

Tumörvaccinering

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 03-01-14
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Idén bakom tumörvaccinering är att patientens eget immunsystem ska stimuleras till att angripa cancercellerna. Tumörvaccin kan användas såväl i profylaktiskt som terapeutiskt syfte. Vid profylaktisk vaccinering är målet att förhindra att tumörsjukdomen uppkommer i befolkningen. Profylaktiska vacciner kommer under överskådlig tid sannolikt endast att användas i begränsad omfattning. Den forskning som i dag pågår inriktas huvudsakligen på att utveckla terapeutiska vacciner som kan leda till att minska tumörbördan eller ge personer som har haft cancer skydd mot återfall. De cancerformer för vilka vaccinforskningen kommit längst är malignt melanom, non-Hodgkin-lymfom, multipelt myelom och koloncancer.

Patientnytta: Hittills har enstaka resultat från tidiga kliniska försök, ofta med ett mycket litet antal patienter, rapporterats. Minskad tumörbörda har noterats hos patienter med non-Hodgkin-lymfom, multipelt myelom, och kronisk lymfatisk leukemi. Vid non-Hodgkin-lymfom har tumörer temporärt helt försvunnit hos några patienter efter vaccinering. En studie av 38 patienter med malignt melanom visade en signifikant förlängning av tiden till återfall, från 0,6 år till 1,6 år. Vidare ökade andelen överlevande efter 3 år, från 33 procent till 53 procent, för den grupp som blivit vaccinerad. I en studie av 254 patienter med koloncancer visade en uppföljning efter 5 år att 20 procent av de vaccinerade patienterna hade fått återfall jämfört med 32 procent i kontrollgruppen.

Ekonomiska aspekter: Kostnaden för administreringen av vaccinet beräknas bli låg eftersom vaccinering sker i öppen vård. Priserna för vaccinationspreparaten bedöms dock inledningsvis bli relativt höga och mycket varierande beroende på vilken framställningsmetod som används. Uppgifter om metodens kostnadseffektivitet saknas.

Kunskapsläge: Tumörvaccination är en experimentell behandlingsmetod under utveckling och används endast inom ramen för vetenskapliga studier. Det finns i dag ringa* dokumentation om patientnytta av cancervaccination. Det finns ingen* dokumentation som visar metodens kostnadseffektivitet. Inget tumörvaccin är ännu godkänt för användning i Sverige.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Forskning om tumörvacciner har pågått under lång tid. Först under de senaste 10–20 åren har dock tillämpningar utvecklats inom den kliniska onkologin dels i form av vaccin för tumörbehandling dels i form av profylax mot tumörinsjuknande. Profylaktiska vacciner uppskattas under överskådlig framtid endast undantagsvis kunna användas kliniskt förutom hepatit B-vaccin mot levercancer och vaccin baserat på humant papillomavirus (HPV) mot livmoderhalscancer.

Syftet med tumörvaccinering är att kroppens eget immunsystem ska stimuleras till att angripa cancercellerna. För att åstadkomma detta tillförs ett vaccin innehållande cancercellsantigener i form av subkutan injektion. Antigenerna i vaccinet ska tas upp av en antigenpresenterande cell (APC, dendritisk cell). Antigenladdad och aktiverad APC sätter sedan igång en komplicerad process som aktiverar olika delar av immunsystemet. Terapeutiskt är det av avgörande betydelse att stark aktivering sker av just sådana celler och molekyler som kan skada och eliminera tumörcellerna. Flera olika möjligheter att förstärka denna del av det immunologiska svaret är kända respektive är under utveckling. En av de största svårigheterna med terapeutisk vaccinering är att cancerpatienter ofta har en nedtryckt reaktionsförmåga mot sin tumör. Hos många cancerpatienter måste förmodligen detta åtgärdas för att vaccineringen ska kunna ha avsedd effekt. En förutsättning för behandling med tumörvacciner är att tumörcellerna uttrycker cancerantigener. För att immunsystemet ska kunna känna igen och döda dem måste cancercellerna vara tillräckligt skilda från normala strukturer. Ett flertal olika grupper av cancerantigener har identifierats och är föremål för kliniska försök. Man använder sig av isolerade, syntetiskt framställda, antigener eller patientens egna tumörceller som tillvaratagits vid kirurgiskt ingrepp. Alternativt kan produkter från tumörcellerna (t ex tumörimmunoglobulin producerat av tumörcellerna vid lymfom och myelom) användas. Exempel på syntetiskt framställda tumörantigener är CEA, EpCAM, MAGE, tyrosinas etc (se vidare tabell 1).

Det är ännu inte klart vilka vaccinpreparationer som är bäst. Fördelen med att använda patientens egna tumörceller vid framställning av vaccin är att olika tumörantigener finns representerade i preparationen. Utvecklingen går dock mot definierade, syntetiskt framställda, tumörantigener. Dessa kan produceras som DNA, proteiner eller peptider. Vaccinet kan också blandas med patientens så kallade dendritiska celler (se ovan) som anrikats utanför kroppen (ex vivo). Vaccination med en sådan cellblandning kan eventuellt vara effektivare än vaccinet ensamt. Av allt att döma räcker inte en vaccinering, utan patienterna behöver upprepade tillskott av vaccin under lång tid. Dessutom krävs att vaccinet kompletteras med immunstimulerande läkemedel som motverkar den försvagning av immunreaktiviteten som ofta föreligger och som förstärker genereringen av de celler och molekyler som har förmåga att skada och eliminera tumören. Behandlingen kommer sannolikt att bestå av en inledande behandlingsperiod med tätt upprepade vaccineringar (induktionsperiod) följt av underhållsbehandling varannan till var tredje månad under många år (boosterimmunisering).

Målgrupp

Terapeutisk vaccinering

I dag är forskningen huvudsakligen inriktad på att utveckla terapeutiska vacciner. De cancerformer inom vilka vaccinforskningen kommit längst är malignt melanom, non-Hodgkin-lymfom, multipelt myelom och koloncancer. Totalt insjuknar cirka 12 000 patienter i dessa sjukdomar årligen i Sverige. Av dessa skulle 4 000 kunna utgöra potentiell målgrupp för vaccination.

Terapeutiska tumörvacciner kommer troligen att vara mest verksamma som så kallad adjuvant behandling efter tumörreducerande behandling, oftast kirurgisk, för att förhindra återfall. Immunsystemet är nämligen som bäst bevarat när tumörvolymen är som minst.

Hittills har nästan uteslutande tidiga kliniska vaccinationsförsök genomförts, främst fas I- och fas II-studier. Resultat endast från några enstaka fas III-studier har rapporterats.

Tabell 1. Summarisk sammanfattning av pågående kliniska studier med tumörvacciner

Sjukdom	Typ av tumörvaccin	Klinisk utvecklingsfas
Melanom	Tumörcellsbaserade vacciner	Fas III (ett registrerat i Kanada, MelaCinE)
	Peptider (MAGE, tyrosinase, gp100 etc)	Fas I–II
	Gangliosider	Fas II–III
non-Hodgkin-lymfom	Tumöridiotypin	Fas II–III
Multipelt myelom	Tumöridiotypin	Fas I–III
Kronisk lymfatisk leukemi	Leukemicellsbaserade Tumöridiotypin	Fas I
Koloncancer	Tumörcellsbaserade EpCAM, CEA	Fas III
		Fas I–III
Pankreascancer	RAS, telomerase, gastrin etc	Fas I–III
Bröstcancer	HER2/neu	Fas I

Profylaktisk vaccinering

Profylaktisk behandling med tumörvaccin kommer sannolikt endast att användas i begränsad omfattning i Sverige. Här kan det bli aktuellt med vaccin baserat på humant papillomavirus (HPV) mot cervixcancer (se nedan) samt eventuellt med lämpligt vaccin inom familjer med ärftlig kolonpolypos (tillstånd med mycket stort antal polyper i hela kolon med stor risk för cancerutveckling).

Relation till andra metoder

Om effekten av tumörvaccination kan säkerställas blir den med stor sannolikhet ett komplement till övriga terapier vid cancerbehandling. Troligtvis kommer tumörvaccination främst att användas som adjuvant behandling efter lokal behandling, t ex kirurgi, men kan också tänkas användas i anslutning till cytostatikaterapi vid avancerad sjukdom.

Patientnytta

Vid *non-Hodgkin-lymfom (NHL)* har individuellt anpassade vacciner producerats. Vaccin har utgjorts av det immunoglobulin som producerats av tumörcellerna och som blandats med dendritiska celler. Enbart tumörimmunoglobulinet har också getts tillsammans med olika immunstimulerande medel. Hos en majoritet av patienterna har immunsystemet utvecklat en förmåga att döda tumörceller. Tumörregress (minskad tumörbörda) har noterats vid etablerad sjukdom. Även kompletta remissioner (tumören är inte längre möjlig att upptäcka) har förekommit. Det bör dock påpekas att studierna omfattat endast ett litet antal patienter. I en fas II-studie har patienter, med follikulära lymfom i remission efter kemoterapi, vaccinerats med tumörimmunoglobulin. Elva av 20 patienter hade kvarvarande tumörceller i blod och hos 8 försvann de helt [1]. Denna studie ligger till grund för en stor pågående fas III-studie vid follikulära NHL i remission efter kemoterapi. I studien som startade hösten 2000 randomiserades drygt 500 patienter till vaccinations- respektive kontrollgrupp.

Samma vaccinationsprincip som vid NHL har använts vid *multipelt myelom*, huvudsakligen i fas I- och fas II-studier. Andelen patienter som erhöll positiv effekt på immunsystemet efter vaccinering varierade

mellan de olika studierna, från 35 till 100 procent [7]. Såväl regress (tillbakabildning) av sjukdom som förlängning av sjukdomsfri överlevnad noterades. I samtliga av dessa studier omfattas ett mindre antal patienter. En fas III-studie har inletts med vaccination efter högdoskemoterapi och stamcellstransplantation. Denna studie beräknas vara klar 2006.

Minskad cancerbörda har även visats i försök där några få patienter med *kronisk lymfatisk leukemi* vaccinerats med leukemiceller [8].

De tidigaste vaccinationsförsöken har genomförts på patienter med *malignt melanom* och det var inom ramen för dessa studier som de första cancerantigenerna definierades [2,3,4,6]. Huvudsakligen har två principer för framtagande av vaccin utforskats. Den ena principen innebär användande av tumörcellsbaserade vacciner. Fördelen med dessa är att alla möjliga olika antigener kan utnyttjas. Nackdelen är att produkten inte kan standardiseras. Ett exempel på tumörcellsbaserat vaccin vid malignt melanom är Melacine, som är ett registrerat terapeutiskt vaccin i Kanada vid melanom stadium IV. En annan typ av tumörcellsbaserat vaccin har i en mindre studie (n=38) visat sig signifikant förlänga tiden till återfall från 0,6 år till 1,6 år [4]. Vidare ökade överlevnadsandelen vid treårsuppföljning från 33 till 53 procent. Ett flertal stora randomiserade fas III-studier är under genomförande och rapportering av resultat från samtliga dessa studier är att förvänta omkring 2004–2005. Den andra principen för framtagande av vaccin vid malignt melanom innebär att korta peptider från melanomassocierade antigener används. Vaccination med dessa peptider har framkallat regress av tumörsjukdom. Stora kliniska studier saknas dock ännu.

Liksom vid melanom har dels tumörcellsbaserade vacciner och dels vaccin baserat på definierade antigener använts vid *koloncancer*. I en holländsk randomiserad fas III-studie inkluderades 254 patienter med koloncancer i stadium II (n=170) och III (n=84) [9]. Patienterna vaccinerades med celler som tagits ut från den egna tumören och BCG (Bacillus Calmette-Guérin) som adjuvant behandling. Efter 5 års uppföljning (medianvärde) hade 20 procent av de vaccinerade patienterna fått återfall jämfört med 32 procent i kontrollgruppen (p=0,02). Största vinsten sågs vid stadium II där endast 11,8 procent hade återfall mot 27,1 procent i kontrollgruppen. Den uppskattade återfallsrisken hade reducerats med 56 procent (p=0,01). I stadium III var återfallsrisken i den grupp som fått vaccin 35 procent mot 41 procent i kontrollgruppen, dvs en uppskattad minskning av återfallsrisken med 12 procent (p=0,09). Det var också en tendens till förbättrad total sjukdomsspecifik överlevnad i stadium II (p=0,09). Detta vaccin går under benämningen Onco-Vax och prövas inom utvidgade fas III-studier för eventuellt godkännande från den amerikanska läkemedelsmyndigheten. Nackdelen med denna typ av vaccin är att de är mycket omständliga att producera och är individanpassade. Dessutom lyckas man endast i cirka 60 procent av fallen producera ett vaccin från patientens tumor.

Tidiga kliniska försök där definierade antigen används pågår. Mer omfattande försök har gjorts med tumörantigenerna CEA och EpCAM. Det är ännu för tidigt att bedöma de kliniska effekterna. I en preliminär pilotstudie vaccinerades drygt 40 patienter med metastaserande koloncancer när standardbehandling inte längre bedömdes vara effektiv. Medianöverlevnaden var 18 månader hos de patienter vars immunsystem reagerade positivt på behandlingen jämfört med 9 månader hos patienter som inte uppnådde sådant behandlingsresultat [10]. Dessa resultat, bland andra, ligger till grund för en pågående prospektiv randomiserad fas III-studie vid metastaserande koloncancer där kemoterapi kombineras med vaccinering. Resultaten från denna studie beräknas föreligga 2007.

Vid *bröstcancer* testas vaccin mot onkoproteinet HER2/neu. Detta är samma antigen som antikroppsläkemedlet Herceptin är riktad mot (se Alertrapporten Trastuzumab (Herceptin®) vid bröstcancer). Inga kliniska resultat föreligger ännu.

Ett flertal tidiga vaccinationsförsök vid *pankreascancer* pågår där olika tumörantigener använts, exempelvis RAS, telomerase, MUC-1 och p53. En fas III-studie är också initierad i Europa vid icke kirurgiskt behandlingsbar pankreascancer där jämförelse görs med tillägg av gastrinvaccinering till behandling med gemcitabin.

Mycket tidiga kliniska försök vid *ovarialcancer* försiggår med vaccinering med HER2/neu (se ovan) och MUC-1.

Profylaktiska och terapeutiska tidiga kliniska försök vid *cervixcancer* genomförs med vaccin baserat på humant papillomavirus typ 16, vilket är ett av de HPV vira som är associerat med denna sjukdom. I en prospektiv randomiserad studie har profylaktisk vaccination reducerat incidensen för persisterande

(kvarstående) HPV-16 infektion och cervikal intraepithelial neoplasia (tumörbildning) från 3,8 per 100 kvinnoår med risk för att bli infekterad i kontrollgruppen till 0 i vaccinationsgruppen [5].

Omfattande profylaktiska vaccinationsförsök med hepatit B-vaccin mot *levercancer* genomförs i Ostasien. I klinisk epidemiologiska studier har redan en nedgång i insjuknandefrekvensen i levercancer noterats.

Inget tumörvaccin finns ännu godkänt för användning i Sverige. Det kommer sannolikt att ta 5–10 år innan detta kan ske. Omfattande fas III-studier är på gång vid melanom, non-Hodgkin-lymfom, koloncancer och multipelt myelom. Inga säkra bedömningar om den kliniska effekten kan göras förrän dessa studier är avslutade. De pågående fas III-studierna är inriktade på adjuvant behandling. Behandlingsresultaten som ligger till grund för pågående fas III-studier är uppmuntrande. Hittills vunna erfarenheter av terapeutiska vacciner är att livskvaliteten är god vid denna form av terapi.

Risker och biverkningar

Då samtliga tumörvacciner utgörs av antigener som också finns på normala celler föreligger en risk för vaccinerade personer att drabbas av autoimmuna bieffekter. Hittills har dock flera tusen patienter vaccinerats i olika studier utan att biverkningar har observerats med undantag för vitiligo (vita, pigmentfattiga fläckar på huden) vid melanom. Andra noterade biverkningar är lokala inflammatoriska reaktioner. Risken för autoimmuna fenomen ökar då mer kraftfulla tumörvacciner används.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Priset på vaccinpreparationer bedöms inledningsvis bli relativt högt och mycket varierande beroende på vilken framställningsmetod som används. Kostnaden för att producera vacciner är fortfarande okänd, men uppskattas till 50 000 kronor för individuella vaccin och 25 000 kronor per patient för generella vaccin. Med antagande om 7–8 polikliniska besök i samband med vaccination till en kostnad av 2 000 kronor per besök, uppskattas den totala behandlingskostnaden, inklusive immunstimulerande medel, till 65 000–100 000 kronor.

Kostnader för profylaktisk vaccinering går inte att uppskatta i dagsläget.

Sjukvårdens struktur och organisation

Terapeutisk tumörvaccination kommer i ringa grad att påverka användning av etablerade metoder eftersom den kommer att ges som ett komplement till dessa. Terapeutisk tumörvaccination kommer att ske inom ramen för den organisation som finns för cancervård och kommer där inte att kräva särskilda resurser i någon större utsträckning. Framställningen av tumörvaccin kan dock komma att ge ökade resursbehov vid de laboratorier där denna produktion kommer att ske, speciellt om utvecklingen går i riktning mot individanpassat vaccin.

Hur profylaktiska vacciner kan komma att inverka på sjukvårdens struktur och organisation är i dagsläget svårt att förutse.

Etiska aspekter

Inga etiska konsekvenser kan förknippas med tumörvaccination förutom risken att utveckla autoimmuna fenomen hos patienter som redan är botade av primärbehandlingen. Denna risk bedöms dock som mycket liten med tanke på att sådana fenomen ännu inte observerats efter behandling av ett stort antal patienter.

Utbredning och pågående forskning i Sverige

Tumörvaccination är ännu en helt experimentell metod och förekommer i dag endast inom ramen för studier. Hittills har cirka 100 patienter vaccinerats i Sverige vid Karolinska sjukhuset, Lunds universitetssjukhus och Universitetssjukhuset i Linköping. De olika studierna avser forskning kring

koloncancer, bröstcancer, cervixcancer, malignt melanom, multipelt myelom, kronisk lymfatisk leukemi och gliom. Studierna är av fas I- och fas II-typ. Utanför Sverige pågår stora studier i Tyskland, Belgien, Holland, Frankrike, England, Italien, Australien, USA och Kanada.

Sakkunnig

Håkan Mellstedt, professor i onkologisk bioterapi vid Karolinska Institutet, föreståndare CancerCentrumKarolinska, överläkare Radiumhemmet

Granskare

Hans Olov Sjögren, professor, Sektionen för Tummörimmunologi, Lunds Universitet

Referenser

1. Bendandi M, Gocke CD, Kobrin CB, Benko FA, Sternas LA, Pennington R et al. Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma. *Nat Med* 1999;5(10):1171-7.
2. Berd D, Maguire HC Jr, Schuchter LM, Hamilton R, Hauck WW, Sato T et al. Autologous hapten-modified melanoma vaccine as postsurgical adjuvant treatment after resection of nodal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(6):2359-70.
3. Bystryń JC, Zeleniuch-Jacquotte A, Oratz R, Shapiro RL, Harris MN, Roses DF. Double-blind trial of a polyvalent, shed-antigen, melanoma vaccine. *Clin Cancer Res* 2001;7(7):1882-7.
4. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sosman JA, Sondak VK, Agarwala SS, Ernstoff MS et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2370-80.
5. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645-51.
6. Livingston P. The unfulfilled promise of melanoma vaccines. *Clin Cancer Res* 2001;7(7):1837-8.
7. Ruffini PA, Neelapu SS, Kwak LW, Biragyn A. Idiotypic vaccination for B-cell malignancies as a model for therapeutic cancer vaccines: from prototype protein to second generation vaccines. *Haematologica* 2002;87(9):989-1001.
8. Takahashi S, Rousseau RF, Yotnda P, Mei Z, Dotti G, Rill D et al. Autologous antileukemic immune response induced by chronic lymphocytic leukemia B cells expressing the CD40 ligand and interleukin 2 transgenes. *Hum Gene Ther* 2001;12(6):659-70.
9. Vermorken JB, Claessen AME, van Tinteren H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353(9150):345-50.
10. von Mehren M, Arlen P, Gulley J, Rogatko A, Cooper HS, Meropol NJ et al. The influence of granulocyte macrophage colony-stimulating factor and prior chemotherapy on the immunological response to a vaccine (ALVAC-CEA B7.1) in patients with metastatic carcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7(5):1181-91.