia)¹⁰.</p> <p style="text-align: center;">Respuesta clínica y radiológica</p> <p>Los estudios que valoraron estos resultados^e fueron tres^{2,6,7}.</p> <p>En el primero de ellos², sólo uno de los paciente alcanzó una respuesta clínica parcial, en 3 se describieron respuestas menores, 10 no presentaron cambios y 10 tuvieron progresión de la enfermedad.</p> <p>En el segundo⁶ se recogieron 2 pacientes con respuesta clínica parcial, 4 no presentaron cambios y 2 desarrollaron progresión de la enfermedad. En las pruebas de imagen (resonancia magnética, TAC) sólo uno de los pacientes experimentó disminución en el tamaño del tumor, aunque tuvo que ser reintervenido por progresión de una lesión secundaria.</p> <p>El último⁷ presentó una nueva línea de investigación añadiendo Interleucina 12 a la “vacuna”. Se obtuvieron los siguientes resultados: 11 pacientes continuaron con enfermedad clínica estable y 4 desarrollaron progresión. Los hallazgos radiológico mostraron 4 pacientes con respuesta parcial y uno con respuesta mixta.</p> <p style="text-align: center;">Citotoxicidad</p> <p>❖ En sangre periférica:</p> <p>La citotoxicidad dirigida hacia las células de tumor autólogo fue evaluada en leucocitos de sangre periférica de los pacientes antes de la vacunación y después de completar la pauta. La mayor parte de los pacientes^{6,7,9} mostraron aumento de la</p>
--	---

^e Criterios Macdonald et al.:

- Respuesta completa: desaparición completa del tumor por un periodo de al menos 4 semanas.
- Respuesta parcial: reducción de $\geq 50\%$ del tamaño del tumor por un periodo de al menos 4 semanas.
- Respuesta menor: reducción de la lesión entre un 25% y un 50% al menos durante 4 semanas ó $>50\%$ durante un periodo inferior a 4 semanas.
- No cambios: cualquier reducción del tamaño del tumor menor al 25% ó un incremento de menos del 25% durante al menos 4 semanas.
- Progresión de la enfermedad: incremento del tamaño tumoral de $\geq 25\%$

	<p>actividad citotóxica después de la “vacuna”. Sin embargo, la detección de respuesta citotóxica en sangre periférica no fue por sí mismo predictivo de respuesta clínica objetiva y/o aumento de la supervivencia³</p> <p>También se identificó un incremento, en 3 de 9 pacientes⁹ y en 7 de 16 pacientes², en el número de clones de células CD8 específicas de antígenos tumorales identificados como prevalentes en los gliomas malignos.</p> <p>En el ensayo en el que se investigaron pacientes tratados con la combinación de “vacuna” más quimioterapia y los tratados sólo con la “vacuna” o sólo con la quimioterapia¹⁰, se obtuvo correlación significativa con el tiempo de supervivencia total en el primer grupo de pacientes nombrado. No obstante, el análisis realizado no muestra evidencia de que las diferencias en la supervivencia sean debidas a mayores niveles de citotoxicidad.</p> <p>❖ Infiltrado intratumoral:</p> <p>La mitad de los pacientes (n=4⁸; n=6⁹) sometidos a reintervención quirúrgica después de terminar la pauta terapéutica, desarrollaron infiltrado de células T memoria en áreas del tumor en las que previamente no aparecían. También se halló infiltración significativa de células CD8+, hecho infrecuente en muestras de tumor previas a dicha terapia.</p> <p>Se estableció una asociación³ entre la supervivencia de aquellos pacientes en los que se hallaron fuertes infiltrados intratumorales de linfocitos T versus los que no lo presentaron (supervivencia >30 meses vs <12 meses respectivamente; p=0,047). Los pacientes que no mostraron actividad inmunológica intratumoral tenían crecimiento activo antes del inicio de la terapia, lo que sugiere que la actividad tumoral influye negativamente en la capacidad de infiltración de linfocitos T citotóxicos intratumoral, lo cual puede estar asociado con un menor beneficio clínico de la “vacuna” de células dendríticas.</p>
Riesgos y seguridad:	<p>Efectos adversos</p> <p>No hubo efectos adversos serios o evidencia clínica o radiológica de reacción autoinmune en ninguno de los pacientes^{2-4,6-9}, así como cambios sustanciales en los resultados de los análisis sanguíneos realizados rutinariamente⁵⁻⁷. En algunos de los participantes se presentaron signos como fiebre moderada pasadas algunas horas después de la vacunación⁶, náuseas y vómitos algunas semanas más tarde, nódulos linfoides supraclaviculares, axilares e inguinales^{2,8}, jaqueca transitoria que se alivió con analgésicos^{2,4}, fatiga durante el tratamiento², eritema en el sitio de la administración de la “vacuna”^{2,4,6,7}, síntomas gripales³ y crisis generalizadas que se resolvieron con antiepilépticos^{6,9}. En uno de los estudios consultados no se completó la pauta de tratamiento en dos de los participantes debido al empeoramiento de los síntomas⁷.</p>

Estudios en marcha	<p>Ensayos clínicos fase I (EE.UU):</p> <ul style="list-style-type: none">- Vaccine Therapy in Treating Young Patients Who Are Undergoing Surgery for Malignant Glioma: Población pediátrica.- Vaccine Therapy in Treating Patients With Malignant Glioma
--------------------	--

REFERENCIAS

1. Pinilla-Arias D, Mateo-Sierra O, Gutiérrez FA, Fernández-Carballal C, Carrillo R. Inmunoterapia en astrocitomas de alto grado: principios y estado actual. *Neurocirugía* 2005; 16: 345-358.
2. Yamanaka R, Homma J, Yajima N, Tsuchiya N, Sano M, Kobayashi T, et al. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: Results of a clinical phase I/II trial. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4160-4167.
3. Liao LM, Prins RM, Kiertscher SM, OdesaSK, Kremen TJ, Giovannone AJ, et al. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 5515-5525.
4. Yamanaka R, Abe T, Yajima N, Tsuchiya N, Homma J, Kobayashi T, et al. Vaccination of recurrent glioma patients with tumor lysate-pulsed dendritic cell elicits immune responses: results of clinical phase I/II trial. *Brit J Cancer* 2003; 89: 1172-1179.
5. Yamanaka R, Yajima N, Abe T, Tsuchiya N, Homma J, Narita M, et al. Dendritic Cell-Based Glioma Immunotherapy. *Int J Oncol* 2003; 23: 5-15.
6. Kikuchi T, Akasaki Y, Abe T, Fukuda T, Saotome H, Ryan JL, et al. Vaccination of glioma patients with fusions of dendritic and glioma cells and recombinant human interleukin 12. *J Immunother* 2004; 27: 452-459.
7. Kikuchi T, Akasaki Y, Irie M, Homma S, Abe T, Ohno T. Results of phase I clinical trial of vaccination. *Cancer Immunol Immunother* 2001; 50: 337-344.
8. Yu JS, Wheeler CJ, Zeltzer PM, Ying H, Finger DN, Lee PK, et al. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell Infiltration. *Cancer Res* 2001; 61: 842-847.
9. Yu JS, Liu G, Ying H, Yong WH, Black KL, Wheeler CJ. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific cytotoxic T cells in patients with malignant glioma. *Cancer Res* 2004; 64: 4973-4979.
10. Wheeler CJ, Das A, Liu G, Yu JS, Black KL. Clinical Responsiveness of Glioblastoma Multiforme to Chemotherapy after Vaccination. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5316-5326.

ANEXO 1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

MEDLINE

- #1. "Glioma"/ drug-therapy, immunology, mortality, radiotherapy, therapy
- #2. "Astrocytoma"/ drug-therapy, immunology, mortality, radiotherapy, therapy
- #3. "Glioblastoma"/ drug-therapy , immunology , mortality , radiotherapy , therapy
- #4. #1 or #2 or #3
- #5. glioma
- #6. recurrent glioma
- #7. glioblastoma
- #8. #4 or #5 or #6 or #7
- #9. "Cancer-Vaccines"/ all subheadings
- #10. "Immunotherapy-Active"/ all subheadings
- #11. "Dendritic-Cells"/ all subheadings
- #12. "T-Lymphocytes-Cytotoxic"/ all subheadings
- #13. #9 or #10 or #11 or #12
- #14. dendritic
- #15. vaccin*
- #16. #13 or #14 or #15
- #17. #8 and #16
- #18. #17 and (PT = "CLINICAL-TRIAL")

EMBASE

- #1. "glioma"/ clinical-trial, drug-therapy, radiotherapy, therapy
- #2. "astrocytoma"/ clinical-trial, radiotherapy, therapy
- #3. "glioblastoma"/ clinical-trial, drug-therapy, radiotherapy, therapy
- #4. #1 or #2 or #3
- #5. glioma
- #6. recurrent glioma
- #7. #4 or #5 or #6
- #8. "cancer-vaccine"/ all subheadings
- #9. "cancer-immunotherapy"/ all subheadings
- #10. "dendritic-cell-vaccine"/ all subheadings
- #11. "cytotoxic-T-lymphocyte"/ all subheadings
- #12. #8 or #9 or #10 or #11
- #13. dendritic
- #14. vaccin*
- #15. #12 or #13 or #14
- #16. #7 and #15
- #17. "clinical-trial"/ all subheadings
- #18. clinical trial
- #19. #17 or #18
- #20. #16 and #19