CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CIMAvax-EGF®. (Conjugado químico de Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante P64K).
Forma farmacéutica:	Emulsión para inyección IM.
Fortaleza:	1 mg/mL.
Presentación:	Estuche por 4 jeringuillas plásticas estériles de 2 mL (sin cubierta de goma en el émbolo), 8 agujas estériles 21 G x 1½, 1 estuche por 4 bulbos de vidrio incoloro con 0,8 mL de conjugado y 1 estuche por 4 bulbos de vidrio ámbar con 0,8 mL de Montanide ISA 51 VG.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba. Planta 3 Ingrediente farmacéutico activo Producto terminado Llenado y envase del adyuvante 2. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejucal, Cuba. *Planta de Productos Parenterales 3* *Llenado* Planta de Productos Parenterales 2 Inspección visual Planta de envase Envase 3. SEPPIC, París, Francia. Formulación del adyuvante 4. ELAIAPHARM, Valbonne, Francia. Formulación y llenado del adyuvante
Número de Registro Sanitario:	B-08-063-L03.
Fecha de Inscripción:	12 de junio de 2008

Composición:

Cada bulbo de 0,8 mL de conjugado contiene:

Conjugado rEGF-rP64k	0,8 mg
Cloruro de sodio	
Fosfato de sodio dibásico anhidro	
Cloruro de potasio	

Fosfato de potasio monobásico
Agua para inyección

Cada bulbo de 0,8 mL de adyuvante Montanide ISA 51 VG contiene:

Monooleato de mannide	77,52 mg
Aceite mineral	602,48 mg

Plazo de validez:	36 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones Terapéuticas:

CIMAvax-EGF® está indicado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios avanzados (IIIb/IV), después de primera línea de quimioterapia y con concentración elevada del Factor de Crecimiento Epidérmico en suero (EGF, *epidermal growth factor*, por sus siglas en inglés), igual o mayor de 870 pg. /mL).

Contraindicaciones:

CIMAvax-EGF® está contraindicado en niños, embarazadas o en período de lactancia, en sujetos con historia de alergia a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna, en pacientes portadores de enfermedades intercurrentes no controladas incluyendo infecciones activas, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, angina de pecho inestable y arritmia cardíaca. Se contraindica, además, en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la ciclofosfamida.

Precauciones

CIMAvax-EGF® se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

CIMAvax-EGF® debe ser empleada en pacientes con concentración basal de EGF en suero elevada, igual o mayor de 870 pg. /mL.

La medición de la concentración del EGF en suero debe realizarse con técnicas robustas, seguras y sensibles.

El tratamiento con CIMAvax-EGF® debe aplicarse bajo la supervisión de un profesional sanitario calificado.

Se debe verificar la formación de la emulsión antes de administrar CIMAvax-EGF®. La emulsión es homogénea de un amarillo muy claro, sin burbujas, sin una interface líquida que lo diferencie.

CIMAvax-EGF® no contiene preservo en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la emulsión y desechar cualquier remanente no utilizado.

Existe incompatibilidad química entre el Montanide ISA 51 VG y las juntas de goma de las jeringuillas, por lo que se recomienda utilizar jeringuillas sin cubierta de goma en el émbolo para realizar la emulsión del antígeno (conjugado rhEGF-rP64K) con el adyuvante (Montanide ISA 51 VG) y para administrar CIMAvax-EGF®.

Recomendaciones generales

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: Se han descrito reacciones de hipersensibilidad y de anafilaxia. Por la posibilidad de presentarse este tipo de reacción debe disponerse de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato. Además, se recomienda observación estrecha durante al menos 15 minutos después de la vacunación. No se recomienda continuar las inmunizaciones en caso de presentarse un evento de anafilaxia relacionado con CIMAvax- EGF®.

Efectos indeseables:

Datos conjuntos de seis estudios clínicos con CIMAvax-EGF®, que incluyen 2864 pacientes expuestos con un rango de seguimiento entre 12 y 60 meses, describe como reacciones adversas más frecuentes: reacción en el sitio de inyección (25,18 %), fiebre (15,71 %), fatiga (6,71 %) y escalofríos (5,17 %); todos, de intensidad ligera o moderada (grado 1 o 2).

Las reacciones adversas notificadas se listan de acuerdo con la siguiente frecuencia: muy frecuente (muy común): ≥1/10, frecuente (común): ≥ 1/100 a < 1/10, infrecuente (poco común): ≥1/1000 a < 1/100 y raro: ≥ 1/10 000 a < 1/1000 y se presentan según la clasificación de sistemas de órganos y en orden decreciente.

Reacciones adversas a CIMAVAX-EGF®

Clasificación por sistemas de órganos	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Infrecuente (≥1/1000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000 a < 1/1000)
Alteraciones generales constitucionales y del sitio de administración	Reacción en el sitio de inyección ("sensibilidad, calor, eritema, dolor, flebitis") Fiebre	Fatiga ("astenia, letargo, malestar general, decaimiento") Escalofríos	Frialdad Sudoración	Inestabilidad de la marcha Pérdida de peso
Alteraciones gastrointestinales	Náuseas Vómitos Sequedad de la boca	Anorexia	Diarreas Dolor abdominal Epigastralgia Constipación	Distención abdominal Aumento del apetito Mucositis Gastritis Disfagia Aerogastria Aerocolia Alteraciones del gusto Deshidratación Dispepsia Sialorrea
Alteraciones neurológicas		Cefalea Temblores	Calambres acroparestesias Somnolencia Lipotimia Ansiedad	Confusión/Pérdida del conocimiento Depresión Disartria Vértigos/ mareos Pérdida de la fuerza muscular

Clasificación por sistemas de órganos	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Infrecuente (≥1/1000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000 a < 1/1000)
				Insomnio Síndrome de hipertensión intracraneal *
Alteraciones músculo esqueléticas		Artralgia Mialgias	Dolor óseo Dolor lumbar	
Alteraciones cardiovasculares		Hipotensión arterial	Hipertensión arterial	Derrame pericárdico
Alteraciones respiratorias y pulmonares		Disnea Tos	Expectoración Dolor torácico/Opresión torácica	Disfonía Dolor de garganta Efusión pleural
Alteraciones del sistema inmune			Reacción alérgica ("Hipersensibilidad") Rubor	Schock anafiláctico* Broncoespasmo * Edema de la glotis* Edema del labio Rinitis
Alteraciones cardiacas			Taquicardia	Arritmia cardiaca* Derrame pericárdico
Alteraciones de la sangre y del sistema linfático			Eosinofilia Anemia	Linfopenia Neutropenia Trombocitosis Equimosis Hematomas Petequias Adenopatías Edema facial Edema de miembros superiores Edema de miembros inferiores Edema (N/E)
Alteraciones de la piel y el tejido cellular subcutáneo			Prurito/Urticaria/Rash	Eritema palmar Alopecia Dermatitis Palidez cutánea
Infecciones o infestaciones			Vía aérea (NE) ("catarro, gripe") Pulmonar ("neumonía, N/E")	Herpes Zoster Sepsis urinaria Otra infección N/E

Clasificación por sistemas de órganos	Muy frecuente (≥1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Infrecuente (≥1/1000 a < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000 a < 1/1000)
Investigaciones			Aumento de creatinina Hiperbilirrubinemia Neutrofilia	Disminución de creatinina Aumento de Fosfatasa alcalina Aumento de Lactato deshidrogenasa Hiperglucemia Hipoglucemia Hiperproteinemia
Alteraciones oculares			Visión borrosa	
Alteraciones del metabolismo y de la nutrición				Oleadas de calor
Alteraciones hepatobiliares				Hepatomegalia
Alteraciones renales y genitourinarias				Disuria Globo vesical Hematuria Incontinencia urinaria Nefrotoxicidad
Alteraciones vasculares				Trombosis arterial periférica Trombosis (N/E)
Alteraciones del sistema reproductivo y de la mama				Dolor en la mama
Alteraciones auditivas y del laberinto				Hipoacusia Dolor de oído
Dolor				Dolor (N/E)

Leyenda: *Evento adverso grave que requirió hospitalización; NE: no especificado.
Las reacciones adversas se notifican según los Criterios Comunes de Toxicidad de Eventos Adversos (CTCAE), versión 5.0

Posología y modo de administración:

Cada dosis de CIMAvax-EGF® está definida como 4 inyecciones aplicadas en sitios diferentes: ambas regiones glúteas y deltoideas. Cada inyección contiene 1,2 mL de la emulsión que contiene el conjugado hrEGF-rP64k y el Montanide ISA 51 VG.

El tratamiento consiste en una fase de inducción que comienza con la administración de ciclofosfamida en dosis única (200 mg/m2). Tres días después se inicia la administración de CIMAvax-EGF®, cada 14 días durante las primeras 4 dosis.

La fase de mantenimiento comprende re-inmunizaciones mensuales que se mantendrán hasta la aparición de toxicidad inaceptable o deterioro de la capacidad funcional.

CIMAvax-EGF® se administra por vía intramuscular. El sitio preferido es el músculo deltoides y glúteo.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

CIMAvax-EGF® se ha evaluado en combinación secuencial con quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. No se verifican señales de interacciones que afecten la seguridad de los pacientes tratados. No se han realizado estudios específicos de interacciones con otros fármacos.

Uso en embarazo y lactancia:

No se tienen experiencias de uso de CIMAvax-EGF® en embarazadas o mujeres lactando. Los estudios preclínicos no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. Se desconoce si CIMAvax-EGF® se secreta por la lecha materna. La administración de CIMAvax-EGF® en el embarazo y la lactancia debe ser únicamente considerada si los beneficios potenciales superan cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

La influencia de CIMAvax-EGF® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección de eventos indeseables pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis:

Estudios no clínicos de toxicidad aguda y crónica han evaluado entre 1 y 15 veces la dosis total de antígeno (hrEGF/P64K) y Montanide ISA 51 VG a usar en humanos. CIMAvax-EGF® se ha evaluado en humanos en un rango de dosis entre 0,6 mg y 2,4 mg. No se justifica la presencia de un riesgo potencial dependiente de dosis, ni efectos de rebote o eventos por abuso.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: **L03AX**

Grupo farmacoterapéutico: L - agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L03 - inmunoestimulantes, L03A – citoquinas e inmunomoduladores, L03AX – otras citocinas e inmunomoduladores.

Mecanismo de acción

CIMAvax-EGF® es una inmunoterapia activa dirigida a la vía de señalización del sistema EGF/EGFR. Induce una repuesta inmune de anticuerpos policlonales contra el EGF propio del individuo, lo que provoca una privación del EGF circulante en suero e impide la unión de este ligando a su receptor (EGFR). Como consecuencia, inhibe la activación de componentes claves de la vía de señalización intracelular del EGF/EGFR responsables de la proliferación celular descontrolada de los tumores malignos de origen epitelial.

Datos agrupados de tres estudios en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio IIIb/IV, (n= 83), demostraron que la vacuna es inmunogénica y que se asocia con un incremento significativo de la supervivencia. El 83 % de los pacientes tratados con CIMAvax-EGF® duplicó los títulos de anticuerpos anti-EGF respecto a los niveles detectados antes de la vacunación, (títulos anti EGF mayores o iguales a 4000). La supervivencia alcanzada en estos pacientes fue significativamente superior en contraste con los pacientes con títulos menores de 4000, con una mediana de 12,2 meses respecto a 5,7 meses. (p = 0,005).

Eficacia Clínica en cáncer de pulmón de células no pequeñas:

Se realizó un estudio de confirmación de la eficacia (Fase III), multicéntrico, comparativo, controlado y aleatorizado (2:1), sin enmascaramiento, que incluyó 270 sujetos en el grupo de vacuna y 135 en el grupo control en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, después de quimioterapia estándar de primera línea, basada en platinos (estudio IIC RD EC 081).

Los pacientes del grupo experimental recibieron CIMAvax-EGF® en dosis de inducción de 2,4 mg cada quince días por cuatro dosis y luego una dosis mensual hasta la aparición de toxicidad inaceptable o deterioro de la capacidad funcional. Los pacientes del grupo control recibieron el mejor tratamiento de soporte.

Todos los pacientes vacunados desarrollaron títulos de anticuerpos anti EGF y redujeron de forma significativa la concentración de EGF a niveles indetectables en el curso de la vacunación; lo que demuestra la capacidad inmunogénica de la vacuna CIMAX-EGF®. El 78,8 % de los sujetos vacunados alcanzó títulos de anticuerpos anti-EGF mayores o iguales a 4000 y el 21,2 % logró respuestas inmunológicas superiores (títulos de anticuerpos anti-EGF mayor de 64 000). Esta relación inversa entre títulos de anticuerpos y concentraciones de EGF no se observó en el grupo control.

La variable principal de la eficacia fue la supervivencia global, la cual fue superior con significación estadística en el grupo de pacientes que recibió CIMAvax-EGF® sobre el grupo control, con 10,8 meses frente a 8,8 meses según el análisis por intención de tratamiento (p = 0,04). Estas diferencias en la supervivencia fueron más evidentes en los pacientes que completaron la fase de inducción de cuatro dosis de CIMAvax-EGF® en comparación con los del grupo control que sobrevivieron un tiempo equivalente, según análisis por protocolo; lo que resultó en un beneficio clínico de 3 meses en favor de los vacunados con una mediana de 12,4 meses en comparación con 9,4 meses para los controles no vacunados. Se reduce el riesgo de muerte en un 33 % entre los vacunados respecto a los controles (HR 0,77; Intervalo de confianza del 95%: 0,61–0,98; P = 0,036).

Las tasas de supervivencia al año y a los cinco años en los pacientes vacunados se duplicaron respecto a los controles no vacunados: tasa de supervivencia al año 67 % vs. 33 % y a los cinco años 16,6 % vs. 6,2 %. A los 8 años, el 14 % de los vacunados continuaban vivos en comparación con el 0 % del grupo control. Las curvas de Kaplan Meier para la supervivencia global para cada grupo se presenta en la figura 1.

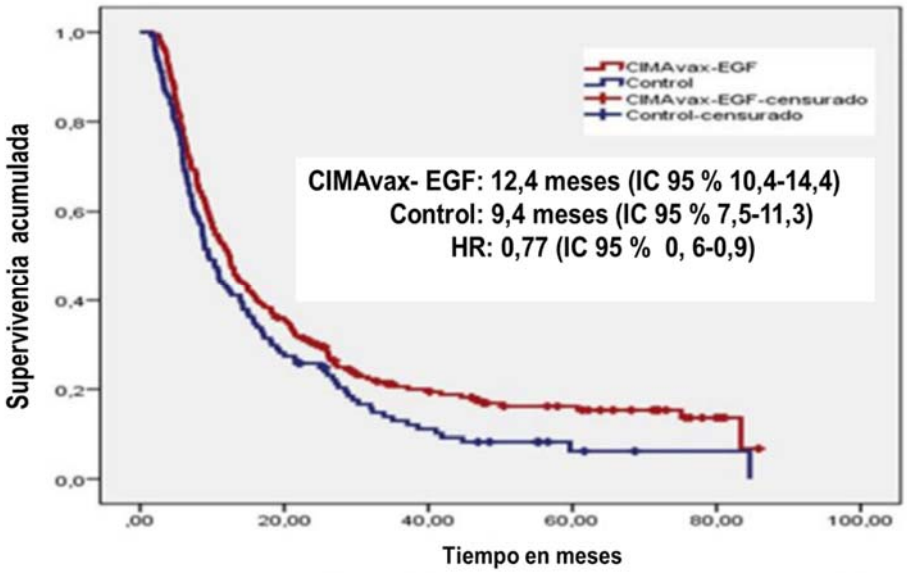

Figura 1. Curvas de supervivencia entre vacunados y controles según análisis por protocolo

Una concentración basal de EGF elevada, mayor o igual a 870 pg./mL predice una mejor supervivencia global a CIMAvax- EGF® en sujetos con cáncer de pulmón de células no pequeñas. En pacientes vacunados con niveles de EGF séricos antes del tratamiento mayor o igual a 870 pg./mL, , se estimó una mediana de supervivencia de 14,6 meses, mientras que los pacientes con esa misma condición, no vacunados, consiguieron una mediana de supervivencia de 8,6 meses; con una diferencia significativa en favor de la vacuna (p= 0,0001), (Figura 2). Por el contrario, no se obtuvo diferencias significativas en los tiempos de supervivencia entre los pacientes vacunados y controles con niveles de EGF séricos menores de 870 pg./mL (p = 0,116).

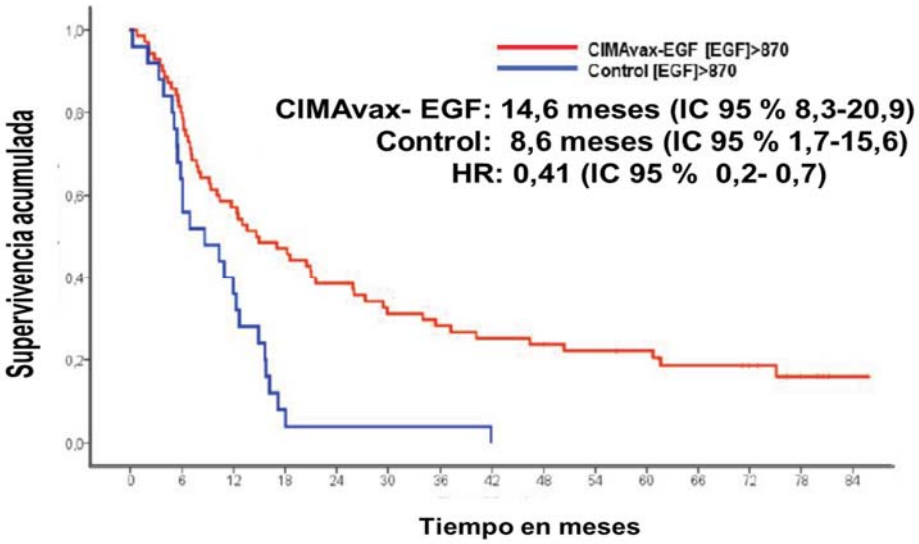

Figura 2. Curvas de supervivencia entre vacunados y controles con altos niveles basales de EGF en suero (≥ 870 pg./mL)

.

Se realizó un análisis de datos integrados de dos estudios clínicos controlados y aleatorizados (IIC RD EC 056 y IIC RD EC 081) para validar el valor pronóstico y predictor de la concentración basal de EGF, tomando el valor de corte que se asumió en el estudio de fase III. Se clasificaron los sujetos con concentración basal de EGF alta (EGF ≥ 870 pg./mL) y baja (EGF < 870 pg./mL).

Para demostrar el valor pronóstico se compararon las supervivencias de sujetos asignados al grupo control con EGF sérico basal bajo (< 870 pg./mL) y alto (EGF ≥ 870 pg./mL). Los sujetos con concentración de EGF bajo superaron en más de 7 meses la supervivencia de aquellos con EGF alto (medianas de supervivencia de 13,9 (95 % IC 0- 28.8) meses vs. 6.9 meses (95 % IC 4.7- 9.1); lo que sugiere que la concentración de EGF basal alta es de mal pronóstico. Para demostrar el valor predictivo del EGF se compararon los subgrupos de pacientes con altos niveles de EGF basales (≥870 pg./mL) tanto controles como vacunados. Los sujetos inmunizados en esta condición tuvieron un beneficio de supervivencia de 6,1 meses (mediana de supervivencia de 13 meses frente a 6.9 meses para los controles (p= 0.000, HR: 0, 44; IC del 95 %, 0, 3 – 0,7).

El análisis de la interacción entre el estado de la concentración basal de EGF como biomarcador y el efecto del tratamiento demostró que los niveles de EGF basales anticipan la respuesta al tratamiento con CIMAvax-EGF®. La magnitud de la respuesta al tratamiento en pacientes con EGF alto (≥ 870 pg./mL) es significativamente diferente (HR: 0,4; p=0.000) a la magnitud de la respuesta en pacientes con EGF bajo (< 870 pg./mL), (HR: 1.5); lo que ratifica que los pacientes con altos niveles de EGF tienen una mejor respuesta al tratamiento con CIMAvax-EGF®.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Los estudios farmacocinéticos no son requeridos para las vacunas debido a que las propiedades cinéticas de los antígenos no aportan información útil para las recomendaciones de las dosis terapéuticas de vacunas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Modo de preparación

1. Verifique que los bulbos estén dentro del período de vigencia declarado en la etiqueta y que el producto haya estado almacenado a una temperatura de 2 a 8 °C.
2. Preparación de la emulsión:
   - Antes de la inyección al paciente, cargue el contenido del bulbo de conjugado rhEGF-rP64k (tapa azul) en una jeringa estéril y apirogénica de 3 mL (sin cubierta de goma en el émbolo), con aguja $21^{1}/_{2}$.
   - Inocule este contenido en el bulbo correspondiente al adyuvante (tapa naranja), de forma tal que queden mezclados a partes iguales (0,8 mL del conjugado rhEGF-rP64k + 0,8 mL del Montanide ISA 51 VG).
   - Proceda a emulsionar el contenido de ambos bulbos, realizando la inyección/eyección del contenido ya mezclado, con la jeringa estéril de 3 mL previamente descrita.
   - Realice la inyección/eyección de la mezcla entre 6 y 10 veces, para garantizar la formación de la emulsión estable.
3. Extraiga del bulbo 1,2 mL de la emulsión final.
4. Proceda a la administración de la emulsión al paciente en un sitio de inyección IM.
5. Repita los pasos 2, 3 y 4 hasta completar una dosis, que está compuesta por 4 inyecciones IM (ambas regiones glúteas y deltoideas).

CIMAvax-EGF® no contiene preservo en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la emulsión y desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2023-06-28