

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                                     | CIMAVAX-EGF®.<br>(Conjugado químico de Factor de Crecimiento Epidérmico humano recombinante acoplado a la proteína recombinante P64K).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                      | Emulsión para inyección IM.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Fortaleza:</b>                                               | 1 mg/mL.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Presentación:</b>                                            | 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 incoloro con 0,8 mL de Montanide ISA 51 VG.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>            | CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR, La Habana, Cuba                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):</b>        | <ol style="list-style-type: none"><li>1. CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR, La Habana, Cuba.<br/>Planta 3<br/>Ingrediente farmacéutico activo<br/>Producto terminado<br/>Llenado y envase del adyuvante</li><li>2. CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS, Bejuca, Cuba.<br/><i>Planta de Productos Parenterales 3</i><br/><i>Llenado</i><br/>Planta de Productos Parenterales 2<br/>Inspección visual<br/>Planta de envase<br/>Envase</li><li>3. SEPPIC, París, Francia.<br/>Formulación del adyuvante</li><li>4. ELAIAPHARM, Valbonne, Francia.<br/>Formulación llenado del adyuvante</li></ol> |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                            | B-08-063-L03.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                                    | 12 de Junio de 2008.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Composición:</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 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 estadlos avanzados (IIIb / IV), después de primera línea de quimioterapia y con concentración elevada del Factor de Crecimiento Epidérmico en suero. (EGF igual o mayor de 870 pg /mL.)

**Contraindicaciones:**

CIMAVAX-EGF® está contraindicado en pacientes embarazadas o lactando, en pacientes 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, así como en poblaciones pediátricas.

**Precauciones:**

CIMAVAX-EGF® se debe usar con precaución en pacientes aquejados de insuficiencia renal o hepática.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

CIMAVAX-EGF® debe ser empleada en pacientes que presenten concentraciones de EGF elevadas en cifras igual o mayor de 870 pg /mL.

La medición de la concentración del EGF debe realizarse en un laboratorio especializado que emplee técnicas robustas, seguras y sensibles, con utilidad demostrada para esta determinación.

El tratamiento con CIMAVAX-EGF® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos en los niveles de atención primaria, secundaria y terciaria.

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 preservos en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la emulsión, desechándose cualquier remanente no utilizado.

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

**Efectos indeseables:**

CIMAVAX-EGF® es una vacuna muy bien tolerada y segura. Su perfil de seguridad ha sido verificado en estudios clínicos comparativos y estudios de la postcomercialización en más de 5000 pacientes expuestos con cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas. No se evidencia toxicidad acumulativa en el mantenimiento crónico.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados son locales, en el sitio de inyección; tales como dolor en el sitio de inyección y eritema local, que resuelve sin medicación. Los eventos sistémicos son menos frecuentes (menos del 5 %), como fiebre, cefalea, temblores, escalofríos y disnea. La mayoría de los eventos adversos han sido clasificados como leves o moderados.

**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 (dosis única de 200 mg/m<sup>2</sup>). 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 que el estado general del paciente lo permita.

CIMAVAX-EGF® se administra por vía intramuscular.

### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Se desconoce la inmunogenicidad de CIMAVAX-EGF® en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo terapia citotóxica u otros medicamentos inmunosupresores.

CIMAVAX-EGF® se ha administrado previo a la quimioterapia basada en platino, concomitantemente con la misma y en pacientes que la han recibido previamente. No se han observado interacciones que afecten la seguridad de los pacientes en estas condiciones.

### **Uso en embarazo y lactancia:**

No se han realizado estudios utilizando la vacuna CIMAVAX-EGF® en embarazadas, mujeres lactando o pacientes en edad fértil que no hayan tomado medidas anticonceptivas.

Está contraindicado el uso de CIMAVAX-EGF® en estas poblaciones.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

Se desconocen los efectos de CIMAVAX-EGF® sobre la conducción de vehículos / maquinarias.

### **Sobredosis:**

No se conocen los efectos de la sobredosificación con CIMAVax-EGF®.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: **L03AX**

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

La inmunización con la vacuna CIMAVax EGF® desarrolla una respuesta inmune, en forma de anticuerpos que reconocen específicamente al Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF, siglas en inglés); un factor de crecimiento relevante para células neoplásicas positivas para el receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR). Lo que manifiesta su capacidad inmunogénica.

El mecanismo de acción de CIMAVAX-EGF® consiste en la estimulación del sistema inmune del paciente, induciendo la formación de anticuerpos específicos contra el EGF propio a punto de partida de dicha inmunización, rompiendo la tolerancia inmune contra una proteína propia. Esto es posible porque la vacuna contiene un conjugado químico del EGF con la proteína P64k derivada de la *Neisseria meningitidis* (conjugado rhEGF-rP64K), altamente inmunogénica y adyuvada con Montanide ISA 51 VG como potenciador de la respuesta de anticuerpo (respuesta inmune) específica al EGF.

Los anticuerpos específicos contra el EGF generados por el propio paciente, provocan una privación o “castración” inmunológica de esta proteína, Como resultado, bloquea la interacción EGF a su receptor, inhibe la fosforilación de EGFR y reduce la proliferación celular.

Toda vez que se inhabilita por esta vía alternativa la unión del ligando EGF a su receptor, se impide que el mismo se fosforile, por lo que queda desactivado e incapacitado para desencadenar la cascada de señalización intracelular. Al estar desactivado el EGFR, queda apagada la señal intracelular y por tanto se impide la iniciación de los mecanismos de proliferación celular dependiente de la unión ligando-receptor y se debilitan los mecanismos de angiogenesis y metástasis, promoviendo la apoptosis de la célula tumoral.

En términos clínicos, esta inhibición de los procesos de carcinogénesis antes mencionados dependientes de la activación de la cascada de señalización del EGFR, se traduce en una estabilización prolongada de la enfermedad, con aumento de la supervivencia.

Los estudios clínicos han demostrado que el incremento de los títulos de anticuerpos específicos contra el EGF y la disminución de las concentraciones séricas del EGF medidas en el curso de la vacunación se correlacionan con una mejor supervivencia. CIMAVAX-EGF® también se asocia a mejoría de la calidad de vida.

En el estudio de confirmación de eficacia participaron pacientes con cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas, después de recibir la primera línea de quimioterapia y control de la enfermedad, que comparo el tratamiento de vacuna CIMAvax-EGF® como terapia de mantenimiento de cambio y mejor tratamiento de soporte. Como resultado se evidencio un beneficio clínico significativo a favor de los pacientes expuestos a las dosis de inducción (al menos 4 dosis de vacuna); con una disminución del riesgo de morir de un 23 %; (HR 0,77; p = 0,036). La mediana de supervivencia global para estos pacientes fue 12,43 meses en comparación con el grupo control concurrente, no vacunado de 9,43 meses.

Los pacientes vacunados con concentraciones de EGF sérica alta ( $\text{EGF} \geq 870 \text{ pg. /mL}$ ) a nivel basal (previo a la vacunación), tuvieron una mejor supervivencia en comparación con los controles con el mismo nivel de EGF sérico basal. El riesgo de morir en este estrato de pacientes vacunados disminuyo en un 59 % (HR, 0,41; IC del 95%; 0,25-0,67; P= 0.0001). La mediana de supervivencia para pacientes vacunados fue de 14,66 meses (IC 95%, 8,34 - 20,98) versus 8,63 meses (IC del 95%, 1,67-15.59) para pacientes no vacunados. La tasa de supervivencia a los 60 meses en esta misma población de pacientes con EGF basal alto ( $\text{EGF} \geq 870 \text{ pg. /mL}$ ), tratados con CIMAvax-EGF® fue del 23% mientras que para controles fue del 0 %.

De acuerdo con esta análisis la concentración sérica del EGF sobre el umbral de 870 pg. / mL, es un biomarcador predictivo de eficacia para CIMAvax-EGF®. La interacción entre niveles de EGF y el tratamiento fue también significativa (P <0.0001).

Este resultado deduce que el nivel de EGF en los sueros de los pacientes es un biomarcador de mal pronóstico y un factor predictivo del beneficio de CIMAvax-EGF®. Lo cual justifica la recomendación para seleccionar los pacientes a recibir la vacuna CIMAVAX-EGF® con cuantificación del EGF alto en suero.

#### **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 informaciones útiles por si solas para las recomendaciones relativas a las dosis de la vacuna.

#### ***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 en una jeringa estéril y apirogénica de 3 mL (sin cubierta de goma en el embolo), con aguja 21 1/2.
  - ✓ Inocule este contenido en el bulbo correspondiente al adyuvante, de forma tal que queden mezclados a partes iguales (0.8 mL del conjugado rhEGF-rP64k + 0.8 mL de 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.
5. Repita los pasos 2, 3 y 4 hasta completar una dosis, que está compuesta por 4 inyecciones (ambas regiones glúteas y deltoideas).

CIMAVAX-EGF® no contiene preservos en la formulación, por lo que debe utilizarse inmediatamente después de preparada la emulsión, desechándose cualquier remanente no utilizado.