

国际治疗性肿瘤疫苗的开发与研究进展

杜海洲*

(中华医学图书情报杂志社, 北京 100039)

[摘要] 肿瘤是全球人类第二大死因。一些肿瘤通常难以用像手术、放疗和化疗等常规治疗方法治疗,但可用肿瘤疫苗帮助刺激人体的免疫应答使其得到控制。将疫苗用于由诸如乙型肝炎病毒和人类乳头瘤病毒(HPV)等致癌病毒引起的感染现已非常成功地降低了这些感染导致的肿瘤发病率。治疗性肿瘤疫苗从免疫疗法兴起之初就给人们带来了很大的希望。尽管治疗性肿瘤疫苗在临床试验取得一些成功并有一种治疗前列腺肿瘤的疫苗获得批准,但大多数治疗性疫苗仍在临床试验之中。为了了解国际治疗性肿瘤疫苗的开发与研究现状,依据美国药物研究与生产商协会(PhRMA)最近发布的报告及临床试验数据库(Clinicaltrials.gov)与相关新药数据库中的数据,重点对进入Ⅲ期临床试验的3种抗原疫苗、3种肿瘤细胞疫苗、6种树突状细胞疫苗、5种核酸疫苗和2种其他治疗性肿瘤疫苗进行了分析和综述。分析结果表明,这19种肿瘤疫苗中许多在中期分析报告中,无论是在延长无复发生存率(RFS)和总生存率(OS)方面,还是在耐受性、安全性等方面,都显示出良好的开发前景。

[关键词] 治疗性肿瘤疫苗; 抗原疫苗; 肿瘤细胞疫苗; 树突状细胞疫苗; 核酸疫苗; 临床试验

[中图分类号] R730.51; R967 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094(2018)09-0685-12

Progress in International Research and Development of Therapeutic Cancer Vaccine

DU Haizhou

(Editorial Department of Chinese Journal of Medical Library and Information Science, Beijing 100039, China)

[Abstract] Cancer is the second leading cause of death globally. Some tumors are refractory to conventional therapies such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy, but can be controlled by using cancer vaccines to stimulate the body's immune response. The use of vaccines for preventing infections by oncogenic viruses such as hepatitis B virus (HBV) and human papilloma virus (HPV) has been extremely successful in reducing the incidence of cancers caused by these infections. Therapeutic cancer vaccines have brought great hope to people since the beginning of immunotherapy. Although there have been some successes in the clinical trials of therapeutic cancer vaccines and one cancer vaccine for the treatment of prostate cancer has been approved, most of them are still under clinical development. In order to understand the current status of international development and research of therapeutic cancer vaccines, 3 antigen (protein, peptide) vaccines, 3 tumor cell (autologous, allogenic) vaccines, 6 dendritic cell (DC) vaccines, 5 nucleic acid (DNA, RNA, viral vector) vaccines and 2 others that have entered phase III clinical trial were mainly analyzed and reviewed according to the data from reports issued by the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), Clinicaltrials.gov and other related new drug databases. The analytical results indicated that many of the 19 therapeutic cancer vaccines, according to their interim analysis reports, showed promising prospects in terms of prolonging relapse-free survival (RFS) and overall survival (OS) as well as tolerability and safety.

[Key words] therapeutic cancer vaccine; antigen vaccine; tumor cell vaccine; dendritic cell vaccine; nucleic acid vaccine; clinical trial

治疗性肿瘤疫苗代表着肿瘤主动免疫治疗的一种可行方案,旨在利用患者的免疫系统诱导产生持续性抗肿瘤免疫力,以治疗和预防肿瘤复发或转移^[1]。治疗性肿瘤疫苗特异性地攻击和破坏肿瘤细胞而不损伤正常细胞。因此,治疗性肿瘤疫苗原则上可用于抑制像手术切除、放疗和化疗等常规疗法难治的晚期癌症和(或)复发肿瘤的进一步恶化。

对肿瘤疫苗的探索研究可追溯到1891年美国年轻外科医师威廉·B·科利(William B. Coley)博士,其首

次证明经灭活的化脓性链球菌和黏质沙雷菌(科利毒素)对不能手术切除的肿瘤有效^[2]。科利毒素尤其是对骨肉瘤和软组织肉瘤效果显著,与科利毒素相似的还有卡介苗(BCG)。研究显示,浅表膀胱癌手术切除后采用膀胱内注射活BCG可延长患者的生存期^[3]。然而,部分研究仍对科利毒素的疗效有质疑,且这些质疑随着放射疗法和化学疗法的发展而使科利毒素逐渐淡出临床应用^[4]。几十年来尽管世界各国制药公司和生物技术公司在研究开发肿瘤疫苗方面都作出了很大的努力,但是肿瘤疫苗的开发研究提供更多的是希望而不是影响,将肿瘤疫苗开发为临床有效的治疗性疫苗一直是一个挑战。尽管如此,在预防性肿瘤疫苗开发方面,美国FDA已批准了以下2种类型的预防性肿瘤

接受日期: 2018-07-20

***通讯作者:** 杜海洲, 编审;

研究方向: 医药信息研究与开发;

Tel: 010-88178621; **E-mail:** duhz168@sina.com

疫苗。1) 乙肝病毒 (HBV) 疫苗。慢性 HBV 感染可导致肝癌。美国 FDA 现已批准了多个 HBV 疫苗, 例如 1983 年批准的首支重组 HBV 疫苗 Recombivax HB[®] 和 1989 年批准的 HBV 疫苗 Engerix-B[®], 这 2 支疫苗仅预防 HBV 感染; 还有预防 HBV 和甲肝病毒 (HAV) 感染的 Twinrix[®], 预防 HBV、脊髓灰质炎病毒和白百破病毒感染的 Pediarix[®] 等^[5]。2) 人乳头瘤病毒 (HPV) 疫苗。持续感染高危型 HPV 可导致宫颈癌、肛门癌、口咽癌、阴道癌、外阴癌和阴茎癌。FDA 已批准 3 个预防 HPV 感染的疫苗, 分别是重组 6、11、16、18 型 HPV 疫苗 (Gardasil[®]), 重组 HPV 9 价疫苗 (Gardasil[®]9) 和重组 16、18 型 HPV 疫苗 (Cervarix[®])。Gardasil[®] 和 Gardasil[®]9 被批准用于 9~26 岁女性预防 HPV 引起的宫颈癌、外阴癌、阴道癌和肛门癌等; 还被批准用于男性预防 HPV 引起的肛门癌、癌前肛门病变等。Cervarix[®] 被批准用于 9~25 岁女性预防 HPV 引起的宫颈癌^[6]。在治疗性肿瘤疫苗开发方面, 迄今美国 FDA 仅于 2010 年批准 sipuleucel-T (Provenge[®]) 用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌^[6]。此前, 部分国家还先后批准了 5 种治疗性肿瘤疫苗, 它们是瑞士先后批准的 DCVax[®]-Brain 和 M-Vax[™], 巴西批准的 HybriCell, 俄罗斯批准的 Oncophage[®] 和古巴与秘鲁先后批准的 CIMAVax EGF[®]^[7]。但是在这 5 种肿瘤疫苗中有 4 种 (DCVax[®]-Brain、M-Vax[™]、HybriCell 和 CIMAVax EGF[®]) 在批准时仅完成了 I、II 期临床试验, 而 Oncophage[®] 的 III 期临床试验的主要目标为无复发生存率 (RFS), 次要目标为总生存率 (OS), 而非疗效。因此, 欧洲药品管理局 (EMA) 于 2009 年发布了关于 Oncophage[®] 的撤药评估报告^[8]。

对 23 项已完成或终止的 III 期临床试验进行的回顾性分析结果^[7]表明, 仅有 17% (4/23) 的 III 期临床试验成功达到了显著有效的临床试验主要目标, 74% (17/23) 的 III 期临床试验未达到这一目标, 还有 1 项因患者的安全性问题而未达到研究的主要目标, 以及 1 项试验的主要目标没有对疫苗的有效性或安全性的评价。由此可见, 在成功开发治疗性肿瘤疫苗方面证明试验主要目标的显著有效性是关键障碍^[7]。

随着 2010 年 sipuleucel-T^[6] 获得美国 FDA 的批准, 治疗性肿瘤疫苗的开发与研究重新得到重视。据美国药物研究与生产商协会 (PhRMA) 2017 年 11 月 9 日发布的《2017 年疫苗研发报告 (修订版)》(Medicines in

Development for Vaccines 2017 Update), 目前有 101 种治疗性肿瘤疫苗正在被研发^[9]。经对美国国立卫生研究院 (NIH) 的“ClinicalTrial.gov”数据库检索, 共有 27 条 [其中 8 条为与人乳头瘤病毒疫苗 (HPV vaccine) 相关] 治疗性肿瘤疫苗进入 III 期临床试验。限于篇幅, 本文不对 HPV 疫苗进行讨论, 所以将其余 19 条检索记录与 101 种肿瘤疫苗中正在进行 III 期临床试验的 14 种肿瘤疫苗^[3] 进行合并去重, 共有 19 种治疗性肿瘤疫苗进入 III 期临床试验。据此, 本文拟对目前治疗性肿瘤疫苗的研发情况作一综述, 以期对相关研究提供参考。

1 临床试验中治疗性肿瘤疫苗分类

关于肿瘤疫苗的分类, 迄今尚无统一的标准。从广义方面分类, 可分为预防性疫苗和治疗性疫苗^[10]。另有研究认为, 肿瘤疫苗主要分为特异肿瘤疫苗 (specific cancer vaccines) 和通用肿瘤疫苗 (universal cancer vaccines) 2 大类^[11]。在目前正在开发的肿瘤疫苗中, 多是特异型肿瘤疫苗。每一种类型的肿瘤疫苗的研发都是依据如下基本思路进行的: 包含有肿瘤细胞或抗原的疫苗刺激肿瘤患者的免疫系统, 使其产生杀伤肿瘤细胞并防止肿瘤复发的特异细胞^[6]。Guo 等^[1] 根据治疗性肿瘤疫苗的构成 (内容) 将其分为细胞 (包括肿瘤或免疫细胞) 疫苗、蛋白质 (肽) 疫苗和核酸 (DNA、RNA 和病毒载体) 疫苗 3 大类。英国癌症研究所^[12] 将肿瘤疫苗分为抗原疫苗、全细胞疫苗、树突状细胞 (DC) 疫苗、DNA 疫苗和抗独特型疫苗 5 类; Jaganti 等^[13] 将肿瘤疫苗分为抗原疫苗 (蛋白质疫苗、肽疫苗)、肿瘤细胞疫苗 (自体肿瘤细胞疫苗、异体肿瘤细胞疫苗)、DC 疫苗、DNA 疫苗和病毒载体疫苗这几类。

综合这些分类方法和根据本次统计的 105 种治疗性肿瘤疫苗的具体情况, 笔者将这些疫苗分为以下 5 种类型: 1) 抗原疫苗; 2) 肿瘤细胞疫苗; 3) DC 疫苗; 4) 核酸疫苗; 5) 其他疫苗 (见表 1)。在这 105 种治疗性疫苗中, 进入 I 期临床试验的有 61 项, 进入 II 期临床试验的有 63 项, 进入 III 期临床试验的有 19 项。由于部分治疗性肿瘤疫苗, 如美国癌症洞悉有限责任公司 (Cancer InSight, LLC.) 和艾丽奥斯治疗制剂公司 (Elios Therapeutics, LLC.) 合作开发的 DC 疫苗, 分别对黑色素瘤和卵巢癌患者正在进行 II/III 期和 I/II 期临床试验, 在统计中计为 1 种疫苗共进行 4 项临床试验, 故总共 143 项。在这 105 种治疗性疫苗中, 数量最多的是抗原

疫苗，有 36 种，共进行 45 项临床试验；进入 III 期临床试验最多的是 DC 疫苗，共有 6 种 [但其中美国免疫细胞治疗制剂公司 (ImmunoCellular Therapeutics, Ltd) 开发的 ICT-107, 因公司无力提供充足的后续研究经费

而于 2017 年 6 月中止了该项试验, 试验能否继续进行, 则有待观察]; 进入 III 期临床试验数量最少的为其他疫苗, 仅有 2 种。

表 1 临床试验中治疗性肿瘤疫苗分类

Table 1 Types of therapeutic cancer vaccines under clinical development

肿瘤疫苗类别	品种数	各阶段临床实验数/项		
		I 期	II 期	III 期
抗原 (蛋白质, 肽) 疫苗	36	19	23	3
肿瘤细胞疫苗 (自体, 异体)	12	5	9	3
树突状细胞 (DC) 疫苗	18	9	12	6
核酸疫苗 (DNA 疫苗, RNA 疫苗, 病毒载体疫苗)	27	19	10	5
其他疫苗	12	9	9	2
合计	105	61	63	19

2 临床试验中各类治疗性肿瘤疫苗分析

2.1 抗原疫苗

抗原疫苗主要由 1 个或多个抗原、蛋白质或肽组成, 将抗原疫苗注射到患者的肿瘤部位, 疫苗利用肿瘤特异性抗原 (蛋白质或称作蛋白质片段的肽) 刺激免疫系统, 免疫系统会产生特异性抗体或细胞毒性 T 淋巴细胞 (亦称杀伤性 T 细胞), 以攻击携带该特异性抗原的肿瘤细胞。肿瘤疫苗中使用的抗原为不同于正常细胞分子中的优选抗原, 以确保通过疫苗接种产生的免疫应答能够靶向携带该抗原的肿瘤细胞而非正常细胞^[14]。从表 1 可见, 在本次统计的 105 种治疗性疫苗中, 抗原疫苗有 36 种, 共进行 45 项临床试验; 进入 I 期临床试验的有 19 种; 进入 II 期临床试验的有 23 种; 进入 III 期临床试验的仅 3 种。对进入 III 期临床试验的 3 种抗原疫苗分别介绍如下。

2.1.1 Adagloxad simolenin Adagloxad simolenin (OBI-822, OPT-822, Globo H-KLH) 是我国台湾浩鼎生技股份有限公司 (OBI Pharma, Inc.) 从美国纪念斯隆-凯特琳癌症中心 (MSKCC) 获得独家授权的抗原疫苗。该疫苗是一种包含与免疫刺激载体蛋白-钥孔血蓝蛋白 (KLH) 共价结合的肿瘤相关糖类抗原 Globo H 六糖 1 (简称 Globo H) 表位的合成糖蛋白。Globo H 是一种常见于乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌和卵巢癌等各种上皮癌细胞并在其表面高度表达的肿瘤相关抗原。KLH 能够提高抗原免疫识别和 T 细胞应答, 将 Globo H 与 KLH 载体蛋白共轭形成该疫苗, 可增强 Globo H 抗原的免疫原性。接种 OBI-822 后

Globo H 可刺激细胞毒性 T 细胞对抗表达 Globo H 的肿瘤细胞的应答, 从而减少肿瘤细胞的增殖^[15]。MSKCC 用 OBI-822 疫苗对 27 例转移性乳癌患者进行的 I 期临床试验结果表明, 4 年无进展生存率 (PFS) 和 OS 分别为 41% (11/27) 和 78% (21/27)。Huang 等^[16]开展了在 349 例转移性乳腺癌患者中进行的 II/III 期临床试验, 348 例患者接受 OBI-822 和安慰剂治疗 [意向性治疗 (ITT)], 168 例患者 (48%) 完成了 9 次接种。试验结果表明, 在整个研究中患者的 PFS [风险比 (HR) = 0.9, 95% 置信区间 (CI) 为 0.74~1.25, $P=0.77$] 未能达到显著疗效的主要目标, 期中总生存率 (Interim OS) (HR=0.79, 95% CI: 0.51~1.22, $P=0.29$) 亦无显著差异。但是, 试验组 50% 的患者对 OBI-822 产生了 Globo H 特异 IgG 抗体 (滴度 $\geq 1:160$), 与对照组的 PFS (HR=0.71, 95% CI: 0.52~0.97, $P=0.029$) 和 OS (HR=0.57, 95% CI: 0.33~0.97, $P=0.04$), 以及无免疫应答患者的 PFS (HR=0.52, 95% CI: 0.37~0.71, $P < 0.0001$) 和 OS (HR=0.52, 95% CI: 0.29~0.92, $P=0.025$) 相比, 对疫苗产生免疫应答患者的 PFS 和 OS 均有显著性差异; 在一项时间依赖 Cox 模型分析中, 与对照组相比, 接受全部 9 次疫苗接种患者的 PFS 有所改善 (HR=0.66, 95% CI: 0.42~1.01, $P=0.057$)。整体而言, OBI-822 的耐受性良好。

浩鼎生技股份有限公司于 2012 年 12 月 25 日向原国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 提交 OBI-822 进行人体临床试验申请 (IND)。原 CFDA 药品审评中心 (CDE) 于 2017 年 1 月 16 日通过, 并签发正式 IND 核准文件。

按照规定,须于批准日起3年内实施通过审批的临床试验。

浩鼎生技股份有限公司除了用该疫苗对转移性乳腺癌患者进行Ⅲ期临床试验外,还开展了将其用于输卵管癌、卵巢癌和腹膜癌患者的Ⅱ期临床试验。

2.1.2 Seviprotimut-L Seviprotimut-L (POL-103A)是由我国香港长江生命科技集团有限公司在美国的子公司 Polynoma 免疫肿瘤学有限责任公司 (Polynoma LLC.) 开发的多价黑素瘤疫苗。该疫苗是将3种人黑素瘤细胞系 (SF HM2、SF HM4、SF HM8) 细胞表面产生的快速释放抗原 (shed antigens) 结合,用于刺激免疫系统破坏肿瘤细胞。其研制方法是将抗原从人黑素瘤细胞系的细胞表面快速释放出来,然后经纯化并添加氢氧化铝佐剂。POL-103A 为同种异体抗原疫苗,可用于治疗广泛的黑素瘤患者群体而无须进行个性化制备。随机对照的Ⅱ期临床试验结果显示,seviprotimut-L 能明显延长患者 RFS、OS,且具有良好的安全性^[17]。该公司于2012年初启动了将 seviprotimut-L 用于1 059例行黑素瘤切除的高危复发患者的Ⅲ期临床试验,该项试验包括2个阶段:第1阶段为引导阶段 ($n=99$),确定用于评价疫苗的安全性和生物活性及用于第2阶段的疫苗剂量;第2阶段 ($n=960$) 用于评价 seviprotimut-L 疗效,患者按2:1的比例随机分入试验组和对照组,预计该项试验于2018年10月完成。

2.1.3 多克隆抗体刺激疫苗 多克隆抗体刺激疫苗 (PAS, G17DT, InsegiaTM) 是美国癌症疗法进展公司 (Cancer Advances Inc.) 于2009年从受体生物学制药公司 (Receptor BioLogix, Inc) 获得的由原 Apton 生物制药公司 (Apton Corp.) 开发的多克隆抗体刺激疫苗。该疫苗是通过间隔肽将白喉毒素与胃泌素17 (G17) 的氨基末端序列相连接而制成的肿瘤疫苗。该疫苗作为肌肉注射疫苗,能诱导产生抗 G17 抗体,消除内源性 G17 和前体甘氨酸延伸 G17 抗体。G17 抗体是胰腺癌、胃癌和结直肠癌的生长因子和促胃酸分泌的刺激因子。因此,抗 G17 抗体能够抑制胰腺癌细胞增殖。Brett 等^[18]对30例晚期胰腺癌患者进行的Ⅱ期临床试验显示,67% (20/30) 患者对 G17DT 产生了免疫应答;250 μg 组中82% (14/17) 的患者产生了免疫应答,而100 μg 组仅有46% (6/13) 的患者产生了免疫应答 ($P=0.018$)。Rocha-Lima 等^[19]开展了将 G17DT+ 伊立替康用于转移性大肠癌患者的多中心Ⅱ期临床试验,在接受 G17DT

治疗的161例患者中,有意向性治疗 (ITT) 的最佳总肿瘤应答情况为:完全应答0例 (0%)、部分应答3例 (3%)、疾病稳定32例 (32%) 及疾病进展64例 (65%),中位生存期为217 d;其中94例 (62%) 可评价抗体滴度的患者为抗 G17 应答者,与无应答者相比,出现抗 G17 应答者的生存期明显更长 (9.0 vs 5.6 个月, $P < 0.001$); 该研究认为, G17DT 与伊立替康合用能够产生可接受的抗 G17 免疫应答,这为伊立替康治疗难治性大肠癌患者带来了希望。目前,癌症疗法进展公司正在用 G17DT 分别对胰腺癌和胃癌患者进行Ⅲ期临床试验,对大肠癌患者等进行Ⅱ期临床试验^[20]。美国市场研究报告公司 (MarketResearchReports.biz) 于2016年初发布的报告^[21]预测,到2021年, G17DT 的市场销售额将达1.41亿美元。

2.2 肿瘤细胞疫苗

肿瘤细胞疫苗是由手术切除的肿瘤细胞制备的包含许多抗原的全肿瘤细胞疫苗。切除的肿瘤细胞通常在实验室经放射灭活,所以它们不会再形成更多的肿瘤细胞。在多数情况下,肿瘤细胞要通过添加化学成分或通过引入新的基因使其更具抗原性,然后把它们接种给患者。患者的免疫系统识别这些肿瘤细胞表面的抗原,然后特异性地靶向表达相同抗原的肿瘤细胞。肿瘤细胞疫苗基本分为2种,即自体肿瘤细胞疫苗和同种异体肿瘤细胞疫苗^[13]。自体肿瘤细胞疫苗是由从接受治疗的患者的肿瘤组织中提取肿瘤细胞,经灭活处理后使其丧失致瘤性,但仍保持免疫原性的肿瘤细胞制备而成。自体肿瘤细胞疫苗可在手术后很快接种到患者体内,也可培养或冷冻起来以备后用。同种异体肿瘤细胞疫苗则是采用一些患者的特定类型肿瘤细胞而非接受治疗患者的肿瘤细胞制备而成。这些同种异体肿瘤细胞疫苗更像是普通药品而非专门为某患者制备的疫苗。某些异体肿瘤细胞疫苗则是从数个患者肿瘤细胞提取的混合肿瘤细胞制备而成。从表1可见,在本次统计的105种治疗性疫苗中,肿瘤细胞疫苗有12种,共进行17项临床试验;进入Ⅰ期临床试验的有5项,进入Ⅱ期临床试验的有9项,进入Ⅲ期临床试验的有2种3项。对进入Ⅲ期临床试验的2种疫苗介绍如下。

2.2.1 OncoVAX[®] OncoVAX[®] 是由美国 Vaccinogen 生物技术公司 (Vaccinogen, Inc., 该公司于2007年收购 Intracel 生物制药公司的产品) 采用患者自体大肠癌细胞开发的自体肿瘤细胞疫苗,用于在大肠癌切除后对

患者进行辅助治疗。该疫苗是一种由经照射后无增殖和无致瘤性但具有代谢活性的自体肿瘤细胞与活减毒分枝杆菌——TICE® BCG 结合而成的患者自体肿瘤细胞疫苗。该公司采用专利方法从切除的大肠癌组织中提取、纯化肿瘤细胞，再经放射处理，然后接种给患者，针对手术后可能仍存在于患者体内的残留癌细胞产生有效和个性化的免疫应答。杀灭残留癌细胞是预防肿瘤复发的关键。Vermorcken 等^[22]在随机Ⅲ期临床试验中考察了 OncoVAX® 对 254 例Ⅱ、Ⅲ期结肠癌患者的效果，患者随机分入手术组（对照组，126 例）和手术+疫苗组（治疗组，128 例），中位随访期为 5.3 年（8~107 个月）。在受试的患者中有 65 例患者复发，其中治疗组有 25 例，对照组有 40 例；治疗组患者的复发风险率降低（RR=44%，95%CI：7%~66%， $P=0.023$ ）。在患者分期分析中，OncoVAX® 对Ⅲ期结肠癌患者无显著疗效，但可明显延长Ⅱ期结肠癌患者的无复发期（ $P=0.011$ ），并且总复发风险率降低（RR=61%，95%CI：18%~81%），治疗组患者的无复发生存期明显延长[复发或死亡的风险率降低（RR=42%，95%CI：0%~68%）（ $P=0.032$ ）]。Uyl-de Groot 等^[23]用 OncoVAX® 对Ⅱ期结肠癌患者进行了Ⅲ期临床试验，结果表明，在 5.8 年的中位随访期间，OncoVAX® 明显延长了无复发间期（RFI）（相对风险降低 57.1%），提高了 5 年 OS 和无复发生存率等，所有这些试验目标都具有统计学意义。迄今，Vaccinogen 生物技术公司已完成了 5 项有关 OncoVAX® 对Ⅱ期结肠癌的安全性和有效性的临床试验，包括一项最佳剂量和方案的Ⅲa 期临床试验；就 OncoVAX® 与 FDA 已达成特殊评估协议（SPA）并被 FDA 授予快速通道资格。目前该公司用 OncoVAX® 治疗Ⅱ期结肠癌的关键Ⅲb 期临床试验正在进行中，预计于 2020 年 7 月初步完成，于 2022 年 7 月全部完成。该公司期待在 SPA 有效期内得到有利的试验结果，以支持其上市申请。此外，OncoVAX® 还对包括肾癌和黑素瘤等在内的实体瘤具有临床疗效。

2.2.2 Gemogenovatumel-T Gemogenovatumel-T (FANG, Vigil™) 是美国 Gradalis 生物制药公司 (Gradalis Inc.) 开发的包含经质粒编码的粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 和一种靶向弗林蛋白酶转化酶的新型双重功能短发夹 RNAi (bi-shRNAi) 的全自体肿瘤细胞疫苗。通常情况下，抑制弗林蛋白酶转化酶通道可阻止在恶性组织过度表达的转化生长因子

(TGF)- β 1 和 TGF- β 2 的活化；蛋白质的 TGF- β 家族成员能够抑制 T 细胞活性和 GM-CSF 诱导的树突状细胞突变，同时诱导和增殖天然杀伤细胞和淋巴因子活化的杀伤细胞，使其具有拮抗作用。Senzer 等^[24]用 gemogenovatumel-T 对晚期肿瘤患者进行了Ⅰ期临床试验，在长期随访（3 年）中证明了该疫苗的长期安全性和诱导循环活化体细胞抗击肿瘤细胞的作用。在用 gemogenovatumel-T 对晚期卵巢癌患者进行的Ⅱ期临床试验^[25]中，与接种 gemogenovatumel-T 前采用干扰素- γ (IFN- γ) 酶联免疫斑点检测法 (ELISPOT) 反应的基线 [约 97% (30/31) 阴性] 相比，接种后患者的 IFN- γ ELISPOT 反应为 100% (31/31) 阳性，且可见诱导抗击自体肿瘤细胞的循环活化 T 细胞群明显扩增。此外，对于与 ELISPOT 反应相关的 RFS，接种组患者的 RFS 平均为 826 d，中位数 604 d，而对照组 RFS 平均为 481 d，中位数 377 d ($P=0.033$)。基于在Ⅱ期临床试验中 gemogenovatumel-T 对卵巢癌患者的安全性、有效性、免疫原性和良好的耐受性，以及 93% 的患者仅在接种后 1 个月即产生了抗肿瘤抗原的 T 细胞活性等，Gradalis 生物制药公司于 2015 年 2 月开始用 gemogenovatumel-T 对 222 例手术切除和初步辅助化疗并产生完全应答 (CR) 的Ⅲb-Ⅳ期卵巢癌患者进行Ⅲ期临床试验，其主要目标是观察 OS，次要目标是观察 RFS，试验预计将于 2019 年 12 月完成。另外，该公司还开展了将 gemogenovatumel-T 与度伐鲁单抗 (durvalumab) 用于 33 例晚期乳腺癌患者的Ⅱ/Ⅲ期临床试验，该项试验主要是评价 gemogenovatumel-T 与度伐鲁单抗合用对患者的安全性、耐受性和有效性，试验预计将于 2020 年 6 月完成。

2.3 树突状细胞疫苗

DC 疫苗代表着治疗晚期癌症的一种有希望的新免疫疗法。DC 是一种可帮助免疫系统识别肿瘤细胞的有效抗原提呈细胞，其作用是对免疫系统效应器臂的 T 细胞进行识别、加工和提呈外源性抗原。因此，它能够将肿瘤细胞分解为肽并将肽的抗原提呈给 T 细胞，这样可以很容易使免疫细胞识别并攻击肿瘤细胞。迄今，美国 FDA 仅批准了 1 种 DC 疫苗——用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的 sipuleucel-T^[6]；瑞士和巴西分别各批准了 1 种 DC 疫苗——用于治疗脑肿瘤的 DCVax®-Brain 和用于治疗肾癌、黑素瘤的 HybriCell^[7]。

从表1可见, DC疫苗共有18种, 共进行27项临床试验, 其中进入I期临床试验的有9项, 进入II期临床试验的有12项, 进入III期临床试验的有6项, 是本次统计中进入III期临床试验的各类治疗性疫苗中数量最多的一类。然而, 美国免疫细胞治疗制剂公司开发的进入III期临床试验的ICT-107, 如前所述, 已于2017年6月中止了该项临床试验, 因此, 本文暂不对ICT-107进行介绍, 仅对其余4种DC疫苗的开发研究进展介绍如下。

2.3.1 大肠癌树突状细胞治疗性疫苗 大肠癌树突状细胞治疗性疫苗(APDC)是我国曹雪涛院士的研究团队研制的DC疫苗。他们将大肠癌患者自身体内的单核细胞培养成树突状细胞, 然后使这些细胞携带患者自身肿瘤抗原, 再注入患者体内。人体内的T细胞一旦遇到携带患者自身肿瘤抗原的树突状细胞后, 就会被激活, 并去识别和杀伤体内的肿瘤细胞。对该疫苗完成的I/II期临床试验证实, 采用APDC治疗大肠癌患者安全可行, 并可以显著诱导患者产生特异性抗肿瘤免疫应答, 提高转移性大肠癌治疗的有效率^[26]。APDC治疗性疫苗的III期临床试验于2015年7月开始, 预计于2019年12月初步完成, 于2020年12月全部完成^[27]。

2.3.2 Stapuldencel-T Stapuldencel-T(DCVAC/PCa)是捷克舒迪安生物技术公司(Sotio a.s.)利用前列腺癌患者在白细胞分离(leukapheresis)过程中获取的自体白细胞经体外培养成未成熟树突状细胞后, 用高静水压将肿瘤细胞的免疫原性细胞杀死, 并对未成熟的树突状细胞致敏, 使其成熟, 然后接种给前列腺癌患者。该公司还利用这一技术开发出用于治疗卵巢癌的治疗性疫苗DCVAC/OvCa和用于治疗肺癌的治疗性疫苗DCVAC/LuCa。Podrazil等^[28]在将DCVAC/PCa与多西他赛合用治疗25例转移性去势抵抗性前列腺癌患者的I/II期临床试验中, 受试者的中位OS为19个月, 明显长于分别采用Halabi列线图 and MSKCC列线图预测的11.8和13个月的中位OS, 未见DCVAC/PCa相关的不良反应。Kaplan-Meier生存分析表明, 与MSKCC风险列线图(HR=0.26, 95%CI: 0.13~0.51)和Halabi风险列线图(HR=0.33, 95%CI: 0.17~0.63)预测值相比, 患者的死亡风险降低, 且患者的外周血调节性T细胞(Tregs)明显降低。长期接种DCVAC/PCa可诱导和维持前列腺特异抗原(PSA)特异性T细胞生长。该公司于2014年5月在全球启动了将DCVAC/PCa用于转移性去势抵抗性前列腺癌患者的随机、双盲、安慰剂

对照、平行的III期临床试验^[29], 该试验计划在欧洲约20个国家和美国招募1170例患者, 所有患者均先接受多西他赛+强的松治疗, 然后按2:1的比例随机分入DCVAC/PCa组或安慰剂组; 该项试验的主要目标是OS, 预计于2018年9月初步完成, 于2019年6月全部完成。

2.3.3 DCVax[®]-L DCVax[®]-L是由美国西北生物治疗制剂公司(Northwest Biotherapeutics, Inc.)利用其平台技术DCVax[®]开发的用于治疗初诊多形性胶质母细胞瘤(GBM)的一种自体DC疫苗。该疫苗是利用白细胞分离技术将从GBM患者血液中提取的前体细胞(单核细胞)分化为树突状细胞, 使之成熟和活化, 并装载入从患者肿瘤组织(在手术切除肿瘤时收集的)获取的生物标志物(抗原)。在对树突状细胞装载生物标志物时“教会”它们识别免疫系统需要攻击的目标, 然后以非常高的纯度分离活化这些树突状细胞, 并制备成DCVax[®]-L疫苗。在用DCVax[®]-L对GBM患者进行的2项I/II期临床试验中, 共招募39例GBM患者, 包括20例初诊GBM患者, 19例复发性GBM和其他神经胶质瘤患者^[30]; 20例初诊GBM患者除了接受手术、放疗和化疗外还接种了DCVax[®]-L, 试验结果显示, 患者的PFS和OS分别为24和36个月; 到2011年7月的长期数据分析表明, 33%患者的中位生存期达到或超过48个月, 并且有27%的患者甚至达到或超过72个月, 而仅接受手术、放疗和化疗的患者的中位生存期为14.6个月; 到2013年, 仍有2例患者生存, 存活时间已超过10年。

该公司于2015年公布了有关最初欲进入III期临床试验但因肿瘤复发而不能入组的51例GBM患者采用III期临床试验的方法用DCVax[®]-L治疗的结果^[31]: 51例GBM患者中有20例为快速进展者, 25例患者为中度进展者, 1例患者为假性进展者。这51例GBM患者的中位OS为18.3个月, 其中约30%(15/51)的患者生存超过2年。20例快速进展者的中位OS为15.3个月(有些存活达37.1个月), 根据相似患者人群的公开文献报道, 采用现有疗法治疗的患者的预期中位OS为8.3~10.3个月, 这20例患者的OS比一般患者的预期生存期约延长了50%。此外, 35%(7/20)的患者生存超过18个月。25例中度进展患者的中位OS达21.5个月(有些存活达40.7个月), 而一般初诊GBM患者的中位OS为14.6个月, 比预期生存时间延长了

50%，此外，36%（9/25）的患者生存超过24个月，24%（6/25）的患者超过30个月；16%（4/25）的患者达到35~40个月以上。1例假性进展患者的OS为30.1个月，且仍存活着。另外5例无分类的GBM患者的中位OS为9.1个月。

该公司开展的将DCVax[®]-L用于初诊GBM患者的Ⅲ期临床试验始于2006年，原计划招募348例受试者，从2008年6月开始招募患者，到2015年11月共招募331例患者^[32]，同时终止了原计划中剩余的17例患者的招募。2017年2月3日，终止招募患者的方案得到FDA批准^[33]。该项试验的主要目标是PFS，包括像复发和残留肿瘤增大等肿瘤进展的PFS事件最多达到248起；次要目标为OS，包括像死亡等OS事件最多达到233起等。随着试验的进行，PFS和OS事件仍在累积中。截至2017年2月3日，PFS事件的数量已超过248起，但OS事件233起的目标数还未达到。根据公司的预测，OS事件要达到233起仍需数月。当OS事件目标数达到并且对PFS和OS目标的质量控制检查完成后，该项试验将进入数据锁定阶段，然后外部统计人员和专家将对临床试验数据进行独立分析。

2.3.4 Rocapuldencel-T Rocapuldencel-T（AGS-003）是美国Argos治疗制剂公司（Argos Therapeutics, Inc.）利用其精准免疫疗法的Arcelis[®]技术平台开发的用患者自体的扩增肿瘤RNA和合成的CD40L RNA进行电穿孔而制成的成熟单核细胞衍生树突状细胞疫苗。Amin等^[34]开展了一项将AGS-003与舒尼替尼合用于21例晚期肾癌（RCC）患者的Ⅱ期临床试验，结果显示，13例（62%）患者产生了临床效果（9例产生应答，4例病情稳定），但无产生CR的患者。所有患者的中位PFS为11.2个月（95%CI: 6.0~19.4），中位OS为30.2个月（95%CI: 9.4~57.1）；7例（33%）患者至少存活了4.5年，5例（24%）存活了5年以上，包括2例在该报告完成时处于无疾病进展的持续应答期；患者对AGS-003的耐受性良好，仅在接种部位出现轻微的不良反应。根据Ⅱ期临床试验的结果，该公司于2013年初启动了将AGS-003+舒尼替尼用于462例晚期或转移性肾癌患者的Ⅲ期临床试验（ADAPT）。2017年9月11日，ADAPT临床试验的主要研究人员在2017年欧洲医学肿瘤学会（ESMO）大会上公布了ADAPT的试验结果。截至2017年2月3日的Ⅲ期临床试验中期试验结果^[35]显示，联合治疗组42.7%（131/307）的患者产生了客观应答，而对照

组为39.4%（61/155）；联合治疗组的中位持续应答时间为8.4个月，而对照组为6.3个月。此外，联合治疗组中产生客观应答患者的持续应答时间达到36个月以上者占16%，而对照组仅占7%；在117例完成免疫应答分析的患者中，有96例（82%）符合预定的免疫应答标准。因此，该研究认为，AGS-003对于绝大多数患者都具有刺激免疫应答的预期效果。值得注意的是，在2月份的中期试验结果分析时免疫应答者的中位OS还未统计出。另外，在分析接种疫苗至少7次的患者的免疫应答数据中，观察到AGS-003诱导记忆T细胞数量和OS具有相关性，这与该疫苗的作用机制一致。公司预计该项试验的完整数据于2018年12月完成。

2.4 核酸疫苗

核酸疫苗可细分为质粒DNA疫苗、RNA疫苗和病毒载体疫苗，它们具有结合活减毒疫苗和重组病毒载体疫苗的优势，且无常见的与活减毒疫苗安全方面和制备相关的问题^[36]。尽管目前还没有获得批准用于临床的核酸疫苗，但相关研究对DNA疫苗和病毒载体疫苗已进行了广泛的临床试验评价，表明其安全可靠并具有免疫原性；而RNA疫苗由于能够释放肿瘤衍生的大量特异性抗原并诱导体液和细胞免疫应答，提供共刺激信号，且具有良好的耐受性而无致癌潜能等，愈来愈受到重视^[37]。从表1可见，核酸疫苗的数量居第2位，有27种；共进行34项临床试验，进入Ⅰ期临床试验的有19项，进入Ⅱ期临床试验的有10项，进入Ⅲ期临床试验的有5项。这5项Ⅲ期临床试验包括2种DNA疫苗和2种病毒载体疫苗。重点对其中3种肿瘤疫苗介绍如下。

2.4.1 OSE-2101 OSE-2101（EP-2101，IDM 2101，Tedopi[®]）是法国OSE免疫治疗制剂公司（2016年由OSE Pharma S.A与Effimune SA合并而成）从美国原IDM制药公司（IDM Pharma, Inc.）获得知识产权的候选DNA疫苗。该疫苗是采用Memopi[®]技术从5种肿瘤相关抗原（CEA、HER2/neu、p53、MAGE 2和MAGE 3）中选出免疫应答较强的10种表位（2种天然表位，7种经修饰或模拟表位和1种PADRE表位），并进行化学优化而组成的DNA肿瘤疫苗^[38]。IDM制药公司开展了将OSE-2101用于HLA-A2阳性Ⅲb、Ⅳ期或复发性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的Ⅱ期临床试验，其中期分析结果显示：接种OSE-2101疫苗患者（接种组68例）的1年存活率为60%，中位存活期为583 d；而对

照组 72 例 HLA-A2 阴性患者的 1 年存活率为 49%，中位存活期为 361 d。另外，该研究显示，接种组 86% (54 例) 患者疾病稳定期达 3 个月及以上；27% (17 例) 患者继续治疗长达 1 年无疾病复发；22% (14 例) 患者继续治疗长达 2 年无疾病复发。该疫苗可延长 NSCLC 患者生存时间，且其毒性轻微，主要是接种部位不良反应^[39]。这些数据为该疫苗进一步进行临床试验提供了支持。

2016 年 2 月 OSE 免疫治疗制剂公司启动了将 OSE-2101 作为 2、3 线药物与多西他赛或培美曲塞对比用于 HLA A2⁺ III 期或 IV 期 NSCLC 患者的 III 期临床试验。该项试验的主要目标是 OS，次要目标包括 PFS 和客观应答率 (ORR) 等，预计招募 500 例患者，并于 2018 年 3 月初步完成，2020 年全部完成。此外，该公司与法国肿瘤学多学科合作协会 (GERCOR) 合作，正在进行将 OSE-2101 用于胰腺癌患者的 II 期临床试验。

2.4.2 VGX-3100 VGX-3100 是由美国 Inovio 制药公司 (Inovio Pharmaceuticals, Inc.) 开发的 DNA 疫苗。该疫苗含有 2 个靶向于 16、18 型 HPV 相关的 E6 和 E7 癌基因的 DNA 质粒，而 E6 和 E7 癌基因是负责将感染 HPV 的细胞转化为癌前病变或癌细胞的基因。因此，该疫苗被设计用于提高针对受 16、18 型 HPV 感染或转化细胞的 T 细胞免疫应答，且没有使患者丧失生殖功能的相关风险^[40]。Trimble 等^[41]于 2011 年 10 月—2013 年 7 月在 167 例与 16、18 型 HPV 相关的高度宫颈鳞状上皮内病变 (HSIL) 患者中开展了一项随机、双盲、安慰剂对照的 II b 期临床试验，将 125 例患者分入 VGX-3100 组，42 例分入安慰剂组。在这 125 例治疗组和 42 例安慰剂组患者中，分别有 11 例和 2 例无组织病理学结果；分别另有 7 例和 4 例因各种原因而排除试验统计之外。因此，在符合方案分析 (PPA) 中，107 例 VGX-3100 组患者中有 53 例 (49.5%)，和 36 例安慰剂组患者中有 11 例 (30.6%) 出现了组织病理学消退 [两组的百分比差约为 19.0% (95%CI: 1.4%~36.6%)， $P=0.034$]；在修正的意向治疗分析中，114 例 VGX-3100 组患者中有 55 例 (48.2%)，和 40 例安慰剂组中有 12 例 (30.0%) 出现了组织病理学消退 [两组的百分比差为 18.2% (95%CI: 1.3%~34.4%)， $P=0.034$]；治疗组患者的耐受性良好，最常见的不良反应为接种部位红斑，未见严重不良反应报道。该公司于 2017 年

6 月在全球 100 多个医疗中心启动了将 VGX-3100 用于 198 例与 16、18 型 HPV 相关的宫颈 HSIL 患者的 III 期临床试验，该项试验预计于 2019 年 8 月初步完成，于 2020 年 8 月全部完成。

另外，Inovio 制药公司于 2018 年 1 月 2 日宣布，已与北京东方略生物医药科技股份有限公司 (Apollonio Corp.) 签署了一份修订协议，北京东方略生物医药科技股份有限公司获得了 VGX-3100 在中国的独家开发和商业经营权^[42]。

2.4.3 ProstAtak[®] (AdV-tk+valacyclovir) ProstAtak[®] 是美国 Advantagene 生物技术公司 (Advantagene, Inc.) 开发的用于预防和治疗前列腺癌复发的腺病毒载体肿瘤疫苗。与传统疫苗不同，ProstAtak[®] 是用于预防肿瘤复发的疫苗；并且与美国 FDA 2010 年批准的首个用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的自体 DC 疫苗 sipuleucel-T 不同，它是通过基因转移方法分 3 次直接将含有单纯疱疹病毒胸苷激酶基因 (aglatimagene besadenovec, AdV-tk) 的疫苗注射入前列腺肿瘤内，然后连续服用伐昔洛韦 14 d。其原理是初始局部细胞毒性通过伐昔洛韦磷酸化产生的核苷类似物介导，快速启动免疫系统，检测和破坏残留和复发的癌细胞^[43]。ProstAtak[®] 与放射疗法合用在 I、II 期临床试验中显示出协同疗效而不增加毒性，并且肿瘤复发率低于预期。Advantagene 生物技术公司从 2011 年 9 月开始启动了将 ProstAtak[®] 与放射疗法合用于 711 例中度至高危局限性前列腺癌患者的随机、全盲、安慰剂对照的 III 期临床试验，受试者按 2:1 的比例随机分为治疗组和对照组。该项试验预计于 2020 年完成。如果试验进展顺利，该疫苗将在几年内获得 FDA 的批准，因为 ProstAtak[®] 的早期临床试验数据为该疫苗获得 FDA“快速通道”认定，并为 FDA 专门批准加速 III 期临床试验提供了足够的支撑。另外，该公司将 ProstAtak[®] 用于 156 例初诊为局限性前列腺癌患者的 II/III 期临床试验也早已于 2016 年 5 月启动，该项试验预计于 2019 年 12 月初步完成^[44]。此外，该公司于 2018 年 4 月 27 日宣布与百时美施贵宝公司进行临床试验合作，启动将 ProstAtak[®] 与百时美施贵宝已获得 FDA 批准的程序性死亡蛋白-1 (PD-1) 免疫检查点抑制剂纳武单抗 (nivolumab, Opdivo[®]) 合用于初诊恶性胶质瘤患者的 I/II 期临床试验，以评价 ProstAtak[®] 与纳武单抗合用的安全性、耐受性和初步疗效等^[45]。

2.5 其他疫苗

其他疫苗即本文统计的 105 种疫苗中不属于抗原疫苗、肿瘤细胞疫苗、DC 疫苗、核酸疫苗这 4 类的其他治疗性疫苗。从表 1 可见，其他疫苗有 12 种，共进行 20 项临床试验。进入 I 期和 II 期临床试验的各 9 项，进入 III 期临床试验的有 2 种。对进入 III 期临床试验的 2 种治疗性疫苗介绍如下。

2.5.1 AXAL AXAL (axalimogene filolisbac, ADXS11-001) 是美国 Advaxis 免疫治疗制剂公司 (Advaxis Immunotherapeutics Inc.) 开发的一种用于治疗 HPV 相关肿瘤的活减毒、非致病性生物工程化单核细胞增生性李斯特菌-李斯特菌溶胞素 (Lm-LLO) 疫苗。该疫苗可诱导机体产生针对肿瘤抗原的抗肿瘤 T 细胞，同时消减肿瘤微环境为保护肿瘤免受免疫 T 细胞攻击所具有的天然保护能力，从而可对抗 HPV 相关肿瘤。2009 年首次单用 AXAL 对 15 例浸润性宫颈癌 (ICC) 患者进行安全性评价的 I 期临床试验结果显示，该疫苗的安全性是可接受的^[46]。在 13 例可评价的患者中，1 例出现部分抗肿瘤应答，肿瘤负荷减少 32%；7 例患者病情稳定，5 例患者出现疾病进展；所有患者均出现了流感样症状并得到了对症治疗；6 例 (40%) 患者出现了严重的 (3 级) 但无 4 级不良反应；在用最大剂量 AXAL 时，一些患者发生高热并出现剂量限制性低血压；2 例患者死亡，但被认为与接种疫苗无关。Basu 等^[47] 在印度开展了将 AXAL 或 AXAL+ 顺铂用于 110 例曾接受过化疗和 (或) 放疗的复发性宫颈癌患者的随机 II 期临床试验，该项试验的主要目标是确定 AXAL 的疗效和安全性。患者随机分入 AXAL 组和 AXAL+ 顺铂组，试验结果显示：AXAL 组和 AXAL+ 顺铂组的生存率和应答率无差异；该研究总体应答率为 11% [110 例受试者中，CR 6 例，部分应答 (PR) 6 例]，平均应答持续时间为 10.5 个月；另有 35 例患者病情稳定超过 3 个月，疾病控制率为 43% (47/110)；36% (39/110) 患者生存 12 个月，28% (31/110) 患者生存 18 个月。可能与 AXAL 相关的严重不良事件 (SAE) 有 2 例 (3 级)。结论是 AXAL 单用或与化疗药合用对晚期宫颈癌患者都是安全的，具有可预测和可控的安全性，且其耐受性良好。另外，36% 的患者生存达 12 个月和 11% 的应答率使人深受鼓舞，提示 AXAL 对于复发性宫颈癌具有显著的临床疗效。

该公司于 2016 年 9 月启动了将 AXAL 作为辅助

免疫疗法用于 450 例曾接受化疗和 (或) 放疗的高危局部晚期宫颈癌 (HRLACC) 患者的随机 III 期临床试验^[48]。该项试验的主要目标是无病生存率 (DFS)，次要目标包括总生存率、安全性和耐受性。该疫苗作为 HRLACC 患者的辅助治疗性疫苗已先后获得美国 FDA 的专门评估协议 (SPA) 和快速通道资格以及浸润性宫颈癌的罕见病用药资格。该项临床试验预计于 2020 年初步完成，于 2021 年全部完成。此外，该公司还正在开展 AXAL 单用以及与其他药合用于头颈癌、直肠癌等肿瘤患者的数项 I、II 期临床试验。

2.5.2 表皮生长因子通道靶向疫苗 表皮生长因子通道靶向疫苗 (EGF-PTI) 是英国 Bioven 生物制药 (欧洲) 有限公司 [Bioven (Europe) Limited, 马来西亚 Bioven 国际生物技术公司的子公司] 从古巴哈瓦那分子免疫学中心获得许可在欧洲、亚洲、澳大拉西亚和美国等地有经营权的治疗性肿瘤疫苗。该疫苗在古巴被称为 CIMAvax EGF，于 2008 年上市。该疫苗包含与脑膜炎奈瑟菌外膜蛋白 P64k 缀合的重组人表皮生长因子 (EGF)，靶向与肿瘤生长相关的 EGF/EGF 受体 (EGFR) 通道。该疫苗的作用机制是诱导靶向血液循环中 EGF 的抗 EGF 抗体的产生，通过增加抗 EGF 抗体，降低血液中 EGF 的浓度，以防止 EGF 与 EGFR 结合。因此，EGF-PTI 并不直接靶向癌细胞，而是通过阻断肿瘤所需要的生长刺激来抗击肿瘤^[49]。Rodriguez 等^[50] 开展了将 CIMAvax EGF 用于 405 例 III B/IV 期 NSCLC 患者的 III 期临床试验，所有患者在接受 4~6 个疗程的铂类双联化疗后病情稳定、出现部分或完全应答时按 2:1 的比例随机分入治疗组 [CIMAvax EGF+ 最佳支持护理 (BSC)] 和对照组 (单用 BSC)。该项试验的主要目标是 OS，次要目标是评价血清 EGF 浓度，免疫原性和安全性。试验结果表明，治疗组的生存优势显著 (HR=0.77, P=0.036)，中位生存时间 (MST) 为 12.43 个月，而对照组为 9.43 个月。治疗组基础 EGF 水平高的患者的 MST 为 14.66 个月。接受 4 次疫苗治疗患者的 5 年生存率为 16.2%，对照组为 6.2%。按照标准的未加权对数秩检验，各组的生存差异具有显著性 (HR=0.77, 95%CI 为 0.61~0.98, P=0.036)。在本次研究中，即使是接受治疗时间较长 (2 年以上) 的患者，CIMAvax EGF 也非常安全，并且无累积毒性，最常见的不良反应为 1 级或 2 级接种部位疼痛、发热、呕吐和头痛。目前 Bioven 生物制药 (欧洲) 有限公司正在进行将 EGF-

PTI 用于 418 例 NSCLC 患者的 III 期临床试验。该项试验主要是进一步证明 EGF-PTI 对于不能手术的晚期 NSCLC 患者的安全性和有效性, 预计于 2020 年 3 月全部完成。此外, 该疫苗在阿根廷、巴西、哥伦比亚和巴拉圭等国的上市申请正在审批之中, 而在美国、英国、加拿大等国仍在进行临床试验。

3 结语

迄今, 对肿瘤疫苗的探索研究已进行了一个多世纪, 但是将肿瘤疫苗开发为临床有效的治疗性疫苗却一直是个挑战。经过世界各国生物医药专家大量的努力, 肿瘤疫苗的开发获得了一些进展, 在预防性肿瘤疫苗开发方面, 美国 FDA 批准了用于预防肝癌的乙型肝炎病毒疫苗和预防宫颈癌、肛门癌等癌症的 HPV 疫苗^[5]; 在治疗性肿瘤疫苗开发方面, 瑞士等国先后批准了 5 种肿瘤疫苗^[7], 美国 FDA 于 2010 年批准了 sipuleucel-T^[6], 这些进展推动了治疗性肿瘤疫苗开发与研究的不断深入。根据美国 PhRMA 2017 年 11 月 9 日发布的《2017 年疫苗研发报告(修订版)》^[9] 和 NIH 的“ClinicalTrial.gov”数据库网站的数据, 目前有 105 种治疗性肿瘤疫苗正在进行 143 项 I~III 期临床试验。根据相关分类法对这 105 种肿瘤疫苗分类, 共分为抗原疫苗、肿瘤细胞疫苗、DC 疫苗、核酸疫苗和其他疫苗 5 大类。在这 5 大类疫苗中, 共进行 19 项 III 期临床试验。美国 FDA 于 2010 年批准的首个治疗性肿瘤疫苗即原美国 Dendreon 生物技术公司(现加拿大 Valeant 国际制药公司)开发

的 sipuleucel-T 就是 DC 疫苗, 说明在肿瘤疫苗的研发中, 国际生物制药公司更重视该类肿瘤疫苗的开发。我国也已主导或参与了许多肿瘤疫苗的研发, 例如曹雪涛院士研究团队研制的 APDC 疫苗, 香港长江生命科技集团有限公司的子公司 Polynoma 免疫肿瘤学有限责任公司开发的多价黑素瘤疫苗 seviprotimut-L 和台湾浩鼎生技股份有限公司开发的 OBI-822 等, 以及北京东方略生物医药科技股份有限公司获得了美国 Inovio 制药公司的 VGX-3100 在中国的独家开发和商业经营权^[43]。这些进入 III 期临床试验的肿瘤疫苗, 有些在 II 期或 III 期临床试验的中期分析报告中, 无论是在延长 RFS、OS 方面, 还是在耐受性、安全性等方面, 都显示出良好的开发前景。例如, 美国癌症疗法进展公司开发的多克隆抗体刺激疫苗(PAS)在 II 期临床试验中, 与无应答者相比, 出现抗 G17 应答者的存活期明显更长^[19]。再如, 美国西北生物治疗制剂公司开发的 DCVax[®]-L 疫苗, 在对因肿瘤复发而不能入组 III 期临床试验的 51 例 GBM 患者进行的试验中, 他们在试验中的中位 OS 为 18.3 个月, 约 30% 的患者存活超过 2 年^[31]。随着纳武单抗(Opdivo[®])、派姆单抗(Keytruda[®])等免疫检查点抑制剂的成功开发, 许多生物技术公司也开始尝试将其在研的治疗性疫苗与免疫检查点抑制剂合用于肿瘤患者。随着人们对肿瘤生物学认识和理解的增强与深入, 以及世界各国政府和研究机构对治疗性疫苗研发投入的增加, 治疗性肿瘤疫苗的开发将展现出良好的前景。

[参考文献]

- Guo C Q, Manjili M H, Subjeck J R, et al. Therapeutic cancer vaccines: past, present and future[J]. *Adv Cancer Res*, 2013, 119(3): 421-475.
- McCarthy E F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas[J]. *Iowa Orthop J*, 2006, 26: 154-158.
- Sylvester R J. Bacillus Calmette-Guérin treatment of non-muscle invasive bladder cancer [J]. *Int J Urol*, 2011, 18(2): 113-120.
- Parish C R. Cancer immunotherapy: the past, present and future [J]. *Immunol Cell Biol*, 2003, 81(2): 106-113.
- National Vaccine Information Center. Hepatitis B disease & vaccine information[EB/OL]. [2017-12-06]. <https://www.nvic.org/Vaccines-and-Diseases/Hepatitis-B.aspx>.
- National Cancer Institute. FDA approval for Sipuleucel-T [EB/OL]. (2013-07-03) [2017-12-06]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-sipuleucel-T>.
- Ogi C, Aruga A. Clinical evaluation of therapeutic cancer vaccines[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2013, 9(5): 1049-1057.
- European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for oncopophage[EB/OL]. (2009-11-19) [2018-03-05]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/03/WC500075459.pdf.
- PhRMA. Medicines in development for vaccines 2017 update[EB/OL]. (2017-11-09) [2017-12-03]. http://phrma-docs.phrma.org/files/dmfile/2017-Vaccines-in-Development_Product-List_Final.pdf.
- National Cancer Institutes. Cancer vaccines [EB/OL]. [2017-12-06]. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/vaccines-fact-sheet>.

- [11] Kumar V P, Prasanthi S, Lakshmi V R S, *et al.* Cancer vaccines: a promising role in cancer therapy[J]. *Acad J Cancer Res*, 2010, 3(2): 16-21.
- [12] Cancer Research UK. Vaccines to treat cancer[EB/OL]. (2017-08-21) [2017-12-06]. <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/biological-therapy/types/cancer-vaccines>.
- [13] Jaganti V, Das S, Sampath T S. A review on cancer vaccines[J]. *Int J Pharma Bio Sci*, 2011, 2(3): 86-97.
- [14] Graziano D F, Finn O J. Tumour antigens and tumour antigen discovery[J]. *Cancer Treat Res*, 2005, 123: 89-111.
- [15] National Cancer Institute. Globo H-KLH immunostimulant OPT-822[EB/OL]. [2017-12-07]. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug?cdrid=724401>.
- [16] Huang C S, Yu A L, Tseng L M, *et al.* Randomized phase II/III trial of active immunotherapy with OPT-822/OPT-821 in patients with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (suppl 15): 1003.
- [17] Polynoma LLC. Polynoma commences phase III melanoma vaccine clinical trial - first patient dosed in global study[EB/OL]. (2012-06-04) [2017-12-07]. <http://polynoma.com/wp-content/uploads/2012/02/PolynomaCommencesPhaseIIIMelanomaVaccineClinicalTrial.pdf>.
- [18] Brett B T, Smith S C, Bouvier C V, *et al.* Phase II study of anti-gastrin-17 antibodies, raised to G17DT, in advanced pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(20): 4225-4231.
- [19] Rocha-Lima C M, de Queiroz Marques Junior E, Bayraktar S, *et al.* A multicenter phase II study of G17DT immunogen plus irinotecan in pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(3): 479-486.
- [20] Cancer Advances Inc. Polyclonal antibody stimulator [EB/OL]. [2017-12-08]. <http://canceradvancesinc.com/product.html>.
- [21] Market Research Reports. Pancreatic cancer therapeutics in major developed markets: G17DT expected to rake in highest revenue by 2021[EB/OL]. (2016-01-06) [2017-12-08]. <https://www.Marketresearchreports.com>.
- [22] Vermorken J B, Claessen A M, van Tinteren H, *et al.* Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9150): 345-350.
- [23] Uyl-de Groot C A, Vermorken J B, Hanna M G Jr, *et al.* Immunotherapy with autologous tumor cell-BCG vaccine in patients with colon cancer: a prospective study of medical and economic benefits [J]. *Vaccine*, 2005, 23(17/18): 2379-2387.
- [24] Senzer N, Barve M, Nemunaitis J, *et al.* Long term follow up: phase I trial of "bi-shRNA furin/GM-CSF DNA/Autologous Tumor Cell" immunotherapy (FANG™) in advanced cancer [J]. *J Vaccines Vaccin*, 2013, 4(8): 209.
- [25] Oh J, Barve M, Matthews C M, *et al.* Phase II study of Vigil (R) DNA engineered immunotherapy as maintenance in advanced stage ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143 (3): 504-510.
- [26] 杨洋. 大肠癌治疗性疫苗 II 期临床研究获新进展 [N]. 科技日报, 2006-07-11 (第 1 版).
- [27] ClinicalTrials.gov. Trial of antigen pulsed dendritic cells (APDC) in metastatic colorectal cancer [EB/OL]. (2015-07-20) [2017-12-10]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02503150?term=NCT02503150&rank=1>.
- [28] Podrazil M, Horvath R, Becht E, *et al.* Phase I/II clinical trial of dendritic-cell based immunotherapy (DCVAC/PCa) combined with chemotherapy in patients with metastatic, castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(20): 18192-18205.
- [29] Beer T M, Vogelzang N, Bartůňková J, *et al.* Autologous dendritic cell immunotherapy (DCVAC/PCa) added to docetaxel chemotherapy in a phase III trial (viable) in men with advanced (mCRPC) prostate cancer[J]. *J Immuno Ther Cancer*, 2015, 3(Suppl 2): 164.
- [30] Polyzoidis S, Ashkan K. DCVax®-L—developed by northwest biotherapeutics[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2014, 10(11): 3139-3145.
- [31] Northwest Biotherapeutics. NW BIO Reports promising survival data in 51 GBM patients treated with DCVAX®-L[EB/OL]. (2015-03-27)[2017-12-22]. <https://www.nwbio.com/nw-bio-reports-promising-survival-data-51-gbm-patients-treated-dcvax-l/>.
- [32] Bosch M L. DCVax®-L for newly diagnosed glioblastoma multiforme (GBM) phase III trial update in DCVax update on clinical programs [EB/OL]. (2017-08-31) [2017-12-22]. <https://www.nwbio.com/Boston-slides-31Aug2017-v0.5.pdf>.
- [33] Goldman L. NW Bio announces lifting of clinical hold on DCVax®-L phase III trial by FDA; progression-free survival events reached; overall survival events not yet reached[EB/OL]. (2017-02-06) [2017-12-22]. <https://finance.yahoo.com/news/nw-bio-announces-lifting-clinical-143000739.html>.
- [34] Amin A, Dudek A Z, Logan T F, *et al.* Survival with AGS-003, an autologous dendritic cell-based immunotherapy, in combination with sunitinib in unfavorable risk patients with advanced renal cell carcinoma (RCC): phase 2 study results[J]. *J Immunother Cancer*, 2015, 3(14): 1-13.
- [35] Katz R. Argos therapeutics reports on interim analysis of phase 3

- ADAPT trial presented at ESMO 2017 congress [EB/OL]. (2017-09-12) [2017-12-22]. <http://ir.argotherapeutics.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=1040041>.
- [36] Ulmer J B, Mason P W, Geall A, *et al*. RNA-based vaccines[J]. *Vaccine*, 2012, 30(30): 4414-4418.
- [37] McNamara M A, Nair S K, Holl E K. RNA-based vaccines in cancer immunotherapy[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 794528.
- [38] OSE Immunotherapeutics.Tedopi[®], based on Memopi[®] technology, a combination of optimized neoepitopes to induce specific T-cell activation in immuno-oncology [EB/OL]. [2018-01-02]. <http://ose-immuno.com/en/science-technologie/immunotherapie-et-cancer/tedopi-une-immunotherapie-t-specifique-dactivation/>.
- [39] IDM Pharma, Inc. IDM Pharma presents new data on IDM-2101 in non-small cell lung cancers[EB/OL]. (2008-06-02) [2018-01-04]. <https://www.news-medical.net/news/2008/06/02/38816.aspx>.
- [40] Hertel B. Inovio pharmaceuticals demonstrates T cell immune response durability with fourth dose of therapeutic cervical dysplasia and cancer DNA vaccine[EB/OL]. (2011-05-09)[2018-01-04]. <http://ir.inovio.com/news-and-media/news/press-release-details/2011/Inovio-Pharmaceuticals-Reports-Long-Term-Immune-Responses-from-Therapeutic-Cervical-Dysplasia-and-Cancer-DNA-Vaccine/default.aspx>.
- [41] Trimble C L, Morrow M P, Kraynyak K A, *et al*. Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(10008): 2078-2088.
- [42] Richardson J. Inovio enters license and collaboration agreement with ApolloBio to develop and commercialize VGX-3100 in Greater China[EB/OL]. (2018-01-02) [2018-01-04]. <http://ir.inovio.com/news-and-media/news/press-release-details/2018/Inovio-Enters-License-and-Collaboration-Agreement-with-ApolloBio-To-Develop-and-Commercialize-VGX-3100-in-Greater-China/default.aspx>.
- [43] Hedden J. ProstAtak [EB/OL]. (2015-09-24) [2018-01-04]. <https://pharmstore.informa.com/product/prostatak>.
- [44] ClinicalTrials.gov. Randomized controlled trial of ProstAtak[®] immunotherapy during active surveillance for prostate cancer (ULYSSES) [EB/OL]. (2016-05-11)[2018-09-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02768363?term=ProstAtak&rank=2>.
- [45] Chiocia E A. Malignant glioma[EB/OL]. (2018-08-24)[2018-09-20]. <https://www.advantagene.com/malignant-glioma>.
- [46] Maciag P C, Radulovic S, Rothman J. The first clinical use of a live-attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine: a phase I safety study of Lm-LLO-E7 in patients with advanced carcinoma of the cervix[J]. *Vaccine*, 2009, 27(30): 3975-3983.
- [47] Basu P, Mehta A O, Jain M M, *et al*. ADXS11-001 immunotherapy targeting HPV-E7: final results from a phase II study in Indian women with recurrent cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(suppl_15): 5610.
- [48] Semedo D. Advaxis begins phase 3 study of AXAL for advanced cervical cancer[EB/OL]. (2016-11-09)[2017-10-20]. <https://cervicalcancernews.com/2016/11/09/advaxis-begins-phase-3-study-axal-advanced-cervical-cancer/9>.
- [49] Rodríguez P C, Rodríguez G, González G, *et al*. Clinical development and perspectives of CIMAvax EGF, Cuban vaccine for non-small-cell lung cancer therapy[J]. *MEDICC Rev*, 2010, 12(1): 17-23.
- [50] Rodriguez P C, Popa X, Martínez O, *et al*. A phase III clinical trial of the epidermal growth factor vaccine CIMAvax-EGF as switch maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(15): 3782-3790.