

Efectividad y seguridad de la inmunoterapia activa frente a la telomerasa en el cáncer de órgano sólido

Effectiveness and safety of active immunotherapy against telomerase in solid-organ cancer. *Executive summary*

**INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2009/02-3**

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto
de Salud
Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

AIE Agencia de Evaluación
TIS de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y POLÍTICA SOCIAL

Plan de Calidad
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJO DE SALUD



Impreso en cartulina FSC y papel fabricado con pasta libre de madera

Efectividad y seguridad de la inmunoterapia activa frente a la telomerasa en el cáncer de órgano sólido

Effectiveness and safety of active immunotherapy against telomerase in solid-organ cancer. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2009/02-3

Guzmán Herrador, Bernardo

Efectividad y seguridad de la inmunoterapia activa frente a la telomerasa en el cáncer de órgano sólido. Bernardo Guzmán Herrador y Aurora Llanos Méndez – Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2011.

48 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Neoplasias / inmunología 2. Vacunas contra el cáncer I. Llanos Méndez, Aurora. II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación

Autores: Bernardo Guzmán Herrador y Aurora Llanos Méndez

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. Luis Montoto, 89 2ª planta
41007 Sevilla
España – Spain

ISBN: 978-84-96990-80-7

NIPO: 477-11-039-7 (Ministerio de Ciencia e Innovación) 860-11-1134 (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad)

Depósito Legal: SE-5866-2011

Imprime: Gandulfo impresores, Sevilla.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Efectividad y seguridad de la inmunoterapia activa frente a la telomerasa en el cáncer de órgano sólido

Effectiveness and safety of active immunotherapy against telomerase in solid-organ cancer. *Executive abstract*



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACION



Ministerio de Ciencia e Innovación
AIZ Agencia de Evaluación
7S de Tecnología Sanitaria
Instituto
de Salud
Carlos III



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

Plan de **Calidad**
para el Sistema Nacional
de Salud



JUNTA DE ANDALUCÍA
CONSEJERÍA DE SALUD

Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Índice de Tablas y Figuras	7
Key points	11
Descripción de la tecnología	13
Características clínicas	17
Justificación y Objetivos	21
Metodología	23
Búsqueda	23
Criterios de selección de los artículos recuperados	24
Resultados	25
Discusión	41
Referencias	43
Anexos	45
Anexo 1: Estrategia de búsqueda	45
Anexo 2: Diagrama de flujo. Selección de artículos originales	47

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Medidas de resultado utilizadas en los estudios	27
Tabla 2 . Descripción de los estudios	32
Tabla 3. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos	34
Tabla 4. Principales resultados de los estudios	38

Puntos clave

- La subunidad hTERT de la enzima telomerasa se ha convertido en el objetivo de nuevas líneas de investigación en inmunoterapia activa para frenar la progresión del cáncer, como son el péptido GV1001 y las células dendríticas autólogas pulsadas con diferentes compuestos.
- Se realizó una revisión sistemática para evaluar la inmunogenicidad, supervivencia y seguridad de la inmunoterapia activa frente a la telomerasa en pacientes con cáncer de órgano sólido, recuperándose cuatro ensayos clínicos fase I/II y un informe de síntesis.
- Dos de los ensayos clínicos evaluaron el péptido GV1001 en el cáncer de páncreas y pulmonar no microcítico y los otros estudiaron células dendríticas autólogas (cáncer prostático y renal metastásico).
- Todos los ensayos clínicos evaluados fueron de pobre calidad. En general, fueron estudios no aleatorizados, sin cegamiento y con gran número de pérdidas (muchas de ellas sin justificar), exponiéndose la mayoría de los resultados mediante análisis según protocolo.
- El 68,4% de los pacientes, con al menos 6 inyecciones recibidas, del estudio de cáncer de páncreas y el 46% del estudio de cáncer pulmonar tuvieron respuesta inmune positiva a GV1001 (aparición de linfocitos T y/o test de hipersensibilidad retardada). En cuanto a las células dendríticas, sólo el estudio sobre cáncer de próstata aportó resultados sobre el incremento de linfocitos T. El 75% y 91,6% de los pacientes que recibieron 3 dosis presentaron incremento de linfocitos CD4 y CD8, respectivamente.
- El 28% de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con GV1001 tuvieron enfermedad estable al final del periodo de seguimiento. En cuanto al preparado con células dendríticas, este porcentaje fue superior (57% en el cáncer renal). En el cáncer prostático, se observó un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad (tiempo de duplicación del PSA 2,9 meses pre-intervención vs. 100 meses post-intervención).
- El tiempo de supervivencia entre los pacientes con cáncer de páncreas que respondieron a la vacuna (7,2 meses de media) fue superior a los que no lo hicieron (2,9 meses; $p=0,0001$).

- Ninguno de los pacientes de los ensayos clínicos evaluados, padeció ningún efecto adverso moderado o grave y la intervención no se tuvo que interrumpir en ningún caso.
- A la vista de los resultados, no es posible extraer conclusiones contundentes sobre este tipo de abordajes hasta que no se realicen nuevos estudios que incorporen metodología de alta calidad, mayor número de pacientes y comparaciones con los tratamientos estándar actualmente disponibles.

Key points

Title: Effectiveness and safety of active immunotherapy against telomerase in solid-organ cancer.

- The hTERT subunit of the telomerase enzyme has become the target of new lines of research in active immunotherapy to slow the progression of cancer, such as the peptide GV1001 and autologous dendritic cells pulsed with different compounds.
- A systematic review was made to evaluate the immunogenicity, survival and safety of active immunotherapy against telomerase in patients with solid-organ cancer. Four phase I / II clinical trials and a synthesis report were recovered.
- Two of the clinical trials evaluated the peptide GV1001 in pancreatic cancer and NSCLC and the others studied autologous dendritic cells (prostate cancer and metastatic renal cancer).
- All the clinical trials evaluated were of poor quality. In general, studies were nonrandomized, unblinded, with a large number of losses (many of them without justification), presenting most of the results by per-protocol analysis.
- 68.4% of patients in the pancreatic cancer study, with at least 6 injections received, and 46% in the lung cancer study had a positive immune response GV1001 (appearance of T lymphocytes and/or a delayed hypersensitivity test). Regarding dendritic cells, only the prostate cancer study provided evidence on the increase of T lymphocytes. 75% and 91.6% of patients who received 3 doses presented an increase in CD4 and CD8 lymphocytes, respectively.
- 28% of patients with lung cancer treated with GV1001 had stable disease at the end of the follow-up period. As for the dendritic cells preparation, this percentage was higher (57% in renal cancer). In the prostate cancer, there was a slowdown in disease progression (PSA doubling time of 2.9 months pre-intervention vs. 100 months post-intervention).
- The survival time among patients with pancreatic cancer who responded to the vaccine (7.2 months on average) was higher than those who did not (2.9 months, $p = 0.0001$).

- None of the patients in the clinical trials evaluated suffered any moderate or severe adverse effects and in no case was the intervention discontinued.
- In light of the results, it is not possible to draw firm conclusions on this kind of approach until further studies are made which incorporate high-quality methodology, more patients and comparisons with the standard treatments currently available.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Inmunoterapia activa frente a la telomerasa en cáncer de órgano sólido:

- Vacuna peptídica GV1001 (laboratorio *Genvax*, filial de *Pharmexa*).
- Vacuna sintetizada a partir de células dendríticas autólogas (Universidad de Copenhagen, Universidad de Duke).

Conceptos previos

La telomerasa es una macromolécula compleja que se compone de RNA, una transcriptasa inversa (hTERT) y una proteína asociada¹. Su función es mantener la integridad de los cromosomas protegiendo al DNA telomérico de la destrucción y el daño que se produce en la división celular. En humanos, la telomerasa está ampliamente expresada en las células cancerígenas (permitiendo un crecimiento descontrolado de las mismas), sin embargo es prácticamente indetectable en los tejidos normales².

La subunidad hTERT de la telomerasa se ha clasificado como el antígeno tumoral universal, por su expresión en la mayoría de los cánceres humanos, su ausencia en células sanas y por su capacidad de ser reconocida por los linfocitos T y células del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Este hecho la convierte en un blanco muy atractivo para el desarrollo de nuevas terapias, ya que los agentes capaces de obstaculizar la telomerasa podrían destruir las células tumorales sin alterar el funcionamiento de las células^{2,3} sanas.

Descripción de la tecnología

Entre las técnicas de inmunoterapia activa existen dos abordajes principales que utilizan la subunidad hTERT de la telomerasa como diana para generar una respuesta inmune y, de esa manera, conseguir protección frente a los tumores:

Vacuna peptídica GV1001: consiste en una formulación inyectable, de administración intradérmica, a partir de un péptido promiscuo del CMH clase II derivado de la hTERT. Dicha formulación, a diferencia de otras vacunas peptídicas, contiene epítopes (fragmentos de proteínas responsables de provocar la respuesta inmune) que pueden estimular tanto a los linfocitos T-helper, que coordinan la respuesta inmune, como a los linfocitos T-killer, que atacan de manera selectiva las células cancerígenas, concretamente la telomerasa, lo que impide el crecimiento descontrolado de dichas células^{1,4}.

Vacuna de células dendríticas (DC) autólogas: en este caso se aíslan, mediante leucoféresis, DC provenientes de la sangre del paciente, se someten a un periodo de maduración, se les añade mRNA derivado de proteína de membrana asociada a hTERT-lisosómico (LAMP) y se introducen de nuevo en el organismo. El segmento hTERT, codificado dentro del preparado por el mRNA, es procesado con las DC autólogas, lo que asegura que la respuesta inmunológica sea específica para cualquier célula cancerígena que exprese el epítotope hTERT. Por otra parte, el segmento LAMP facilita el procesamiento de algunas de las proteínas de fusión a través de la vía endosomal de las DC, mejorando la posibilidad de conseguir una respuesta inmune policlonal². Además de este abordaje, existen otras líneas de investigación relacionadas con el uso de las DC con el fin que nos ocupa en las que, en lugar de pulsar las DC con mRNA, se les añade directamente la subunidad peptídica hTERT⁵. La ventaja teórica de usar el mRNA en lugar de péptidos como antígeno es que el mRNA codifica múltiples epítotoes y, por tanto, extiende el espectro de la vacunación a cánceres en los todavía no se han identificado los epítotoes concretos responsables de la respuesta inmune⁶. Los ensayos clínicos que estudian este abordaje están llevando a cabo la administración de las DC autólogas tanto a nivel intradérmico como intranodal.

Estado de desarrollo de la tecnología

Actualmente los dos abordajes descritos se encuentran en fase de investigación. Se están realizando ensayos clínicos en fase I/II y III para valorar la inmunogenicidad, seguridad y posible aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer de mal pronóstico.

Ninguna de estas terapias inmunológicas ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) o Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Difusión

No se tiene constancia de la utilización de esta técnica fuera de los centros en los que se están llevando a cabo los ensayos clínicos.

Tecnologías alternativas

Los cuatro pilares del tratamiento del cáncer son: cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapias con agentes biológicos. Hoy día la mayoría de los tratamientos oncológicos consisten en alguna combinación y secuencia de los mismos.

Cirugía: continúa siendo la opción terapéutica potencialmente curativa y, por tanto, prioritaria siempre y cuando sea factible. En ocasiones, a pesar de no ser capaz de alcanzar una curación de la neoplasia, se usa con fines paliativos con-

siguiendo aumento de la supervivencia más o menos significativo según el tipo de cáncer. La adición de otros tratamientos como la quimioterapia o la radioterapia permiten llevar a cabo tratamientos quirúrgicos menos agresivos con los mismos resultados curativos^{7,8}.

Radioterapia: en este caso se usa radiación ionizante para destruir o disminuir la extensión de las células cancerosas, intentando limitar su efecto a este tipo de células sin dañar los tejidos sanos adyacentes. Hay situaciones en las que la radioterapia puede conseguir resultados similares a la cirugía como tratamiento local de tumores en estadios iniciales (por ejemplo en cáncer de próstata). En otras ocasiones se emplea como complemento a la cirugía, con el objetivo de mejorar el resultado final y facilitar cirugías más conservadoras. Su uso en cánceres de estadio avanzado suele tener una finalidad paliativa, contribuyendo a la disminución de síntomas como el dolor, así como a la mejora de la calidad de vida de los pacientes, sin repercutir significativamente en la supervivencia^{7,8}.

Quimioterapia: su uso puede tener finalidad curativa o paliativa según el tipo de cáncer y estadio en el que se encuentre. Puede usarse sola o combinada con otras técnicas, así por ejemplo, la quimioterapia adyuvante puede proporcionar un beneficio adicional en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico resecable. En otros cánceres, como el de páncreas, el papel de la terapia sistémica (gemcitabina con o sin radioterapia) es controvertido porque muchos de los resultados de los ensayos clínicos disponibles no son concluyentes. En algunas neoplasias en estadios avanzados, como el carcinoma renal metastásico o el hepatocelular no resecable, la quimioterapia no ha demostrado efectividad en términos de supervivencia^{7,8}.

Agentes biológicos: Actualmente se está produciendo un gran desarrollo de la biología molecular del cáncer. Los factores de crecimiento -que interaccionan con la célula a través de receptores específicos- y las vías de señalización, que transmiten señales hasta el núcleo celular, donde activan o reprimen grupos de genes interviniendo en diferentes aspectos del ciclo celular (apoptosis, diferenciación...), se pueden convertir en dianas terapéuticas en el tratamiento del cáncer. Por ello, se han desarrollado una serie de compuestos con capacidad de interferir en su unión con la célula o en algún punto de la ruta de señalización. Entre estos nuevos abordajes destaca el empleo de citocinas (interferones, interleucinas), antiangiogénicos, anticuerpos monoclonales (rituximab, trastuzumab, cetuximab, etc.), bloqueantes del crecimiento tumoral mediante la inhibición de la tirosin quinasa (erlotinib, imanitib, gefitinib, sunitinib, etc.) o de los proteosomas (bortezomid), inmunomoduladores inespecíficos (bacilo de Calmette-Guerin, levamisol), terapia génica e inmunoterapia activa. Dentro de este último grupo destaca la utilización de DC unidas a antígenos distintos a la telomerasa, como el lisado tumoral. Alguno de los anteriores abordajes ya están siendo usados en la clínica diaria y otros muchos están en distintas etapas de investigación. Probablemen-

te, no haya una diana única responsable del crecimiento tumoral por lo que será necesario tratar múltiples dianas simultánea o secuencialmente para controlar el cáncer^{7,9}.

Características clínicas

Tipo de tecnología

Terapéutica.

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario.

Indicaciones

Este tipo de terapia se está investigando en cánceres en estadios avanzados o metastáticos para los que no se cuenta con un tratamiento efectivo. A continuación se describen aquellos cánceres concretos frente a los que se están estudiando cada uno de los preparados.

Vacuna peptídica GV1001

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM): el cáncer de pulmón es la causa más frecuente de neoplasia en hombres y mujeres del mundo occidental. El CPNM representa el 75-80% de las neoplasias que afectan a dicho órgano. Los pacientes con CPNM en estadio avanzado (IIIB y IV) tienen un pronóstico malo, con una supervivencia media inferior a 12 meses. Tanto la radioterapia como la quimioterapia tienen efectos paliativos adecuados pero de corta duración^{7,8}.

Cáncer de páncreas no resecable: a pesar de que no es una de las neoplasias más frecuentes (3% de todos los tipos de cáncer) sí que es relevante por su alta letalidad. La resección quirúrgica continúa siendo la única opción con intención curativa hasta ahora. Las neoplasias localmente avanzadas o metastásicas se consideran no curables y la administración de quimioterapia en estos casos es de uso paliativo. La supervivencia tras un cáncer de páncreas es escasa. En ningún país del mundo supera el 10%^{7,8}.

Carcinoma hepatocelular (CHC): es la quinta causa de cáncer en el mundo. Ocurre generalmente en individuos con cirrosis previa, relacionada con infecciones por virus de la hepatitis C ó B. Los tratamientos curativos disponibles para el CHC no previenen la recurrencia el tumor de manera efectiva porque la cirrosis de los tejidos hepáticos que se encuentra rodeando al tumor tiene un gran potencial carcinogénico. Estos pacientes presentan una limitada reserva hepática

lo que disminuye la tolerancia y altera el metabolismo de los fármacos de acción local, limitando su efectividad^{7,8}.

Vacuna de DC autólogas

Carcinoma renal metastásico (CR): el cáncer de riñón es una neoplasia relativamente rara (2% del total de cánceres). Hay una gran variabilidad en el comportamiento clínico del CR, sin embargo, más del 50% de los pacientes diagnosticados desarrollan enfermedad metastásica con mal pronóstico y un tiempo de supervivencia medio menor a un año. La enfermedad es muy resistente a las terapias convencionales como radiación o quimioterapia^{7,8}.

Cáncer de próstata metastásico: se trata de un tumor con alta incidencia, especialmente en países desarrollados, pero con una mortalidad moderada. Desde la generalización del test de diagnóstico precoz de determinación de niveles de PSA en sangre, ha aumentado la incidencia del tumor, pero también la supervivencia, ya que se diagnostican y tratan tumores muy pequeños, con un excelente pronóstico. Sin embargo, en cuanto el tumor sobrepasa la glándula prostática (estadio III o localmente avanzado) las expectativas de curación se reducen considerablemente^{7,8}.

La efectividad de las vacunas frente a la telomerasa también está siendo investigada en otro tipo de cánceres diferentes a los de órgano sólido, como el melanoma⁴ o neoplasias del sistema hematológico y linfático¹⁰. Los ensayos clínicos realizados en estas indicaciones se encuentran en fase II y III de investigación, respectivamente. Sin embargo, la presente revisión tiene como propósito el estudio de las vacunas terapéuticas en cáncer de órgano sólido, por lo que no se profundizará en valorar aquellas indicaciones que no se correspondan con dicho fin.

Número de pacientes

En el año 2002 se diagnosticaron en el mundo aproximadamente 10.900.000 nuevos casos de cáncer (5.800.000 hombres y 5.100.000 mujeres) resultando una tasa de incidencia anual de 209,6 casos en hombres y 161,5 casos en mujeres por cada 100.000 habitantes. De ellos 162.000 casos fueron en España^{8,11}.

En ese mismo año murieron en el mundo aproximadamente 6.700.000 personas por cáncer (3.796.000 hombres y 2.928.000 mujeres), siendo la tercera causa de muerte tras las enfermedades cardiovasculares y las infecciosas. La tasa de mortalidad en 2002 fue de 137,7 hombres y de 92 mujeres por cada 100.000 habitantes. De esas muertes, 94.100 se produjeron en nuestro país^{8,11}.

Cáncer de pulmón: el cáncer de pulmón es el más frecuente a nivel mundial, con aproximadamente 1.400.000 nuevos casos al año. La razón de sexo es de 2,5 hombres por cada mujer en el mundo, aumentando hasta la proporción 9:1 en

España, en parte debido a la introducción tardía del hábito tabáquico entre las mujeres. En España se diagnostican unos 20.000 casos anuales, la mayoría entre los 55 y los 75 años. El cáncer de pulmón fue la causa de aproximadamente 1.200.000 muertes en todo el mundo en el año 2002, siendo la primera causa de muerte por cáncer entre los hombres y la segunda entre las mujeres, tras el cáncer de mama. En España fallecen unas 18.000 personas al año por su causa⁹.

Cáncer de páncreas: cada año se diagnostican unos 233.000 nuevos casos en todo el mundo. En España se registran unos 4.000 casos anuales entre los 65 y los 75 años, siendo un tumor ligeramente más frecuente entre los hombres. Las tasas de mortalidad son casi idénticas a las de incidencia en todos los países, se trata pues de un tumor altamente letal. El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en países desarrollados (tras el de pulmón, próstata/mama y cáncer colorrectal)⁹.

Cáncer hepatocelular: las tasas de incidencia y mortalidad de este tipo de cáncer han aumentado considerablemente en las últimas dos décadas. En la actualidad, la tasa de incidencia es dos veces superior en hombres que en mujeres y hay una gran variabilidad entre razas, oscilando entre 13 casos por cada 100.000 habitantes/año en asiáticos y 5 casos por cada 100.000 habitantes/año entre las personas de raza blanca⁷.

Cáncer renal: la tasa de incidencia ha aumentando paulatinamente en los últimos 50 años, siendo actualmente de 14 casos por 100.000 habitantes/año y dos veces mayor en hombres que en mujeres. Las tasas de mortalidad se han mantenido estables en los últimos años siendo el promedio unos 5 casos por 100.000/año⁷.

Cáncer de próstata: el cáncer de próstata es el segundo más frecuente entre los hombres, con aproximadamente 680.000 nuevos casos al año en el mundo. En España se diagnostican unos 13.300 casos anuales, la mayoría en población de entre 60 y 80 años. El cáncer de próstata fue la causa de aproximadamente 220.000 muertes en todo el mundo en el año 2002. En España fallecen unos 5.900 hombres al año por esta causa⁸.

Justificación y Objetivos

El Observatorio de Tecnologías Emergentes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) detecta y evalúa las tecnologías nuevas y emergentes, proporcionando herramientas que anticipan el impacto de éstas y ayudan a la toma de decisiones por parte de la Administración Sanitaria y el personal sanitario.

En la actualidad, el cáncer de órgano sólido, por su magnitud, trascendencia y carga de enfermedad continúa siendo un problema prioritario de salud pública. Gracias a la aparición de efectivos métodos de cribado y a los avances en quimioterapia y radioterapia se ha conseguido disminuir la incidencia o mejorar notablemente el pronóstico de muchos tipos de cáncer. Sin embargo, sigue habiendo algunos subtipos de esta patología en los que, a pesar de estas mejoras, no se ha incrementado la supervivencia. Este hecho sugiere una gran necesidad de conseguir nuevas líneas de tratamiento.

Una de las nuevas líneas más prometedoras en las que se está trabajando en los últimos años se relaciona con la inmunoterapia activa frente a la enzima telomerasa, responsable principal del crecimiento descontrolado de las células oncológicas. La potencial ventaja de actuar contra la telomerasa radica en que su mayor presencia en las células tumorales permitiría actuar selectivamente frente a éstas^{2,3}. Entre los diferentes enfoques de inmunoterapia que se están llevando a cabo destaca la vacuna terapéutica GV1001 y aquellas sintetizadas a partir de células dendríticas autólogas. En este contexto, el posible impacto de las vacunas terapéuticas que actúan frente a la telomerasa sobre la supervivencia y pronóstico del cáncer, justifica la revisión de la evidencia científica disponible sobre la misma.

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Con este trabajo se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la inmunoterapia activa que actúa frente a la telomerasa efectiva, en términos de supervivencia e inmunogenicidad, y segura en pacientes con cáncer de órgano sólido?

Para ello, se formuló como objetivo específico de la presente investigación valorar la inmunogenicidad, potencial aumento de supervivencia y seguridad de las vacunas terapéuticas que actúan frente a la telomerasa.

Metodología

Busqueda

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos con relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos publicados hasta septiembre del año 2009. Las bases de datos usadas fueron: MedLine, EMBASE, Current Contents, Web of Science y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se buscó en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la *Food and Drug Administration* (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), *National Institute for Health Research* (NHS) la *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinical-trial.gov/>).

Asimismo, se realizó una revisión manual en los sitios Web de agencias no incluidas en INHATA y de instituciones nacionales e internacionales como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), Ministerio de Sanidad y Política Social, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Adicionalmente se consultó el sitio Web de la compañía farmacéutica implicada en el desarrollo y producción de la vacuna GV1001, *Genvax* (filial del laboratorio danés *Pharmexa*). Por último se realizó una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadadⁱ y las recomendaciones de la *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) para ensayos clínicos adaptadas por CASP España (CASPe)ⁱⁱ.

i Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised clinical trials: is blinding necessary?. *Control Clin Trials*.1996;17:1-12

ii Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General, 2005. [consultado 6/11/2009]. URL: <http://www.redcaspe.org/que-hacemos/herramientas/>

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: personas con neoplasia de órgano sólido en estadios localmente avanzado o metastásico.
- Intervención: administración de vacuna terapéutica que actúe frente a la telomerasa, ya sea vacuna peptídica GV1001 o vacuna sintetizada a partir de DC autólogas.
- Resultados: efectividad en términos de supervivencia e inmunogenicidad, y seguridad.
- Diseño: ensayos clínicos fase II y III.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, artículos de opinión.
- Abstracts a congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Tras realizar una búsqueda sistemática en las bases bibliográficas consultadas se recuperaron 138 artículos, de los que 70 se eliminaron por estar duplicados. Tras la lectura de título y resumen se descartaron 58 artículos por no ajustarse a los criterios de inclusión del estudio. Se leyeron a texto completo 10 documentos de los que se eligieron finalmente 5 de ellos para el análisis (Anexo 2). Además se utilizaron algunos documentos procedentes de páginas web de instituciones de referencia para la introducción y discusión.

Descripción y calidad de los artículos

Los estudios que se incluyeron para el análisis fueron un informe de síntesis¹² y 4 ensayos clínicos^{5,6,13,14}.

Informe de síntesis

El *National Horizon Scanning Centre* (NHSC), que forma parte del *National Institute for Health Research* (NIHR), publicó en 2008 un informe de síntesis sobre el uso de GV1001 en cáncer pancreático avanzado y/o metastásico.

En dicho informe los autores realizaron una descripción de dos ensayos clínicos en fase III (Primovac y Telovac). Ninguno de estos estudios fue analizado en la presente investigación ya que no han sido publicados¹².

Uno de los ensayos clínicos aleatorizados^a que se describió (n=360) se detuvo antes de tiempo al no encontrarse una mayor supervivencia, tras 3 meses de seguimiento, en el grupo al que se le administró GV1001 (a dosis 0,56 mg los días 1, 3, 5, 8, 15 y 22) más tratamiento de referencia (gemcitabina), frente al grupo que sólo recibió el fármaco de referencia. Solamente se encontraron referencias a sus resultados en el mencionado informe de síntesis del NHSC¹² y en un artículo publicado sobre las conclusiones de la 45 Reunión Anual de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) celebrada en Orlando en junio de 2009¹⁵.

Con respecto al segundo ensayo clínico detallado^b, aún se encontraba reclutando pacientes en el momento de la publicación del informe, estando prevista su finalización en el año 2013¹².

a ClinicalTrials. GV1001 and gemcitabine in sequential combination to gemcitabine monotherapy in pancreatic cancer.

b ClinicalTrials. Gemcitabine and capecitabine with or without vaccine therapy in treating patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer.

Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425360?term=Primovac&rank=4>

Artículos originales

Todos los artículos originales que se seleccionaron fueron ensayos clínicos que se encontraban en fase I/II. En dos de ellos^{5,6} se llevó a cabo inmunoterapia activa a partir de DC autólogas pulsadas con diferentes compuestos relacionados con la telomerasa, mientras que los otros dos se trataban de estudios de escala de dosis y el fármaco que se usó fue el complejo GV1001^{13,14}.

Todos los estudios^{5,13,14} menos uno que se realizó en EEUU⁶, se llevaron a cabo en países escandinavos (Noruega y Dinamarca). Los dos ensayos que estudiaron el fármaco GV1001 se hicieron en la misma institución (*Norwegian Radium Hospital*) y fueron patrocinados por la misma industria farmacéutica (*Genmva*, filial del laboratorio *Pharmexa*).

Los criterios que se tuvieron en cuenta para estudiar la inmunogenicidad, la respuesta tumoral y la seguridad fueron diferentes en los ensayos, a excepción de los dos estudios^{13,14} que evaluaron el complejo GV1001, que usaron los mismos criterios para valorar la respuesta inmune (Tabla 1).

El periodo de seguimiento no se explicitó en los ensayos. Se entendió como días de supervivencia los transcurridos desde la primera vacunación hasta el fallecimiento o hasta el último seguimiento.

Tabla 1. Medidas de resultado utilizadas en los estudios			
Autor/ Año	Inmunogenicidad		Seguridad (criterios)
	Evaluación	Rango positividad	
Bernhardt 2006 ¹³	Recuento de LT	Índice de estimulación* ≥ 2 (basal, semanas 6,10)	OMS
	DTHtest	Induración/eritema ≥ 5 mm a las 48 horas (basal, todas las semanas desde la 2ª)	
Brunsvig 2006 ¹⁴	Recuento de LT	Índice de estimulación* ≥ 2 (basal, semanas 6,10)	National Cancer Institute of Canada
	DTHtest	Induración/eritema ≥ 5 mm a las 48 horas (basal, todas las semanas desde la 2ª)	
Bersten 2008 ⁵	Recuento de LT IFN- γ y ELISPOT	Media $>25/105$ células** (basal y semanas 3,7,15)	National Cancer Institute
	DTHtest	Induración > 2 mm a las 48 horas (basal y semanas 3,7,15)	
Su Z 2004 ⁶	Recuento de LT IFN- γ y ELISPOT	Cualquier incremento respecto al basal (basal y 2 semanas tras la 3ª inyección)	Sin datos
	DTHtest	Induración/eritema ≥ 4 mm a las 48 horas	

DTH test: test de hipersensibilidad retardada; LT: linfocito T; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PSAdt: tiempo de duplicación del antígeno prostático; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; RM: resonancia magnética; RX: radiografía; TC: tomografía computerizada

*contaje por minuto (cpm) con GV1001 dividido entre cpm sin GV1001. La proliferación se midió tras incubación y captación de H-Thymidine

**medición de linfocitos T mediante recuento de conglomerados celulares usando el ImmunoSpot Series 2.0 Analyser.

• basado en la escala de criterios del Clinical Trial Group Common Toxicity

Descripción de la población

En cada uno de los estudios evaluados se incluyeron pacientes con cánceres de órgano sólido en diferente localización: adenocarcinoma pancreático no reseccable¹³, pulmonar no microcítico¹⁴, renal metastático⁵ y adenocarcinoma prostático metastático⁶. El número de pacientes incluido osciló entre 20 y 48 con edades comprendidas entre los 36 y 79 años, utilizándose rangos similares en los cuatro estudios. En todos los trabajos, salvo, evidentemente, el que utilizó pacientes con cáncer prostático, se incluyeron pacientes de ambos sexos, siendo la proporción de hombres mayor en todos los trabajos, oscilando entre 53,8%¹³ y 74,1%⁵.

La situación basal de los pacientes antes de ser incluidos en el estudio fue similar en todas las publicaciones. Para poder formar parte de los ensayos clínicos todos debían tener las funciones orgánicas básicas conservadas y tener una puntuación en la escala de Karnofsky^c mayor del 70% o su equivalente en la escala Eastern Cooperative Oncologic Group de EEUU validada por la OMS (ECOG-WHO^d)^{5,6,13,14}.

Los criterios de exclusión, explicitados en todos los ensayos salvo en uno¹³, fueron estrictos: haberse sometido a tratamiento inmunosupresor o crónico con AINES^{5,6,13}, coexistencia de otra neoplasia^{5,6}, enfermedad autoinmune^{5,6}, cirugía importante en las cuatro semanas previas⁵, embarazo^{5,14}, presencia de metástasis cerebrales^{5,6,14}. Este último criterio fue incluido en uno de los estudios tras una enmienda del protocolo inicial¹⁴. Los tiempos libres de tratamiento inmunosupresor (cuatro semanas) o de neoplasia (cinco años) sólo fueron nombrados en dos estudios^{5,14}.

Descripción de la intervención

GV1001

En los dos ensayos clínicos en los que se estudió el fármaco GV1001 en el cáncer de páncreas¹³ y de pulmón¹⁴, se dividieron a los pacientes en tres y dos grupos respectivamente, según la cantidad de dosis del fármaco que iban a recibir. El protocolo a seguir en ambos estudios consistió en administrar ocho inyecciones intradérmicas de diferentes dosis de GV1001, así: 60 nmol, 300 nmol y 1 μ mol en el ensayo de tres grupos¹³ ó 60 nmol y 300 nmol en el de dos grupos¹⁴. En ambos estudios, la intervención iba precedida de la administración de 30 μ g de factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF). En el estudio de cáncer de pulmón¹⁴, además, la vacunación con GV1001 se acompañó de 60 nmol

-
- c Escala que mide la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. La puntuación oscila entre 0 (muerte) y 100 (actividad normal sin signos de enfermedad). La puntuación 70 indica que el paciente es capaz de cuidar de sí mismo, aunque no es capaz de llevar una vida laboral activa.
- d Escala que mide la calidad de vida de los pacientes oncológicos. La puntuación oscila entre 0 (actividad normal sin signos de enfermedad) y 5 (muerte). El grado 1-2 es el equivalente a 70 puntos en la escala Karnofsky.

de HR2822 (otro péptido con epítopes capaces de generar respuesta inmune) ya que la respuesta a este otro péptido también fue objeto de estudio.

Células dendríticas autólogas

En el ensayo de cáncer renal⁵ se dividió a los participantes en dos grupos, atendiendo a su tipo de HLA: A2+ ó A2-. Al primer grupo se le administró DC autólogas pulsadas con péptidos sobreexpresados en el cáncer (hTERT o survivin). Al segundo grupo se le trató con DC autólogas pulsadas con lisado tumoral. El protocolo para ambos grupos consistió en 10 inyecciones (intranodales o intradérmicas) que se acompañaron con una dosis baja de IL-2.

En el ensayo de cáncer prostático⁶ hubo dos grupos de pacientes en función del número de inyecciones administradas (3 ó 6 inyecciones intradérmicas). A su vez, cada uno de los grupos se subdividió en dos, administrándose bien DC pulsadas con LAMP-hTERT-mRNA o DC pulsadas con hTERT-mRNA.

Evaluación de la calidad de los estudios

Los ensayos clínicos evaluados fueron de pobre calidad, obteniendo todos ellos puntuaciones en la escala de Jadad menores a 2 (Tabla 3).

A pesar de la baja calidad, los grupos de los diferentes ensayos fueron tratados de igual modo, llevándose a cabo revisiones exhaustivas a todos los pacientes. Además, los autores ofrecieron información detallada de las medidas de resultado, a pesar de ser, en su mayoría diferentes en cada uno de los estudios.

No obstante, la extracción de conclusiones sobre la dirección del efecto estudiado y la verdadera magnitud de los resultados obtenidos en cada ocasión no pudo realizarse, ya que apenas se mostraron valores de significación estadística en las comparaciones de proporciones o medias en ninguno de los ensayos. En ocasiones ni siquiera se mostraban los datos de algunos de los resultados sobre los que se discutía^{5,14}.

Además hay que destacar que en ninguno de los ensayos se realizaron comparaciones del fármaco en investigación con el tratamiento estándar de cada una de las neoplasias, por lo que tampoco se pudieron sacar conclusiones sobre la relevancia de las respuesta tumoral o los diferentes tiempos de supervivencia, pudiéndose deber éstos a la propia variabilidad de la historia natural de la enfermedad.

Las principales limitaciones metodológicas fueron:

Relacionado con la validez interna

- Tan solo uno de los estudios fue aleatorizado⁶ y en éste no se describió el método de asignación de pacientes a los diferentes grupos.
- Sólo dos de los estudios^{5,13} mostraron similitud entre grupos en algunas de sus características, como la proporción de hombres y mujeres, el nú-

mero de participantes en cada grupo o la edad. No obstante, los autores no realizaron el análisis estadístico correspondiente para determinar estas similitudes, lo que unido a la falta de aleatorización en la mayoría de los estudios hizo no posible descartar la existencia de sesgo de selección.

- En ninguno de los estudios se hizo referencia a si existió algún tipo de enmascaramiento.
- Los ensayos que estudiaron el péptido GV1001 tuvieron pérdidas que oscilaron entre el 46%¹⁴ y el 39%¹³. En el primero de ellos, la mayoría ocurrieron en el grupo que recibió la dosis de 1 μ mol del fármaco (debido principalmente al desarrollo de metástasis cerebrales en estos pacientes antes de terminar el protocolo) por lo que no pudo evaluarse correctamente el impacto de la intervención en este grupo. En el estudio sobre cáncer renal⁵ (a pesar de tener únicamente tres pérdidas) y cáncer prostático⁶ (sin pérdidas) no se explicó por qué no se tuvieron en cuenta a todos los pacientes en los resultados de algunos de los objetivos como la inmunogenicidad o respuesta tumoral.
- En aquellos trabajos en los que se estudió el tiempo de supervivencia, siempre se mostraron los resultados por intención de tratar. Esto no fue así, sin embargo, en los resultados sobre respuesta tumoral, que se analizaron por protocolo en los tres ensayos en los que se estudió^{5,6,13}. En el estudio sobre cáncer prostático⁶, la medición de PSA_{dt} o PCR del PSA para determinar la respuesta tumoral no se midió en todos los pacientes, sin precisar razones.
- Los resultados sobre inmunogenicidad fueron analizados por protocolo en los tres ensayos clínicos que presentaron pérdidas^{5,13,14}. Los dos estudios sobre GV1001^{13,14} asumieron como límite para su evaluación a aquellos pacientes que habían recibido al menos 6 inyecciones (de las 8 que tenía el protocolo), mientras que el estudio sobre cáncer renal⁵ tan sólo mostró los resultados de respuesta linfocitaria de 6 de los 20 participantes.
- La seguridad se evaluó por intención de tratar en todos los estudios. En general en todos los ensayos se tuvo en cuenta para el análisis a todos aquellos pacientes que habían recibido al menos la primera inyección del protocolo de intervención, sin embargo no se hizo ningún tipo referencia o análisis sobre si el mayor o menor número de inyecciones recibidas en total influyó en la aparición de efectos adversos. Ahora bien, tan sólo en los trabajos que estudiaron el péptido GV1001 se mostraron los diferentes efectos adversos estratificados por grupos de dosis investigados^{13,14}, mientras que en el resto, este resultado se presentó de manera global.

Respecto a la validez externa

- Al tratarse de estudios en fase I/II el número de pacientes que se incluyó en los estudios fue muy bajo. Al dividirlos en ocasiones hasta en 4 subgrupos⁶ la representatividad de la muestra fue limitada.
- Los criterios de inclusión y exclusión fueron estrictos y similares en los diferentes estudios, aunque en uno de ellos no se explicitaron¹⁴. El hecho de que se exigiera que los pacientes tuvieran las funciones orgánicas conservadas hace pensar que quizá los resultados de los estudios no se puedan aplicar a cualquier población con cáncer, ya que en muchas ocasiones los pacientes con dicha enfermedad no ofrecen estas características.
- Las intervenciones y pruebas que se utilizaron para medir la respuesta tumoral, definir las reacciones adversas y los rangos de respuesta inmune no fueron, en general, homogéneas en los estudios.

Tabla 2. Descripción de los estudios					
Autor y año	N	Tipo de cáncer y estadio	Criterios de exclusión	Intervención y características de los grupos de investigación	Protocolo
GV1001					
Bernhart 2006 ¹³	48	Páncreas Adenocarcinoma no resecable	No se explicitan	<p>Grupo 1: 60 nmol en 0,1 ml de salino n =11; H =63,6% Edad: Mediana=60 (rango=37-69)</p> <p>Grupo 2: 300 nmol en 0,125 ml de salino n =17; H =47,1% Edad: Mediana=64 (rango=55-73)</p> <p>Grupo 3: 1 µmol en 0,2 ml de salino n =20; H =50% Edad: Mediana=58 (rango=42-75)</p>	<p>8 inyecciones ID distribuidas: 3 inyecciones la primera semana (Lu, Ma, Vi) 1 inyección semanal en semanas 2,3,4,6,10</p> <p>30 µg GM-CSF en 0,1ml de salino 5 minutos previos a cada inyección</p>
Brunsvig 2006 ¹⁴	26	Pulmón No microcítico IIB-IV	Tto inmunosupresor 4 semanas previas Tto AINE, antihistamínicos Metástasis cerebrales Embarazo, lactancia ICC severa* Enfermedad coronaria Participación otro ensayo Criterio investigador	<p>Grupo 1: 60 nmol en 0,1 ml de salino n =12; H =58,3% Edad: Mediana=60 (rango=39-76)</p> <p>Grupo 2: 300 nmol en 0,125 ml de salino n =14; H =50% Edad: Mediana=57 (rango=44-72)</p>	<p>8 inyecciones ID distribuidas: 3 inyecciones la primera semana (Lu, Ma, Vi) 1 inyección semanal en semanas 2,3,4,6,10</p> <p>30 µg GM-CSF en 0,1ml de salino 5 minutos previos a cada inyección</p> <p>60 nmol HR2822 junto a cada una de las intervenciones</p>

Tabla 2 . Descripción de los estudios (Continuación)					
Autor y año	N	Tipo de cáncer y estadio	Criterios de exclusión	Intervención y características de los grupos de investigación	Protocolo
Células dendríticas autólogas					
Bersten 2008 ⁸	30	Riñón Metastásico	-Tto inmunosupresor -Otra neoplasia 5 años previos -Metástasis cerebrales -Embarazo -Enfermedad autoinmune -Cirugía importante -4 semanas previas	Grupo 1 HLA-A2+;DC-péptidos (hTERT,survivin) n =13; H =69,2% Edad: Mediana=57,5 (rango=49-65) Tipo inyección: IN=9; ID=4 Grupo 2 HLA-A2-; DC-lisado tumoral n =14; H =92,3% Edad: Mediana=60 (rango=38-79) Tipo inyección: IN=9; ID=5	10 inyecciones (IN ó ID) distribuidas : 4 semanales 6 quincenales 2 mIU IL-2 Subcutánea desde 2º dosis
Su 2005 ⁵	20	Próstata Adenocarcinoma metastásico	-Tto inmunosupresor -Tto AINE -Metástasis cerebrales -Enfermedad autoinmune -Comorbilidad grave. -Otra neoplasia**	Grupo 1 : 3 dosis Subgrupo a : LAMP-hTERT-mRNA-DC n =6 Edad: Mediana:=63,5 (rango=59-70) Subgrupo b : hTERT-mRNA-DC n =6 Edad: Mediana:=58,5 (rango=47-75) Grupo 2 : 6 dosis Subgrupo c : LAMP-hTERT-mRNA-DC n =3 Edad: Mediana:=63 (rango=62-71) Subgrupo d : hTERT-mRNA-DC n =5 Edad: Mediana:=67 (rango=67-72)	Grupo 1: 3 inyecciones durante una semana (ID) . Grupo 2: 6 inyecciones durante una semana (ID) .
AINE: Anti-inflamatorios no esteroideos; GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos H: hombre; IC: insuficiencia cardíaca;ID: intradérmica; IN: intranodal; mIU: mili unidades internacionales; Tto: tratamiento					
* Grado III/IV según la clasificación New York Heart Association					
**excepto cáncer de piel no melanoma o cáncer de vejiga controlado					
·1 inyección equvala a 107 células dendríticas					

Tabla 3. Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos

Autor /Año	Sesgo de selección			Sesgo de realización y detección			Sesgo de desgaste		Jadad
	Asignación Aleatoria	Ocultación Secuencia	Grupos Homogéneos	Tratamiento igual entre grupos	Cegado	Pérdida	Causas de las pérdidas		
Bernhart 2006 ¹³	No	No	No	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Incierto	Sí	No datos	0	
Brunsvig 2006 ¹⁴	No	No	Sexo Edad Nº pacientes	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Incierto	Sí	-metástasis cerebrales -infección	1	
Bersten 2008 ⁵	No	No	Sexo Edad Nº pacientes	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Incierto	Sí	-muerte antes de comenzar el tto -retrada de consentimiento	1	
Su 2004 ⁶	Sí pero no describe	No	No	Examen físico y pruebas diagnósticas homogéneas	Incierto	No	No procede	1	

Principales resultados

Tiempo de supervivencia

Tres^{5,13,14} fueron los ensayos clínicos en los que se midió el tiempo de supervivencia de los pacientes incluidos. En general, salvo las pérdidas, los pacientes fueron seguidos hasta su fallecimiento.

En el estudio sobre pacientes con cáncer de pulmón no microcítico¹⁴ se realizó un análisis comparativo de la media de supervivencia por grupos. Así, el grupo al que se administró 300 nmol de GV1001 fue el que más tiempo de supervivencia tuvo (8,6 meses de media), comparado con el de 1 μ mol (5,1 meses; $p=0,006$) y 60 nmol (4 meses; $p=0,05$). También se comparó la diferencia de tiempo de supervivencia entre los pacientes que respondieron a la vacuna (7,2 meses de media), frente a los que no lo hicieron (2,9 meses) siendo esta diferencia significativa ($p=0,0001$).

En los otros dos estudios, los autores se limitaron a describir la mediana de la supervivencia por grupos (13 meses en dosis baja de GV1001 frente a 5,25 en dosis alta en pacientes con cáncer de páncreas)¹³, o bien la mediana de la supervivencia global y de la supervivencia sin progresión de la enfermedad en el estudio sobre pacientes con cáncer de próstata tratados con CD autólogas⁵ (16,6 meses y 2,7 meses respectivamente). No se presentaron análisis de significación estadística de los resultados.

Inmunogenicidad

En todos los estudios se midieron los resultados de inmunogenicidad a través de la aparición de linfocitos T (LT) específicos en sangre tras la vacunación y del test de hipersensibilidad retardada (DTHtest). Se consideró como respondedores a los pacientes con al menos una de las dos pruebas positivas (Tabla 1).

GV1001

El 68,4% de los pacientes evaluables (al menos 6 inyecciones recibidas) del estudio sobre cáncer de páncreas¹³ y el 46% del estudio sobre cáncer pulmonar¹⁴ respondieron de algún modo a GV1001. En ambos estudios existió respuesta al tratamiento en todos los grupos independientemente de la dosis recibida. En el primero de los ensayos, la respuesta ocurrió más rápidamente y con más fuerza en el grupo que recibió 300 nmol (aunque no se aportaron datos de significación estadística). Sólo un 8% respondió al péptido HR2822 en el segundo estudio.

Células dendríticas autólogas

En el estudio de cáncer renal⁵, en relación al recuento de LT, sólo se ofrecieron datos sobre 6 de los 13 pacientes de uno de los grupos a estudio (10 inyecciones de DC pulsadas con péptidos), no estableciendo comparación alguna con el grupo al que se administró la vacuna de lisado tumoral. Según los autores, el recuento linfocitario fue mayor cuando se utilizó el péptido hTERT (comparado con el péptido survivin), aunque no se mostraron los datos. El DTHtest se midió en 19 pacientes en ambos grupos. Doce de ellos no presentaron ningún tipo de reacción al mismo aunque no se precisó a qué grupo pertenecían aquellos pacientes que sí tuvieron reacción al test. En cualquier caso, no hubo relación significativa entre la respuesta clínica y la reactividad al DTHtest.

En el estudio de cáncer prostático⁶ la mayoría de los pacientes que recibieron tres dosis presentaron incremento de linfocitos CD4 y CD8 específicos tras la última inyección (75% y 91,6% respectivamente). El incremento de linfocitos CD4 fue significativamente mayor ($p=0,004$) en aquellos pacientes a los que se les administró DC pulsadas con LAMP-hTERT-mRNA frente al grupo en el que no se empleó el LAMP en la pulsación celular. Esta diferencia también fue mayor, aunque no estadísticamente significativa ($p=0,873$) en el incremento de CD8. La tendencia a una mayor respuesta cuando la DC fue pulsada con el complejo LAMP también se hizo patente al analizar la reacción del DTHtest. Por otro lado, cuando se administraron 6 dosis también se produjo aumento de LT.

Respuesta tumoral

Se estudió en tres ensayos clínicos^{5,6,14}.

GV1001

En el estudio de cáncer de pulmón¹⁴ se realizó una descripción por grupos de dosis recibida (60 nmol y 300 nmol) de los pacientes que se mantuvieron en enfermedad estable (EE) o progresiva (EP) a las 12 semanas de iniciar el tratamiento (según los criterios de la OMS¹⁶). Se pudo observar que de los 25 pacientes que se evaluaron, tan sólo el 28% se encontraron en EE. De ellos, la mayoría (5 de 7) habían recibido dosis baja. No se presentaron datos de significación estadística.

Células dendríticas autólogas

En el estudio de cáncer renal⁵ la proporción de pacientes con EE (según los criterios RECIST¹⁷) fue mayor en aquellos pacientes a los que se les había administrado DC pulsadas con lisado tumoral (8/14) que en los que se les administró DC pulsada con péptidos (5/13). Tampoco se mostraron datos de significación estadística.

Finalmente, en el ensayo sobre cáncer prostático⁶ se midió la respuesta tumoral de 12 pacientes a través del marcador PSA_{dt} (tiempo de duplicación del PSA). En el grupo que recibió seis dosis, la mediana del PSA_{dt} pre-intervención fue de 2,9 meses, mientras que tras el tratamiento, la progresión de la enfermedad fue más lenta, tardando los valores de PSA más de 100 meses en duplicarse ($p=0,04$). Esta diferencia no fue significativa en el grupo de tres dosis.

En este último estudio también se evaluó la cinética de las células tumorales circulantes como marcador de la respuesta tumoral. Se realizó la técnica PCR para determinar los valores de PSA en 18 de los 20 pacientes participantes en el estudio. Diez de ellos tuvieron valores medibles antes del tratamiento. Dichos niveles se redujeron transitoriamente tras el tratamiento en 9 de ellos.

Riesgos y Seguridad

Ninguno de los pacientes de los cuatro ensayos clínicos evaluados presentó signos de toxicidad ni efectos adversos severos.

GV1001

De los 74 pacientes que fueron tratados con el complejo peptídico GV1001^{13,14} en los dos ensayos evaluados sobre este fármaco, un 32,4% (24 pacientes) padecieron algún tipo de efecto adverso. La mayoría se produjeron en los grupos que recibieron la dosis de 300 nmol (dosis media y alta según el estudio). Los efectos adversos más frecuentes fueron de carácter leve (nauseas, síntomas pseudogripales, dolor del lugar de la inyección). No obstante, el 100% de los pacientes en el estudio de Bernharft *et al.*¹³ presentaron induración y eritema local del lugar de la inyección.

Células dendríticas autólogas

En los dos ensayos de pacientes tratados con células dendríticas, la mayoría de los efectos adversos fueron leves y destacaron por su frecuencia los cuadros pseudogripales (hasta un 63% de los pacientes en uno de los estudios⁵), astenia y presencia de reacción local a la inyección (hasta el 90% en el estudio de Su *et al.*⁶ En el ensayo de Berntsen *et al.*⁵ la mayoría de los efectos secundarios se relacionaron con la administración de IL-2, cuya dosis tuvo que ser reducida un 50% tras presentar importantes reacciones locales en tres pacientes. Uno de los participantes de uno de los estudios⁶ presentó anemia grado III y trombocitopenia a lo largo del ensayo, aunque los autores no lo consideraron relacionado con la intervención. Ninguno de los estudios presentaron sus datos de seguridad desagregados por grupos de intervención, por lo que no se pudieron sacar conclusiones acerca de en qué grupos fueron más frecuentes los efectos adversos.

Tabla 4. Principales resultados de los estudios

Autor y Año	Grupos (pacientes evaluables)	Tiempo de supervivencia (meses)				Inmunogenicidad			Respuesta tumoral	
		Mediana	Rango	Media	P	DTH positiva	Respuesta linfocitaria positiva	Respondedores	EP	EE
GV1001										
Bernhardt 2006 ¹³	Grupo 1 (n=8): 60 nmol	3,1	0,1- 9,7	4,0	0,006	3/8	0/8	3/8		
	Grupo 2 (n=16): 300 nmol	7,6	0,8- 19,2	8,6	-	4/16	9/16	12/16*	No se estudia	
	Grupo 3 (n=14): 1 µmol	4,0	0,3-12,2	5,1	0,05	3/14	11/14	11/14		
Brunsvig 2006 ¹⁴	Grupo 1 (n=12): 60 nmol	13,0	2,5-46,0	16,4	ND	7/12	5/12	7/12		
	Grupo 2(n=14): 300 nmol	5,2	1,5-32,0	11,1		3/14	2/14	4/14	11	2
Células dendríticas autólogas										
Bersten 2008 ⁶	Grupo 1 Intranodal DC-péptidos(hTERT,survivin)	17,5	2,0-31,0	16,0	ND	7/19	6/6	ND	7/9	2/9
		23,0	2,5-31,6	22,2					1/4	3/4
	Grupo 2 HLA-A2-DC-lisado tumoral	10,5	3,0-18,0	11,1			ND	5/9	4/9	
		21,0	6,5-35,0	19,0			ND	1/5	4/5	
Su 2005 ⁵	Grupo 1 3 dosis	No se estudia				ND	‡CD4=9	CD8=1	PSAdt-pre=4,6 meses PSAdt-pos=3,8 meses n=7	p=0,61
	Grupo 2 6 dosis					ND	Incremento de CD4 y CD8		PSAdt-pre=2,9 meses PSAdt-pos=100 meses n=5	p=0,04

DTH: Test de hipersensibilidad retardada; EP: enfermedad progresiva; EE: enfermedad estable; NS: No significativo; PSAdt: tiempo de duplicación del antígeno prostático; ND: No datos

Grupo de referencia, † mayor número de respondedores (p=0,004) en el grupo de células dendríticas pulsadas con LAMP; * no diferencias significativas de los grupos 1 y 3 con respecto al grupo 2.

Nota: Los tiempos de supervivencia se han calculado manualmente a partir de los datos ofrecidos por los autores

Estudios en marcha

Se han identificado dos ensayos clínicos que están actualmente en marcha.

Estudio Telovac¹⁸: Ensayo clínico aleatorizado en fase III que se está llevando a cabo en Reino Unido (Universidad de Liverpool con el apoyo de *Cancer Research UK*). Se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes (n=1100).

El objetivo del ensayo es determinar la eficacia de GV1001 administrado conjuntamente o secuencialmente con clorhidrato de gemcitabina y capecitabina, en términos de supervivencia, en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico.

Estudio Heptovax¹⁹: Ensayo clínico no aleatorizado en fase II patrocinado por el laboratorio Pharmexa que se ha llevado a cabo en España, Francia y Alemania. Este estudio ya ha sido completado, aunque los resultados aún no se encuentran disponibles.

El objetivo del ensayo fue determinar la seguridad y la eficacia de GV1001 en pacientes (n=41) con cáncer hepatocelular avanzado.

Aspectos económicos

Coste por unidad y precio

No se ha localizado información sobre costes y precios.

Estudios de evaluación económica

No se ha localizado ningún estudio económico

Discusión

El cáncer es uno de los grandes retos de la medicina actual. La compleja historia natural de algunas neoplasias provoca que los primeros síntomas de la enfermedad aparezcan cuando ésta se encuentra ya en un estadio demasiado avanzado como para poder realizar una terapia curativa con el arsenal terapéutico disponible en la actualidad. Por ello, urge encontrar nuevas líneas de tratamiento que, en los últimos años, se están basando, sobre todo, en investigaciones que se apoyan en los avances sobre biología molecular del cáncer. Encontrar un antígeno que provoque en el organismo una respuesta inmune específica frente a las células tumorales (respetando el resto de tejidos) y que ésta se traduzca en una remisión tumoral y aumento de supervivencia de los pacientes es uno de los objetivos fundamentales que persiguen las líneas de investigación abiertas sobre inmunoterapia activa frente al cáncer.

El presente informe se centró en revisar la evidencia médica existente sobre uno de los abordajes que se está llevando a cabo en dichas líneas de trabajo: la vacunación terapéutica que utiliza como antígeno a la subunidad hTERT de la enzima telomerasa, sobreexpresada en las células neoplásicas.

Tras una revisión sistemática se seleccionaron cuatro ensayos clínicos: dos de ellos evaluaron al péptido GV1001 y otros dos estudiaron células dendríticas autólogas pulsadas con compuestos relacionados con la telomerasa. Todos los estudios se realizaron con pacientes diagnosticados de diferentes tipos de neoplasias de mal pronóstico (páncreas, pulmonar no microcítico, renal y prostático metastásico). Todos los ensayos se encontraban en fase I/II, por lo que el número de pacientes incluidos fue muy bajo y las intervenciones se centraron en comparar diferentes dosis de fármacos y diferentes formas de pulsar preparados dendríticos.

A pesar de que los resultados no fueron, en principio, prometedores, fue difícil extraer conclusiones sólidas, motivado por deficiente calidad metodológica de los trabajos. En general, fueron estudios no aleatorizados, sin cegamiento y con gran número de pérdidas (muchas de ellas sin justificar), exponiéndose la mayoría de los resultados mediante análisis según protocolo.

Los resultados de inmunogenicidad fueron aceptables en la mayoría de los estudios, aunque estos no siempre se venían acompañados de una buena respuesta tumoral. Así, más del 50% de los pacientes que se trataron con GV1001 demostraron respuesta inmune al péptido. Además, ésta se tradujo en un aumento en el tiempo de vida de los pacientes con cáncer de páncreas frente a los que no presentaron inmunogenicidad, que pudo ser a priori un hallazgo prometedor, si tenemos en cuenta la alta letalidad de este cáncer, la corta esperanza de vida de los pacientes que lo sufren y las limitadas terapias de tratamiento frente al mismo hoy día. En relación a los estudios de células dendríticas, también se produjo una considerable respuesta inmune en los pacientes con cáncer prostático, que vino

acompañada de disminución del PSA circulante. Sin embargo, en el estudio de cáncer renal los resultados sobre inmunogenicidad fueron muy pobres, y además no se constató la relación con la respuesta del tumor.

Hay que tomar con cautela los resultados sobre la supervivencia ya que, al tratarse de poblaciones pequeñas con cáncer de progresión muy variable, los diferentes tiempos de supervivencia por grupos pueden deberse a la propia historia de la enfermedad, sin haberse visto influidos realmente por la administración del fármaco en estudio. Además, hay que resaltar que ninguna de las intervenciones efectuadas en los ensayos comparó los fármacos de estudio con el tratamiento estándar o con placebo, por lo que no se pudo discriminar si el fármaco en sí produce un aumento de supervivencia con respecto a las terapias actualmente disponibles. El único estudio conocido, desarrollado por los laboratorios Pharmexa, que realizó dicha comparación (tratamiento con gemcitabina) decidió suspender el ensayo aleatorio en fase III que se estaba realizando en pacientes con cáncer de páncreas, por no encontrar diferencias significativas en la supervivencia de los grupos. Además, según una nota de prensa del Laboratorio Pharmexa, los resultados preliminares de respuesta tumoral de un ensayo en fase II todavía no completado en pacientes con hepatocarcinoma tampoco ha sido significativa²⁰.

Por otro lado, la seguridad de la intervención parece no poder ponerse en duda a la luz de los resultados, ya que ninguno de los pacientes de los ensayos clínicos evaluados padeció ningún efecto adverso moderado o grave y la intervención no se tuvo que interrumpir en ningún caso.

Aunque es arriesgado extraer conclusiones contundentes de los ensayos evaluados y a la espera de los resultados de un ensayo clínico en fase III aún sin completar, los resultados poco alentadores de los ensayos clínicos todavía sin publicar ofrecen dudas sobre si el fármaco GV1001 realmente contribuirá a conseguir una mejora en la supervivencia en los pacientes que padecen neoplasias sin tratamiento efectivo. En relación a la combinación de células dendríticas con diferentes compuestos, parece que el acompañar la pulsación de dichas células con hTERT-mRNA, podría proporcionar aumentos en inmunogenicidad y respuesta tumoral en pacientes con cáncer de próstata, aunque hacen falta estudios con mayor número de pacientes para poder verificar si procede seguir avanzando en esta línea de investigación o por el contrario centrar los esfuerzos en desarrollar otros abordajes.

Referencias

1. Nava-Parada P, Emens LA. GV-1001, an injectable telomerase peptide vaccine for the treatment of solid cancers. *Curr Opin Mol Ther.* 2007;9(5):490-497.
2. Shay JW, Keith WN. Targeting telomerase for cancer therapeutics. *Br J Cancer.* 2008;98(4):677-683.
3. Harley CB. Telomerase and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(3):167-179.
4. Kyte JA. Cancer vaccination with telomerase peptide GV1001. *Expert Opin Invest Drugs.* 2009;18(5):687-694.
5. Berntsen R, Trepiaas L, Wenandy P, Geertsen F, Straten PT, Andersen MH, et al. Therapeutic dendritic cell vaccination of patients with metastatic renal cell carcinoma - A clinical, phase 1/2 trial. *J Immunother.* 2008;31(8):771-780.
6. Su Z, Dannull J, Yang BK, Dahm P, Coleman D, Yancey D, et al. Telomerase mRNA-transfected dendritic cells stimulate antigen-specific CD8+ and CD4+ T cell responses in patients with metastatic prostate cancer. *J Immunol.* 2005;174 (6):3798-3807.
7. National Cancer Institute (NCI). U.S. National Institutes of Health [sede web]. Bethesda: NCI, 2009. URL: <http://www.cancer.gov/>. Acceso: 07-12-2009. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mt9OhUup>)
8. Asociación Española contra el Cáncer [sede web]. URL: <https://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/>. Acceso: 07-12-2009. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mtDldH1k>)
9. Sociedad Española de Oncología Médica. Libro blanco de la oncología médica en España. Dossier 2006 [Internet]. Madrid: 2007. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofes/planif_oncologica_espana/libroblanco.pdf. Acceso: 02-12-2010. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mug7eq4o>)
10. Clinicaltrials.com. A study of active immunotherapy with GRNVAC1 in patients with Acute Myelogenous Leukemia (AML). URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510133?term=GRNVAC1&rank=1>. Acceso: 09-12-2009. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mucZKc7n>)
11. Ministerio de Sanidad y Política Social. La situación del cáncer en España [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.

URL: <http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>. Acceso: 19-01-2010. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5mudMoOVf>)

12. National Horizon Scanning Centre. GV1001 for advanced and/or metastatic pancreatic cancer [Internet]. Birmingham: National Institute for Health Research. University of Birmingham, 2008. URL <http://www.hops.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2008/april/GV1001.pdf>. Acceso 19-01-2010 (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5zGCcJxvo>)
13. Bernhardt SL, Gjertsen MK, Trachsel S, Moller M, Eriksen JA, Meo M, et al. Telomerase peptide vaccination of patients with non-resectable pancreatic cancer: A dose escalating phase I/II study. *Br J Cancer*. 2006;95 (11):1474-1482.
14. Brunsvig PF, Aamdal S, Gjertsen MK, Kvalheim G, Markowski-Grimsrud CJ, Sve I, et al. Telomerase peptide vaccination: a phase I/II study in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55(12):1553-1564.
15. Li J, WasifSaif M. Any Progress in the management of advanced pancreatic cancer? Highlights from the “45th ASCO Annual Meeting”. *J Pancreas*. 2009;10(4):361-365.
16. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981;47:207-14.
17. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-216.
18. Clinicaltrials.gov. Gemcitabine and Capecitabine with or without vaccine therapy in treating patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer [Internet]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00425360?term=telovac&rank=1>. Acceso: 01-12-2009. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5muh63EYv>)
19. Clinicaltrials.gov. A phase II, open-label trial evaluating GV1001 in advanced Hepatocellular Carcinoma. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00444782?term=heptovax&rank=1>. Acceso: 01-12-2009. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5muhGiJtz>)
20. Schmidt J. Pharmexa provides update on the Heptovax trial of GV1001 in the liver cancer. URL <http://hugin.info/131680/R/1169350/230167.pdf>. Acceso: 12-12-2009. (Archivado por WebCite® en <http://www.webcitation.org/5muhjB156>)

Anexos

Anexo 1: Estrategia de búsqueda

Medline

- #1 exp *Neoplasms/
- #2 (cancer* or neoplasm* or tumor* or tumour* or carcinoma* or adenoma* or adenocarcinoma*).ti.
- #3 #1 or #2
- #4 *Telomerase/ and (*Cancer Vaccines/ or *Vaccines/ or exp *immunotherapy/ or exp *Immunization/)
- #5 (heptovax* or telovac* or primovax* or gv1001 or gv?1001 or ((telomerase* or hTERT) and (vaccin* or immunotherap* or immunizat*))).af.
- #6 (dendritic* and ((telomerase* or hTERT) and (vaccin* or immunotherap* or immunizat*))).af.
- #7 #6 or #4 or #5
- #8 #3 and #7
- #9 exp clinical trial/ or trial.ti,ab. or (study adj3 phase).ti,ab.
- #10 #8 and #9

Embase

- #1 'neoplasm'/exp/mj
- #2 cancer*:ti OR neoplasm*:ti OR tumor*:ti OR tumour*:ti OR carcinoma*:ti OR adenoma*:ti OR adenocarcinoma*:ti
- #3 #1 OR #2
- #4 'telomerase reverse transcriptase'/exp/mj OR 'telomerase'/exp/mj AND ('cancer vaccine'/exp/mj OR 'cancer immunotherapy'/exp/mj OR 'cancer immunization'/exp/mj)
- #5 heptovax:ab,ti OR telovac:ab,ti OR primovax:ab,ti OR gv1001:ab,ti OR gv?1001:ab,ti OR telomerase*:ab,ti OR htert:ab,ti OR tert:ab,ti AND (vaccin*:ab,ti OR immunotherap*:ab,ti OR immunizat:ab,ti)
- #6 'dendritic cell'/exp OR dendritic*:ab,ti AND (telomerase*:ab,ti OR htert:ab,ti OR tert:ab,ti)

AND (vaccin*:ab,ti OR immunotherap*:ab,ti OR immunizat:ab,ti)
 #7 'clinical trial'/exp OR trial:ab,ti OR ('study' NEAR/3 'phase'):ab,ti
 #8 #4 OR #5 OR #6
 #9 #3 AND #7 AND #6 AND [embase]/lim

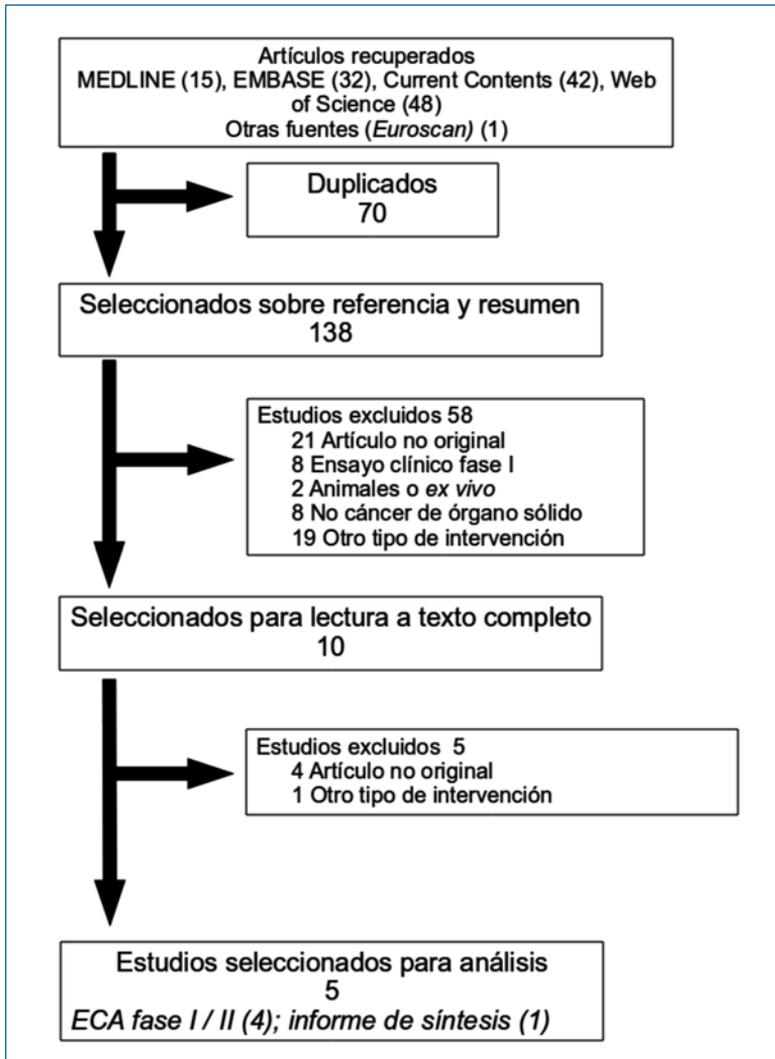
Web of science

#1 TS=(cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma)
 #2 TS=(heptovax OR telovac OR primovax OR gv1001 OR gv 1001 OR GV-1001 OR ((telomerase* OR htert) and (vaccin* OR immunotherap* OR immunizat*)))
 #3 TS=(dendritic* AND ((telomerase* OR htert) and (vaccin* OR immunotherap* OR immunizat*)))
 #4 #3 OR #2
 #5 #4 AND #1
 #6 TS=(trial or (study SAME phase))
 #7 #6 AND #5

Current Contents

#1 TS=(cancer OR neoplasm OR tumor OR tumour OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma)
 #2 TS=(heptovax OR telovac OR primovax OR gv1001 OR gv 1001 OR GV-1001 OR ((telomerase* OR htert) and (vaccin* OR immunotherap* OR immunizat*)))
 #3 TS=(dendritic* AND ((telomerase* OR htert) and (vaccin* OR immunotherap* OR immunizat*)))
 #4 #3 OR #2
 #5 #4 AND #1
 #6 TS=(trial or (study SAME phase))
 #7 #6 AND #5

Anexo 2: Diagrama de flujo. Selección de artículos originales



ISBN 978-84-96990-80-7



9 788496 990807

Precio 10€