



**Cuba Salud**

IV Convención  
Internacional de Salud  
17-21 de octubre, 2022

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE LA VACUNA CIMAvax-EGF® EN PACIENTES INCLUIDOS EN EL ENSAYO CLÍNICO “PREDICTOR FASE IV”

**Pedro Pablo Guerra Chaviano.**<sup>1</sup>

Jenelyn Parra Zabala.<sup>1</sup>

Nadia Aguilera Calvo.<sup>1</sup>

Anaelys Regla Maceo Sinabele.<sup>1</sup>

Claudia Rodríguez Zamora.<sup>1</sup>

Yoan Sotero Armenteros.<sup>1</sup>

Dulce María Armenteros Herrera.<sup>1</sup>

Geidy Lorenzo Monteagudo.<sup>2</sup>

Ramón Alberto Ortiz Carrodegua.<sup>3</sup>

Lizet Sánchez Valdez.<sup>2</sup>

Carmen Elena Viada González.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana. Cuba. pedropa@infomed.sld.cu

<sup>2</sup> Centro de Inmunología Molecular. La Habana. Cuba.

<sup>3</sup> Hospital Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

**RESUMEN: Introducción:** La evaluación de seguridad es imprescindible durante el desarrollo clínico de cualquier intervención. Como parte de la estrategia de desarrollo de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®, registrada en Cuba desde 2008, se realizó un ensayo clínico Fase IV multicéntrico, abierto, no comparado donde se combinan los niveles de atención primaria y secundaria. La evaluación de seguridad es la variable principal. **Objetivos:** Describir los eventos adversos reportados en los pacientes incluidos. **Método:** Entre enero 2016 y diciembre 2019 se evaluó la seguridad de la administración de CIMAvax-EGF® en 24 hospitales y 121 policlínicos de todo el país, en 741 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios IIIb y IV, no aptos para quimioterapia o después de la primera línea oncoespecífica. El tratamiento comienza con la administración de la ciclofosfamida y 72 horas después la primera dosis de la vacuna en la atención secundaria continuando en la atención primaria para completar la inducción (4 dosis) y continuar con reinmunizaciones cada 28 días hasta dos años de tratamiento/seguimiento. **Resultados:** Se reportaron 2389 EA en 449 pacientes. El EA reportado con mayor frecuencia fue dolor en el sitio de inyección, 268 (11.21%) seguido de disnea 163 (6.82%), fiebre 136 (5.69%), escalofríos 83 (3.47%), cefalea 81 (3.39%), náuseas 80 (3.34%) temblores 79 (3.30%), Anorexia 75 (3.13%). Se reportaron en total 177 EA serios, de ellos 6 relacionados. **Conclusiones:** Se ratifica la evidencia de la aplicación de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® de forma segura en la Atención Primaria de Salud bajo sus condiciones.

**Palabras clave:** CIMAvax-EGF®, seguridad, atención primaria de salud.

## I. INTRODUCCIÓN

En Cuba la mortalidad por tumores malignos representa el 21.4 % del total de todas las causas de muerte en el país y es la primera causa de pérdida potencial de años de vida. Predominan los tumores de células no pequeñas (CPCNP), que representan entre el 75 y el 80 % de los tumores pulmonares. Aproximadamente, entre el 50 y el 70 % de los pacientes se diagnostican con enfermedad metastásica incurable: etapa III (enfermedad avanzada loco-regional) o etapa IV (enfermedad metastásica a distancia).<sup>(1-6)</sup>

El tratamiento con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® ha acumulado evidencias de un balance positivo riesgo/beneficio, en los ensayos clínicos fase I, II, III y IV, desarrollados en pacientes con CPCNP y está registrada en esta localización (B-08-063-L03), por el Centro para el Control de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos, entidad reguladora en nuestro país. Los datos evidencian que se incrementa la inmunogenicidad hacia el EGF, se reducen sus concentraciones en sangre y se inhibe la fosforilación del receptor (EGFR), con repercusión significativa en la supervivencia de los pacientes, sin que se reporten eventos adversos severos o serios asociados al tratamiento con la vacuna.<sup>4</sup>

La experiencia clínica con la vacuna EGF se inició en 1995, y hasta la fecha se han concluido 5 ensayos fase I/II en Cuba, 2 ensayos controlados fase II (uno en Cuba y otro en Canadá/Inglaterra), 2 ensayos uno fase III y otra fase IV (Cuba) en pacientes con CPCNP en estadios avanzados y un ensayo fase II controlado (Cuba) en pacientes con cáncer de próstata hormona-refractario. Durante toda esta experiencia clínica, más de 5000 pacientes han recibido la vacunación con EGF, la cual ha demostrado ser segura, inmunogénica e incrementar la supervivencia de los pacientes vacunados con buena calidad de vida<sup>(5-6)</sup>

Continuar aportando datos que validen la seguridad de la vacuna ha constituido un reto para la extensión nacional de este producto a la Atención Primaria de Salud.

En el ensayo clínico en fase de terminación “Seguridad de la vacuna CIMAvax-EGF® para el tratamiento de pacientes con CPCNP en estadios avanzados. Exploración de la efectividad según concentraciones basales de EGF. Fase IV”, el objetivo principal fue evaluar la seguridad. El análisis de los resultados de la seguridad del producto nos va confirmando las particularidades de la población de pacientes con CPCNP de las áreas de salud participantes, y pudiera manifestar particularidades de la asistencia médica en los sitios aproximando el curso fatal de esta enfermedad al curso de las enfermedades crónicas no trasmisibles, donde el paciente hace su tratamiento de por vida, es dispensarizado y monitoreado directamente en el nivel de la APS, confirmando la aplicación de esta vacuna en ese nivel de atención y con un seguimiento de interconsultas y atención especializada periódica en nivel superior de asistencia médica.

## II. MÉTODO

Como objetivo específico del trabajo se propone evaluar la seguridad de la vacuna CIMAvax-EGF® en las condiciones de uso de la práctica médica habitual, definiendo como hipótesis que La administración de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® a pacientes con CPCNP en estadios IIIB ó IV se considerará segura, si al terminar el estudio la frecuencia relativa de eventos adversos serios esperados e inesperados, con relación de causalidad definitiva o probable, no supera el 1% del total de pacientes tratados

Entre enero 2016 y diciembre 2019 se evaluó la seguridad de la administración de CIMAvax-EGF® en 24 hospitales y 121 policlínicos de todo el país, en 741 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, en estadios IIIb y IV, no aptos para quimioterapia o después de la primera línea oncoespecífica. La evaluación se realizó como parte de un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, abierto, no comparado. El tratamiento con CIMAvax-EGF® comienza con la administración de la ciclofosfamida y 72 horas después la primera dosis de la vacuna en la atención secundaria continuando en la atención primaria para completar la inducción (4 dosis) y continuar con reinmunizaciones cada 28 días hasta dos años de tratamiento/seguimiento, sólo se interrumpió tratamiento con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® en caso de cambios en las condiciones clínicas del paciente o toxicidad que a criterio del médico impidieran la administración de la misma.

Durante el estudio se realizó una modificación para incluir solo pacientes que expresaran el EGF en valores mayores o iguales a 870 pg/L. Los pacientes una vez incluidos en el estudio tuvieron seguimiento en cada administración del producto, detectando los posibles eventos adversos ocurridos, así como seguimiento trimestral desde el punto de vista clínico, imagenológico y de laboratorio o a criterio médico en caso de progresión en los pacientes. En cada visita al sitio clínico se evaluó la seguridad, con identificación y clasificación de los EA reportados.

Para el análisis de la seguridad se utilizaron de los 741 pacientes incluidos 722 que recibieron al menos una dosis de la vacuna. (Población de seguridad).

Se realizó un análisis de los eventos adversos reportados, así como de su clasificación de acuerdo a las consecuencias del evento adverso para el paciente y su relación de causalidad, y así poder verificar el cumplimiento de la hipótesis del estudio que plantea que la administración de la vacuna terapéutica CIMAvax®-EGF a pacientes con CPCNP en estadios IIIB ó IV se considerará segura si al terminar el estudio la frecuencia relativa de eventos adversos serios esperados e inesperados, con **relación de causalidad definitiva o probable**, no supera el 1% del total de pacientes tratados.

Como elemento fundamental para la evaluación de la seguridad se tiene en cuenta lo relacionado con los eventos adversos que conceptualmente se define como: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociado con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este producto

-Según las consecuencias del evento para el paciente se clasifican en:

Evento adverso serio/grave: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis produzca:

- Fallecimiento del paciente, Amenaza para la vida, Hospitalización o prolongación de una hospitalización existente, Incapacidad/ invalidez significativa o persistente, Defectos de nacimiento o anomalías congénitas

Evento adverso no serio: Los que no cumplen los requisitos para ser considerados como serios.

-De acuerdo con la relación de causalidad:

Se utilizó la clasificación utilizada por la OMS para establecer las categorías de causalidad:

1. Muy probable / seguro/ definitiva: Evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

2. Probable: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

3. Posible: Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

4. Improbable: Evento clínico con una relación temporal que hace improbable una relación con el medicamento y que podría ser creíble que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

5. No relacionado: Evento clínico con una relación temporal con el medicamento que es incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por una enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

6. No evaluable /no clasificable: Evento clínico con información insuficiente para evaluarle

Las categorías 1, 2 y 3 se consideran: Relacionados con el producto en investigación y por tanto constituyen una reacción adversa.

Las categorías 4 y 5 se consideran no relacionadas

### III. RESULTADOS

Del total de pacientes con al menos una inmunización, 449 tuvieron algún EA para un 62.18%. Se reportaron un total de 2389 EA.

Durante la administración de la vacuna el EA reportado con mayor frecuencia fue dolor en el sitio de inyección, 268 (11.21%) seguido de disnea 163 (6.82%), fiebre 136 (5,69%), escalofríos 83 (3,47%), cefalea 81 (3.39%), náuseas 80 (3,34%) temblores 79 (3.30%), Anorexia 75 (3.13%) (Tabla 1).

**Tabla 1. Eventos adversos codificados que se presentaron en el estudio.**

<b>Eventos adversos (Término reclasificado)</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Dolor en sitio de inyección	268	11,21
Disnea	163	6,82
Fiebre	136	5,69
Escalofríos	83	3,47
Cefalea	81	3,39
Náuseas	80	3,34
Temblores	79	3,30
Anorexia	75	3,13
Otros con frecuencia de menos de 3 % individual	1423	59,56
<b>Total</b>	<b>2389</b>	<b>100,00</b>

#### *Descripción de las características de los eventos adversos.*

Los eventos adversos fueron clasificados según intensidad por la escala de la CTCAE versión 4.0.<sup>(7)</sup> Los mayores por ciento fueron clasificados como ligero con 56.50% (2157 EA), con intensidad moderada 32.90 % (786), severo 6.90% (165) y que amenazaron la vida del paciente el 0.37% (9). Causaron la muerte 69 EA 2.89%. Ninguno de los que causó la muerte estaba relacionado con el PI

Tuvieron relación causal definitiva 434 EA (18.16%), mientras en la categoría de probable se clasificaron 291 EA (12.18%). Con causalidad posible, se reportaron 268 EA (11.21%). Se reportaron 1326 EA no relacionados (55.50%), improbable 55 EA (2.30%) y desconocido 4 EA (0.16%).

De acuerdo al resultado del EA en 1952 (81.70%) el efecto fue reversible, en 363 EA (15.19%) el efecto fue irreversible. Provocaron la muerte 69 EA (2.89%). Ninguno de los que causó la muerte estaba relacionado con el PI

De acuerdo a la gravedad fueron clasificados como graves/serios 177 EA (7.40%) y no graves/no serios 2212 (92.59 %).

En cuanto a la actitud respecto al fármaco de los 2389 eventos adversos, el 87.23 % no provocó cambios en el esquema de tratamiento (2084 EA), con interrupción temporal el 3.18% (76 EA). Se interrumpió definitivamente el tratamiento en el 8.95% (214 EA). De los EA que provocaron interrupción definitiva los más significativos fueron 53 episodios relacionados con insuficiencias respiratorias (2.21 %), 15 bronconeumonías (0.62 %), y 14 EA de malestar general (0.58 %).

**Tabla No. 2 Resúmenes de todos los eventos adversos reportados.**

<b>Descripción</b>	<b>No. EA</b>	<b>No. Pacientes</b>
Total de Eventos Adversos reportados	2389 (100%)	449 (62.18%)
EA serio	177 (7.40%)	129 (28.73%)
EA relacionado (MP, probable o posible)	993 (41.56%)	237 (52.78%)
EA grado 3, 4, o 5	243 (10.17%)	165 (36.74%)
EA grado 3, 4 o 5 y relacionado	0 (0.0%)	0 (0.0%)
EA serio y relacionado	6 (0.25%)	5 (1.11%)
EA provocó interrupción definitiva	214 (8.95%)	130 (28.95%)
EA locales en el sitio de la vacunación	321 (13.43%)	107 (23.83%)
EA Locales y grado 3, 4, o 5	292 (12.22%)	97 (21.60%)

En el análisis de los EA relacionados según la intensidad de un total de 993 se reportaron con intensidad ligera el 70,19 % (697 EA), fueron clasificados como moderados el 27.09 % (269 EA), en la categoría de severo el 2.72 % (27 EA). Ninguno de los EA amenazó la vida del paciente ni provocaron la muerte (Tabla 3).

**Tabla 3. Distribución de eventos adversos relacionados según intensidad.**

<b>Intensidad</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Ligero	697	70.19
Moderado	269	27.09
Severo	27	2.72
<b>Total</b>	<b>993</b>	<b>100.0</b>

De los EA relacionados el dolor en el sitio de inyección se reportó con mayor frecuencia siendo clasificados como ligeros 204 EA (29.30%), moderados 49 EA (18.20%) y severos 3 EA (11.10%), seguido de la fiebre reportada con intensidad ligera en 55 EA (7.90%), moderada en 33 EA (12.30%) y severo 2 EA (7.40%). Otros EA reportados con elevada frecuencia fueron escalofríos que se reportaron con intensidad ligera en 59 EA (8.50%) y moderada en 20 EA (7.40%), temblores que se reportaron con

intensidad ligera en 39 EA (5.60%), moderado en 31 EA (11,50%) y severo 2 EA) y la cefalea, presente con intensidad ligera en 48 EA (6.90%), moderada en 3 EA (1.10%) y severa en 1 EA para un 3.70%. (Tabla 4).

**Tabla 4. Eventos adversos relacionados más frecuentes según intensidad.**

Evento adverso	Ligero		Moderado		Severo		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Dolor en sitio de inyección	204	29,30	49	18,20	3	11,10	256	25,80
Fiebre	55	7,90	33	12,30	2	7,40	90	9,10
Escalofrío	59	8,50	20	7,40	0	0,00	79	8,00
Temblores	39	5,60	31	11,50	2	7,40	72	7,30
Cefalea	48	6,90	3	1,10	1	3,70	52	5,20

El análisis de los EA relacionados de acuerdo al resultado mostró que el 95.46 % EA (948) tuvo un efecto reversible, es decir el paciente se recuperó del EA, solo en 43 EA (4,30 %) el efecto fue irreversible y en 2 EA se desconoció el resultado (Tabla 5).

**Tabla 5. Distribución de EA relacionados según resultado del evento y actitud respecto al tratamiento.**

Variable/categorías	N	%
<b>Resultado</b>		
Efecto reversible	948	95.46
Efecto irreversible	43	4.30
Desconocido	2	0,20
<b>Total</b>	<b>993</b>	<b>100.0</b>
<b>Actitud respecto al tratamiento</b>		
Sin cambios	953	95.97
Interrupción temporal	16	1.61
Interrupción definitiva	20	2.01
Desconocido	4	0.40
<b>Total</b>	<b>993</b>	<b>100.0</b>

Con respecto a la actitud frente al fármaco de los EA relacionados, el 95.46 % (948) no provocaron cambios en el tratamiento, con interrupción temporal se reportaron 16 EA para un 1.61 %, con interrupción definitiva 20 para un 2.01 % (Tabla 5).

Ningún EAS, que amenazó la vida del paciente o causó la muerte del paciente, fue evaluado según causalidad, como relacionado con la administración de la vacuna.

De los 6 eventos adversos serios relacionados con el tratamiento como se muestra en la tabla 8, dos de ellos ocurrieron en un mismo paciente (temblores y enrojecimiento de miembros superiores), todos tuvieron como resultados efecto reversible. De ellos solo 4 EA en 3 pacientes fueron clasificados según su causalidad como Definitiva/Muy probable o Probable y 2 como posibles.

**Tabla 6. Eventos Adversos Serios relacionados con el tratamiento.**

<b>Evento Adverso</b>	<b>Inmunización</b>	<b>Causalidad</b>	<b>Resultado</b>
Shock anafiláctico	2	Definitiva/muy Probable	Reversible
Dolor precordial	25	Probable	Reversible
Temblores	14	Probable	Reversible
Enrojecimiento en miembros superiores	14	Probable	Reversible
Reacción vagal	8	Posible	Reversible
Fibrilación auricular	6	Posible	Reversible

En la tabla No. 7 se presentan los datos que consolidan el cumplimiento de la hipótesis del estudio

**Tabla 7. Seguridad**

<b>Categorías por pacientes y EA</b>	<b>N</b>
Pacientes incluidos	<b>741</b>
Recibieron al menos una dosis de CIMAvax EGF (Población Seguridad)	<b>722</b>
Total de eventos adversos/Total de eventos adversos EA grave o serio	<b>2389/ 177</b>
Pacientes con al menos un evento adverso/Pacientes con algún EA grave o serio	<b>450/130</b>
Pacientes con algún EA grave/serio relacionado con el tratamiento (Muy Prob/Definitiva, Probable o Posible)	<b>5 (0,7%)</b>
Pacientes con algún EA grave relacionado con el tratamiento con relación de causalidad Muy probable/definitiva o probable. N (%)	<b>3 (0,4%) IC 95% (0,08%-1,2%)</b>

#### **IV. CONCLUSIONES**

De forma general los EA descritos son consistentes con los EA que se han presentado con la vacuna CIMAvax® EGF, en los ensayos clínicos fase I, fase II, fase III y fase IV, donde se han reportado temblores (Grado 2), cefalea (G-2), fiebre (G-2), escalofríos (G-2), dolor en el sitio de inyección (G-2), vómitos (G-2), disnea (G-2), malestar general (G-1), dolores articulares (G-1) y náuseas (G-1), clasificados en su gran mayoría siguiendo los criterios CTC versión 3.0

Se cumple lo establecido en la hipótesis del estudio pues el porcentaje alcanzado de eventos adversos serios relacionados (definitiva/muy probable o probable) fue de 0,4%. Con una confiabilidad del 95% la frecuencia de EAG relacionados será menor del 1,2%

Basado en todo lo anterior, teniendo en cuenta la intensidad y severidad de los eventos adversos reportados, se considera la inmunoterapia activa con la vacuna CIMAvax EGF®, segura para el uso prolongado en los pacientes con diagnóstico de CPCNP en estadios IIIb y IV, tratados en la Atención Primaria de Salud, que hayan respondido o no a la primera línea de quimioterapia.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Anuario Estadístico. MINSAP, Cuba. 2021,
- <sup>2</sup> Galán Y, Fernández L, Torres P, García M. Trends in Cuba's Cancer Incidence (1990 to 2003) and Mortality (1990 to 2007). *MEDICC Review* 2009; 11(3):19-26.
- <sup>3</sup> National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines V2. 2009. Non Small Cell Lung cancer
- <sup>4</sup> Bradbury PA, Shepherd FA. Immunotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:S164–70.
- <sup>5</sup> Hoos A, Eggermont AM, Janetzki SJ. Improved endpoints for cancer immunotherapy trials. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(18):1388-97.
- <sup>6</sup> Gonzalez G, Crombet T, Catala M, Mirabal V, Hernandez JC, Gonzalez Y, et al. A novel cancer vaccine composed of human-recombinant epidermal growth factor linked to a carrier protein: report of a pilot clinical trial. *Ann Oncol* 1998; 9(4):431–5.
- <sup>7</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010). U.S.DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Institutes of Health. National Cancer Institute