

UCLV
Universidad Central
"Marta Abreu" de Las Villas



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Departamento de Ciencias Farmacéuticas

TRABAJO DE DIPLOMA

Título: Seguridad y efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF en el
tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas
en estadios avanzados.

Villa Clara 2016-2021.

Autor: Inalvis Gómez Boix

Tutores: MSc Geidy Lorenzo Monteagudo

MSc. Carmen Viada González

2021

Copyright © UCLV



FQF
Facultad de
Química y Farmacia

Academic Departament: Pharmaceutical Sciences

DIPLOMA THESIS

Title: Safety and effectiveness of the CIMAvax-EGF vaccine in the treatment of patients with advanced stage non-small cell lung cancer

Author: Inalvis Gómez Boix

Thesis Director: MSc Geidy Lorenzo Monteagudo

MSc. Carmen Viada González

Este documento es Propiedad Patrimonial de la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, y se encuentra depositado en los fondos de la Biblioteca Universitaria “Chiqui Gómez Lubian” subordinada a la Dirección de Información Científico Técnica de la mencionada casa de altos estudios.

Se autoriza su utilización bajo la licencia siguiente:

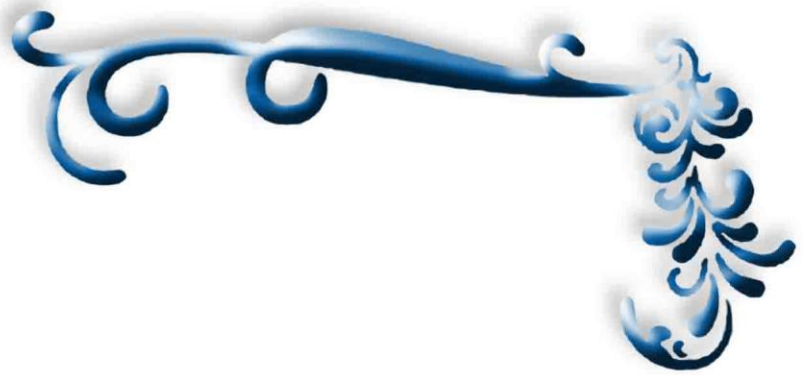
Atribución- No Comercial- Compartir Igual



Para cualquier información contacte con:

Dirección de Información Científico Técnica. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. Carretera a Camajuaní. Km 5½. Santa Clara. Villa Clara. Cuba. CP. 54 830

Teléfonos.: +53 01 42281503-1419



Pensamiento

La química debe convertirse en la astronomía del mundo molecular.

Alfred Werner



Dedicatoria

A mis padres por la educación que me han dado desde pequeña.

A mis abuelos Merido y Bertalina que desde el cielo me acompañan.

A mi hermano que ha sido el faro que me guía.



Agradecimientos

Quisiera agradecer a todos los que de una forma u otra han hecho posible la realización de este trabajo.

A mi padre y mi madre por el apoyo incondicional.

A mis abuelos que no se encuentran, pero son imprescindibles para mí.

A mi hermano por ser el motor que impulsa todas mis metas y por estar siempre presente para mí, aunque se encuentre lejos.

A mi tía Milagros, por ser alguien especial en mi vida.

A mi tutora Geidy, por tenerme mucha paciencia en el desarrollo del trabajo, por dedicarme tiempo y guiarme con dedicación por los caminos de la ciencia.

A la profesora Elisa por toda la ayuda brindada.

A mi mejor amiga y a mi novio por formar parte de sus vidas.

A mi compañera de aula Susana por su ayuda incondicional durante los 5 años de carrera.



Resumen



Resumen

Introducción: Ensayos clínicos previos han demostrado la eficacia de la vacuna CIMAvax-EGF® en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón avanzado y su relación con las concentraciones basales de EGF. Este trabajo tiene como **Objetivo:** Evaluar la seguridad y efectividad de CIMAvax-EGF® para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados en las condiciones de la práctica médica habitual y su relación con las concentraciones basales de EGF. **Método:** se realizó un ensayo clínico abierto, no comparado, multicéntrico, fase IV, entre enero de 2016 y agosto de 2021 en Villa Clara. Se incluyeron 127 pacientes no elegibles para recibir quimioterapia o radioterapia, o aquellos que la recibieron y no tenían otra opción terapéutica. Se evaluó la seguridad y la supervivencia global. **Resultados:** Los eventos adversos más frecuentes fueron grado 1 y 2. La mediana del tiempo de supervivencia global (mSG) para todos los pacientes vacunados fue de 6.30 meses y de 7.75 meses para aquellos que recibieron 4 dosis de la vacuna. Para los pacientes con concentraciones de EGF inferiores a 870 pg / ml la mSG fue de 6,3 meses y en superiores, de 3.94 meses, sin diferencias significativas ($p=0.818$). En el subgrupo de pacientes que recibieron al menos 4 dosis de CIMAvaxEG, la mSG para pacientes con EGF bajo fue de 7.58 meses y para EGF alto fue de 9.65 meses, sin diferencias significativas ($p=0.976$). **Conclusiones:** la administración de CIMAvax-EGF es segura al ser administrada en las condiciones de la práctica médica habitual. Los pacientes con EGF alto y mal pronóstico logran supervivencias comparables a aquellos con EGF bajo y un mejor pronóstico de la enfermedad en términos de supervivencia. Los pacientes que recibieron al menos 4 dosis del tratamiento reciben el mayor beneficio.



Abstract

Abstract

Introduction: Previous clinical trials have demonstrated the efficacy of the CIMAvax-EGF® vaccine in the treatment of patients with advanced lung cancer and its relationship with baseline EGF concentrations. **This work aims:** to evaluate the safety and effectiveness of CIMAvax-EGF® for the treatment of advanced non-small cell lung cancer patients under the conditions of normal medical practice and its relationship with basal EGF concentrations. **Method:** an open label, non-compared, multicenter, phase IV, clinical trial was conducted between January 2016 and August 2021 in Villa Clara. 127 patients, ineligible for chemotherapy or radiotherapy, or those who received it and had no other therapeutic option, were included. Safety and overall survival were evaluated. **Results:** The most frequent adverse events were grade 1 and 2. The median overall survival time (mSG) for all vaccinated patients was 6.30 months and 7.75 months for those who received at least 4 doses of the vaccine. For patients with EGF concentrations lower than 870 pg / ml, the mSG was 6.3 months and in higher ones, 3.94 months, without significant differences ($p = 0.818$). In the subgroup of patients who received at least 4 doses of CIMAvaxEG, the mSG for patients with low EGF was 7.58 months and for high EGF it was 9.65 months, without significant differences ($p = 0.976$). **Conclusions:** the administration of CIMAvax-EGF is safe when administered under the conditions of normal medical practice. Patients with high EGF and poor prognosis achieve survival comparable to those with low EGF and a better prognosis of the disease in terms of survival. Patients who received at least 4 doses of the treatment receive the most benefit.



Índice



Índice

Introducción	1
Capitulo I. Revisión Bibliográfica.....	5
Enfermedad en estudio.....	5
Tratamiento del CPCNP en estadios avanzados.....	7
La vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®.....	10
Experiencia clínica con la vacuna terapéutica CIMAvaxEGF®	11
Las concentraciones basales de EGF sérico como biomarcador de la respuesta al tratamiento con CIMAvax EGF	19
Pacientes con tumores del pulmón en la Asistencia Primaria de Salud (APS).21	
Capitulo II. Materiales y Métodos.....	22
Consideraciones éticas generales de la investigación.....	22
Diseño general de la investigación:	23
Universo de estudio	23
Muestra de estudio.....	23
Criterios de Diagnóstico.....	23
Criterios de Inclusión	23
Criterios de Exclusión	23
Tratamiento	24
<i>Vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento</i>	<i>24</i>
Esquema de tratamiento	24
Reinmunizaciones	25
Descripción del preparado vacunal.....	25
<i>Procedimiento de preparación de la vacuna.</i>	<i>26</i>
<i>Duración del Tratamiento</i>	<i>26</i>
<i>Forma de presentación de los medicamentos, composición y conservación:</i>	<i>27</i>

Composición.....	27
Presentación	28
<i>Requisitos del almacenamiento.....</i>	<i>28</i>
<i>Contabilidad de las vacunas.....</i>	<i>29</i>
Reglas para el uso de tratamiento concomitante.....	29
Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción.....	29
Normas para el control del cumplimiento del tratamiento.....	29
Causas de interrupción del tratamiento (34).....	29
Eventos Adversos.....	30
Eventos adversos y métodos para registrarlos.....	30
Generalidades	30
<i>Clasificación de los eventos adversos.....</i>	<i>31</i>
<i>Eventos adversos esperados</i>	<i>33</i>
<i>Conducta a seguir frente a los eventos adversos.....</i>	<i>33</i>
Evaluación de la respuesta.....	34
<i>Variables de respuesta.....</i>	<i>34</i>
<i>Criterios para la evaluación de la respuesta.....</i>	<i>35</i>
Variable principal.....	35
Variables secundarias	36
Variables de Control	37
<i>Evaluación de la Respuesta</i>	<i>39</i>
Capítulo III. Resultados y discusión	40
Datos analizados	40
Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos	40
Análisis de eficacia.	43
Análisis de la supervivencia.	44
Evaluación de la seguridad.....	50

Conclusiones	55
Recomendaciones	56
Referencias Bibliográficas	57
Anexos	



Introducción



Introducción

El cáncer designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Una característica definitoria es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, un proceso que se denomina «metástasis». Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer. El tabaquismo es el principal factor de riesgo.(1)

En la actualidad esta enfermedad se ha convertido en un problema de gran magnitud ya que constituye la segunda causa de muerte en el mundo. Ocasiona cada año 10 millones de defunciones. En Cuba los tumores malignos junto a las enfermedades cardíacas constituyen las principales causas de muerte. En el 2019 se diagnosticaron según cifras preliminares 48 mil 617 nuevos casos de cáncer y fallecieron por esa causa un total de 25 035 personas.(1)

Dentro de los tipos de cáncer más comunes para el año 2020 se encuentra el cáncer de pulmón ocupando el segundo lugar a nivel mundial en términos de nuevos casos y el primero en causar un mayor número de fallecimientos en el mundo.(1)

En Cuba en el año 2019 fallecieron 5 626 personas por tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón con una tasa 50,1 por 100 000 habitantes.(2)

En Villa Clara, los tumores malignos fueron la segunda causa de muerte en 2019, con 1696 muertes. Específicamente los tumores de tráquea, bronquio y pulmón ocuparon la primera causa de mortalidad con 5,626 fallecidos este año.(2)

Hay dos tipos principales de cáncer de pulmón: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el tipo más común.(3)

La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados con CPCNP en los estadios III y IV, es de aproximadamente 11 meses (9-13 meses de rango)

después del diagnóstico, aún en aquellos pacientes que reciben todas las líneas de terapia onco-específicas convencionales disponibles.(3)

El tratamiento del CPCNP ha experimentado una rápida evolución, cuyos principales avances han sido: el uso de los dobletes basados en platinos (Cisplatino o Carboplatino), el uso de la terapia de mantenimiento y la segunda línea con docetaxel, pemetrexed o erlotinib; las terapias con pequeñas moléculas como el gefinitib, erlotinib, afatinib, crizotinib o ceritinib en tumores con mutaciones sensibles y la inmunoterapia.(4)

Una de las clasificaciones de la inmunoterapia es la terapia con vacunas contra el cáncer como opción terapéutica para el CPCNP en estadios avanzados. Dentro de estas vacunas se encuentra:(4)

La vacuna CIMAvax-EGF está hecha del factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (EGF) vinculado a P64, un portador proteína recombinante de la bacteria de la meningitis B, y un aceite adyuvante (Ascarateil 2015).(4)

La sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGF) por las células tumorales se informó en más de la mitad de los casos de cáncer de pulmón, lo que representa un mecanismo de cancerogénesis. CIMAvax-EGF es una vacuna terapéutica para el cáncer de pulmón de células no pequeñas que induce una respuesta inmune de anticuerpos contra EGF, los anticuerpos anti-EGF inducidos por vacunación, previenen la unión del ligando con su receptor y por lo tanto el mecanismo de la proliferación celular resultante de esta interacción, se bloquea.(4)

La experiencia clínica con la vacuna comenzó en 1995 y en 2016 la Autoridad Reguladora Cubana (CECMED) otorgó su licencia sanitaria para el tratamiento de pacientes adultos con CPCNP avanzado (estadios IIIB y IV).(5)

Estudios previos (Fase I / II y Fase II) han demostrado que los niveles circulantes de EGF en el suero basal de pacientes con cáncer de pulmón de células no

pequeñas son más altos que los reportados en la literatura para sujetos normales. Además, existe evidencia de que la concentración de EGF circulante en el suero basal es un posible biomarcador con valor pronóstico y predictivo de supervivencia en pacientes con CPCNP.(5)

Los resultados del estudio de Fase III demuestran que el aumento de la supervivencia se produce principalmente en pacientes que tienen una alta concentración de EGF después de la quimioterapia de primera línea. Este hallazgo resalta la importancia de un biomarcador predictivo para maximizar el valor terapéutico de CIMAvax-EGF12.(6)

Por otro lado, la vacuna ha sido bien tolerada, solo se han reportado toxicidades de grado 1-2, todas resueltas dentro de las 48 horas posteriores a la administración de la vacuna. Es un fármaco muy seguro que podría ser una intervención factible para el control a largo plazo de aquellos pacientes con CPCNP con tumores dependientes del EGF.(6)

Todos estos datos posibilitaron el uso de CIMAvax-EGF® en instituciones de Atención Primaria de Salud como parte de una estrategia del Ministerio de Salud Pública de Cuba para el control del cáncer y por ello se desarrolla un programa para la realización de ensayos clínicos en este escenario en el país desde 2009.(5) Después de realizados los ensayos clínicos Fase I, Fase II y Fase III es necesario la realización de un ensayo clínico Fase IV que evalúe la seguridad y efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF en las condiciones de la práctica médica habitual teniendo en cuenta las concentraciones séricas de EGF como biomarcador. Por esta razón es necesario plantearse el siguiente problema científico:

Problema Científico:

No existen datos científicos que avalen la seguridad y efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF en el tratamiento de pacientes de cáncer de pulmón de células no

pequeñas en estadios avanzados (IIIB y IV), tratados en las condiciones de uso de la práctica médica habitual y teniendo en cuenta el comportamiento del biomarcador concentración sérica de EGF.

Hipótesis:

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 graves/serios esperados e inesperados, con relación de causalidad definitiva o probable, no supera el 1 % del total de pacientes tratados.

Para dar cumplimiento a la problemática planteada, se define como **Objetivo General:**

Evaluar la seguridad y efectividad de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF[®] para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados (IIIB ó IV) tratados en las condiciones de la práctica médica habitual y su relación con las concentraciones basales de EGF.

Específicos

1. Evaluar la seguridad de la vacuna CIMAvax-EGF[®] en las condiciones de uso de la práctica médica habitual.
2. Determinar el tiempo de supervivencia global de los pacientes tratados con la vacuna CIMAvax-EGF en las condiciones de uso de la práctica médica habitual.
3. Determinar el tiempo de supervivencia global de los pacientes tratados con la vacuna CIMAvax-EGF y su relación con las concentraciones basales de EGF.



Capítulo I

Capítulo I. Revisión Bibliográfica

Enfermedad en estudio

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, ocasionando casi 10 millones de defunciones en el año 2020. Aproximadamente, una de cada seis defunciones en el mundo se debe a esta enfermedad. Algunas predicciones estiman que las muertes como consecuencia de neoplasias malignas pueden incrementarse a 11,5 millones en el 2030.(1)

Cerca del 70 % de las muertes por cáncer se registran en países de ingresos bajos y medianos.(1)

Alrededor de un tercio de las muertes por cáncer se deben al consumo de tabaco, a un elevado índice de masa corporal, al consumo de alcohol, a una baja ingesta de frutas y verduras y a la falta de actividad física. El tabaquismo es el principal factor de riesgo y ocasiona aproximadamente el 25 % de las muertes por cáncer.(1)

En Cuba los tumores malignos junto a las enfermedades cardíacas constituyen las principales causas de muerte. En el 2019 se diagnosticaron según cifras preliminares 48 mil 617 nuevos casos de cáncer y fallecieron por esa causa un total de 25 035 personas con una tasa 223,0 por 100 000 habitantes, siendo esta una cifra mayor al año anterior. De estos fallecidos 14 264 son del sexo masculino con una tasa 255,3 por 100 000 habitantes y 10 771 del sexo femenino con una tasa 191,0 por 100 000 habitantes. Las edades más afectadas por esta enfermedad para ambos sexos están comprendidas entre 60-79 años.(2)

En Cuba en el año 2019 fallecieron 5 626 personas por tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón con una tasa 50,1 por 100 000 habitantes, 3406 del sexo masculino y 2 220 del sexo femenino siendo las edades más afectadas para ambos sexos de 60-79 años.(2)

En Villa Clara, los tumores malignos fueron la segunda causa de muerte en 2019, con 1696 muertes y una tasa de 218.2 por 100,000 habitantes. Específicamente los tumores de tráquea, bronquio y pulmón ocuparon la primera causa de mortalidad con 5,626 fallecidos este año.(2)

Hay dos tipos principales de cáncer de pulmón: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). Estos dos tipos crecen de manera diferente y se tratan de manera diferente. El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el tipo más común.(3)

Los tipos más comunes de CPCNP son el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma. Hay otros tipos menos frecuentes y variantes histológicas poco comunes en todos los tipos. Aunque el CPCNP se relaciona con el tabaquismo, es posible que se presenten adenocarcinomas en pacientes que nunca fumaron.(3)

El CPCNP suele ser un tipo de cáncer menos sensible a la quimioterapia y la radioterapia en comparación con el CPCP. En ocasiones, los pacientes con enfermedad resecable se curan con cirugía sola o cirugía seguida de quimioterapia. El control local se puede lograr con radioterapia en un gran número de pacientes que tienen una enfermedad irresecable, pero muy pocos se curan. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable a veces logran una supervivencia prolongada con radioterapia y quimioterapia. Los pacientes con enfermedad metastásica avanzada pueden obtener una mejora de la supervivencia y paliación de los síntomas con quimioterapia, fármacos dirigidos y otras medidas de apoyo.(3)

La mediana de supervivencia de los pacientes diagnosticados con CPCNP en los estadios III y IV, es de aproximadamente 11 meses (9-13 meses de rango) después del diagnóstico, aún en aquellos pacientes que reciben todas las líneas de terapia onco-específicas convencionales disponibles. La quimioterapia en particular, incrementa discretamente la mediana de supervivencia en

comparación con el tratamiento de soporte en los pacientes con enfermedad metastásica a distancia.(3)

Esta situación hace que el manejo y tratamiento del CPCNP continúe siendo un problema de salud para los sistemas sanitarios del mundo, por lo que la búsqueda de nuevas modalidades terapéuticas para su tratamiento constituye un amplio campo para las investigaciones clínicas.(3)

Tratamiento del CPCNP en estadios avanzados

Los objetivos del tratamiento son la prolongación de la supervivencia y el control de los síntomas relacionados con la enfermedad. Hace algunos años el tratamiento incluía solamente, la quimioterapia citotóxica combinada o no con radioterapia. Pero en los últimos 30 años, el tratamiento del CPCNP ha experimentado una rápida evolución, cuyos principales avances han sido: el uso de los dobletes basados en platinos (Cisplatino o Carboplatino), el uso de la terapia de mantenimiento y la segunda línea con docetaxel, pemetrexed o erlotinib; las terapias con pequeñas moléculas como el gefinitib, erlotinib, afatinib, crizotinib o ceritinib en tumores con mutaciones sensibles⁸⁻¹¹ y la inmunoterapia.(4)

En el caso específico de la inmunoterapia, existen diferentes clasificaciones:(4)

1. Terapia de transferencia de linfocitos T
2. Terapia con inhibidores de puntos de control inmunitario
3. Terapia con anticuerpos monoclonales
4. Terapia con inmunomoduladores
5. Terapia con vacunas contra el cáncer
6. Terapia con citocinas.

En las últimas décadas en especial, ha habido un extenso desarrollo en la producción y disponibilidad de las terapias dirigidas e inhibidores de puntos de control inmunes, lo que ha propiciado un cambio en el paradigma de tratamiento del CPCNP.(4)

Los inhibidores de punto de control inmunológico aprovechan la capacidad de las células de cáncer de pulmón para detección de escape a través del punto de control PD-1 (programmed cell death 1, por sus siglas en inglés). Estos fármacos restauran la vigilancia del sistema inmunológico estimulando las células T citotóxicas para inducir la muerte de las células cancerosas. En la actualidad están disponibles varios inhibidores de puntos de control inmunológico con diversos mecanismos de acción, entre ellos se encuentran los agentes dirigidos contra PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab), contra PD-L1 (programmed cell death 1 ligand) (atezolizumab, durvalumab, avelumab) y y CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen, por sus siglas en inglés) (ipilimumab y tremelimumab).(4)

Con relación a las vacunas de cáncer, se utilizan para estimular el sistema inmunológico a luchar contra las células cancerosas estimulando la inmunidad innata y la respuesta adaptativa. Estas vacunas pueden inducir respuestas inmunes humorales contra tumores específicos o antígenos asociados; pero hay varios obstáculos, como la tolerancia, antígenos tumorales inmunogénicos pobremente definidos y una serie de mecanismos de supresión, que disminuyen la eficacia del sistema inmune, principalmente mediante la protección del microambiente supresor de tumores, especialmente en el CPCNP en estadio avanzado.(4)

Se han realizado varios ensayos clínicos que examinan las estrategias de vacunación desarrollado para personas con CPCNP, principalmente en vacunas alogénicas de células enteras, vacunas a base de proteínas, vacunas de péptidos, vacunas antiidiotipo y vacunas a base de virus (Declerck 2014; Yang 2016; Zhou 2016; Zhu 2017).(4)

Las siguientes vacunas se han utilizado en pacientes con CPCNP en estadios avanzados:(4)

- Vacunas alogénicas de células enteras (belagenpumatucel-L vacuna, Lucanix®, NovaRx, San Diego, CA) se compone de un número de líneas celulares de CPCNP, transfectadas con plásmido TGF- β 2.
- La vacuna L-BLP25 (Stimuvax o Tecemotide), consiste de una secuencia de 25 aminoácidos de la glicoproteína mucina-1 (MUC1), con un monofosforil lípido A como adyuvante (Sangha 2007).
- La vacuna del antígeno 3 asociado al melanoma (MAGE-A3)
- La vacuna CIMAvax-EGF está hecha de recombinantes humanos factor de crecimiento de la epidermis (EGF) vinculado a P64, un portador proteína recombinante de la bacteria de la meningitis B, y un aceite adyuvante (Ascarateil 2015); la vacunación induce anticuerpos que eliminar EGF, bloqueando así la interacción EGF-EGFR.
- Racotumomab (vacuna antiidiotípica) es una vacuna murina Anticuerpo monoclonal con una fracción variable que imita al gangliósido NGlycolyl GM3 (NGcGM3). La vacuna probablemente induce respuestas de linfocitos T y anticuerpos contra NGcGM3 como antígeno específico de tumor que no se encuentra en humanos normales tejidos.
- TG4010 es una vacuna recombinante de la modificada vaccinia Ankara virus que expresa las secuencias codificantes del Antígeno MUC1 e interleucina-2 (Quoix 2017). Un nuevo estudio preclínico con TG4010 en combinación con inmunodeficiencia.

De ellas CIMAvax-EGF posee registro para su uso en humanos.

La comprensión cada vez más profunda de los mecanismos de señalización celular y su rol esencial en la génesis tumoral, sumada al desarrollo de nuevas tecnologías como las de anticuerpos monoclonales y las proteínas recombinantes, han propiciado el desarrollo de nuevas modalidades en la terapia del cáncer que ofrecen resultados prometedores.(7)

La emergencia de las terapias biológicas y de las terapias orientadas a blancos específicos, cuyo efecto sobre los tumores es citostático y no citotóxico, así como su impacto en la reducción de la progresión de los tumores y el posible efecto de su combinación racional con la quimioterapia y la radioterapia, tienden a cambiar los conceptos sobre el cáncer como una enfermedad incurable y en muchos casos de corta duración, para propiciar la concepción del cáncer como una enfermedad crónica.(8)

La vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®

El receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) es una glicoproteína de membrana de 170 KDa, cuyo dominio intracelular está asociado a la actividad tirosina quinasa específica. La activación del EGFR por sus ligandos altera la regulación del ciclo celular (incrementando la proliferación), bloquea la apoptosis, promueve la angiogénesis, incrementa la motilidad, la adhesividad y la capacidad invasiva de las células neoplásicas. Los ligandos del EGFR incluyen al factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor transformante del crecimiento alfa (TGF alfa), epigen, epiregulina, betacelulina y el factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF).(9)

Numerosos estudios han demostrado el incremento del riesgo de padecer cáncer del pulmón asociado con mutaciones de la línea germinal en genes que incluyen los del EGFR. El número de copias del gen del EGFR es asociado con el incremento del riesgo de padecer cáncer del pulmón y se asocia con los peores pronósticos. Estas evidencias han sido interpretadas como un elemento esencial para predecir o correlacionar una sensibilidad incrementada del tumor al bloqueo del EGFR y de su señalización, a la par que han propiciado formular la hipótesis de que es factible controlar la enfermedad bloqueando el receptor con anticuerpos específicos, suprimiéndolo de su ligando (EGF) o inhibiendo selectivamente su cascada intracelular de señalizaciones.(10)

La inmunodeprivación activa del EGF es un concepto emergente en el que se postula manipular la respuesta inmune del individuo, para que dispare sus

propios efectores contra el factor de crecimiento epidérmico que deviene en un factor tumoral. El concepto tiene su origen en las primeras evidencias acerca del valor pronóstico de la expresión del EGFR en el cáncer de mama humano y la posterior demostración de su sobre expresión asociada a una gran variedad de tumores de origen epitelial. La preparación vacunal CIMAvaxEGF® (EGF/ p64k/ Montanide ISA 51 ha sido delineada en estudios preclínicos y clínicos que la optimizaron en transportador (carrier) y adyuvante.(11)

Esta vacuna terapéutica ha tenido un desarrollo desde la selección de la localización diana, la manipulación de variables inmunofarmacológicas, el refinamiento del esquema terapéutico, la combinación con la quimioterapia, la inmunodominancia de la respuesta inmune y la existencia de pacientes súper respondedores (SGAR), que han permitido conocer su mecanismo de acción.(12)

Experiencia clínica con la vacuna terapéutica CIMAvaxEGF®

La experiencia clínica con la vacuna EGF se inició en 1995, y hasta la fecha se han concluido 5 Ensayos Piloto (Fase I/II) en Cuba, 2 ensayos aleatorizados Fase II (uno en Cuba y otro en Canadá / Reino Unido), y un ensayo fase III (Cuba) después de la primera línea de quimioterapia. En este mismo tipo de pacientes se desarrolló un ensayo Fase IV, post registro en la APS, en el que se reclutaron 1081 pacientes y se encuentra en estos momentos en etapa de confección del informe final.(5)

Actualmente se encuentran en curso los siguientes estudios de confirmación de eficacia, de efectividad y seguridad en CPCNP:(5)

- Fase II/III, intercurrente con la quimioterapia, en Cuba
- Fase II/III, después de la primera línea de quimioterapia y segunda línea en Europa
- Fase II/III en China

Además se desarrolla un ensayo fase II controlado (Cuba) en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario. Durante toda esta experiencia clínica, más de 2000 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 (Resumen ejecutivo para la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® 2014 CIMAB).(5)

Los principales objetivos de los ensayos Fase I-II (Piloto) fue decidir la mejor formulación (proteína transportadora o adyuvante), la dosis administrar y el esquema terapéutico.(13)

En el primer ensayo fase I/II (Piloto 1) se incluyeron 10 pacientes, que recibieron dos dosis de la vacuna EGF en dos formulaciones diferentes: EGF acoplado a toxoide tetánico (5 pacientes) o a la Proteína rP64K de la Neisseria Meningitidis (5 pacientes). En este ensayo realizado en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, se demostró la inmunogenicidad de ambos preparados vacunales, al tiempo que se evidenció su baja toxicidad, constatándose solamente reacciones adversas locales tales como induración y eritema en el sitio de la inyección. Teniendo en cuenta que los títulos mayores fueron con la P64k, se decidió continuar el desarrollo clínico de la vacuna EGF utilizando rP64k, como proteína transportadora.(13)

El segundo ensayo clínico (Ensayo Piloto 2: ECP2) se diseñó para demostrar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna EGF utilizando dos adyuvantes diferentes: Alúmina ó Montanide ISA 51 (Seppic-Francia). En este caso, se incluyeron 20 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados (IIIb y IV), para recibir la vacuna EGF adyuvada en alúmina (10 pacientes) o en Montanide ISA 51 (10 pacientes). Un objetivo secundario de este estudio fue evaluar el efecto de realizar re-inmunizaciones cuando los títulos de anticuerpos disminuían al menos en un 50 % de su nivel máximo alcanzado durante la fase de inducción; también se evaluó el efecto de la vacunación en la supervivencia de los pacientes.(14)

Al concluir la inclusión en el ECP2, se inició un 3er ensayo clínico (ECP3) con un diseño muy similar al ECP2, donde los pacientes fueron aleatorizados para recibir la vacuna adyuvada en Alúmina o Montanide ISA 51 y donde adicionalmente, los sujetos vacunados recibieron una dosis inmunomoduladora de ciclofosfamida (200 mg/m²), 3 días antes de la 1ra inmunización: este pre tratamiento se introdujo con el objetivo de romper la tolerancia inmunológica hacia el EGF e inducir la inmunogenicidad de esta molécula propia, desde la primera dosis.(14)

Con los resultados de estos dos estudios quedó definido el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) como una importante localización diana para la formulación vacunal. Ambos ensayos clínicos Piloto 2 y Piloto 3, confirmaron que la vacunación con CIMAvax EGF inducía una respuesta de Anticuerpos específicos Anti-EGF. De manera relevante estos dos estudios clínicos fase I/II permitieron clasificar a los pacientes inmunizados en dos subpoblaciones: aquellos con pobre respuesta de Acs contra el EGF (Poor Antibody responders- PAR) y aquellos cuya respuesta de Acs contra el EGF alcanzaba títulos iguales o superiores a 1:4000 y multiplicaban al menos 4 veces (4x) los valores de preinmunización, como buenos respondedores (GoodAntibodyresponders- GAR). En ambos estudios, las supervivencias más prolongadas se asociaron al grupo GAR, con una mediana de supervivencia de 9.1 meses (media de 12.41 meses), comparado con 4.5 meses (media de 5.47 meses) en los pacientes considerados PAR. Adicionalmente, estos estudios evidenciaron que los pacientes cuya respuesta de Acs contra el EGF duró 60 días o más presentaron mayor supervivencia con relación a aquellos, cuya respuesta no alcanzó más de 60 días.(15)

La contribución de estos dos ensayos clínicos fase I/ II (Pilotos 2 y 3) al perfeccionamiento de la formulación vacunal fue el aporte de evidencias que permitieron la selección del Montanide ISA 51 como adyuvante (EGF/ P64k/ Montanide ISA 51) y la inclusión del pre-tratamiento con dosis bajas de

ciclofosfamida 72 horas antes de la primera inmunización.(15)

En ellos no se observaron evidencias de toxicidad severa. Las reacciones secundarias se clasificaron como leves o moderadas en 14 de los 40 pacientes vacunados. Estas reacciones consistieron en escalofríos, fiebre, vómitos, náuseas, hipertensión, cefalea, temblores, enrojecimiento y/o dolor en el sitio de inyección, dolor óseo, sequedad bucal, calores.(6)

Paralelamente a la realización de los estudios Piloto 2 y 3, se desarrolló entonces, un 4to ensayo Fase I/II Piloto 4 (ECP4) en el Hospital Hermanos Ameijeiras, en el cual pacientes que finalizaron el tratamiento de quimioterapia de 1ra línea, se aleatorizaron para recibir el equivalente de 600 µg ó 1200 µg de EGF respectivamente; la dosis más baja se aplicó en una de las regiones deltoideas y la dosis más alta se distribuyó entre las dos regiones deltoideas.(16)

Este estudio permitió establecer que existe una correlación entre la dosis de la vacuna administrada, los títulos de Acs Anti- EGF, las concentraciones de EGF en el suero de los pacientes y su supervivencia. Se evidenció que la supervivencia lograda por la vacuna en los pacientes tratados (media de 9.83 meses y mediana de 8 meses) superó significativamente ($p < 0.05$) al control histórico (media de 6.2 meses y mediana de 4.1 meses), a la vez que correlacionó positivamente con los títulos considerados como buenos respondedores GAR ($> 1/4000$) y con las menores concentraciones de EGF (< 168 pg/mL) en sangre. Este ensayo clínico Piloto 4 aportó las primeras evidencias de que al incrementarse los títulos de Acs disminuyen las concentraciones séricas de EGF.(17)

Dando continuidad al desarrollo clínico de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF®, se evaluaron dos esquemas terapéuticos para combinarla con las quimioterapias utilizadas en el CPCNP; por un lado se evaluó el esquema Vacuna- Quimioterapia- Vacuna (VQV)(18) 33 que emergió de la posibilidad de explotar la linfopenia inducida por la quimioterapia, en un estudio fase I/II

conocido como Piloto 5 y otro, el esquema Quimioterapia- Vacuna- Vacuna (QVV), que ya se venía explorando en estudios fase I/II, se comenzó a evaluar en un estudio fase II controlado para evaluar la eficacia de la vacuna.(19)

En el estudio Piloto 5 tuvo como objetivo optimizar el esquema de tratamiento. En el mismo se incrementaron dosis y sitios de inyección (200 mg equivalentes de EGF/dosis en 4 sitios de inyección diferentes: ambas regiones glúteas y deltoideas), se aumentó el intervalo entre dosis de inducción a 15 días y se realizó una combinación entre vacunaciones y quimioterapia, según la cual los pacientes recibían 2 dosis de la vacuna seguidas de 4-6 ciclos de quimioterapia (1ra línea) esquema denominado VQV (vacuna/quimioterapia/vacuna). En este ensayo los pacientes mostraron una supervivencia media de 17,79 meses (mediana 12,6 meses), las que resultan comparables con valores reportados en la literatura para pacientes con CPCNP en estadios avanzados.(19)

Con relación al ensayo Fase II, este se inició en diciembre de 2001, fue un ensayo controlado, donde se incluyeron 80 pacientes con una aleatorización 1:1 y se evaluó el efecto de la inmunización con CIMAvax EGF© en la supervivencia de pacientes con CPCNP en estadios avanzados (IIIB-IV), administrando la vacuna después de la primera línea de quimioterapia (esquema QVV) y en una dosis de 0.6 mg de EGF (1 inyección) en cada inmunización. El mismo fue realizado en cuatro hospitales de Ciudad Habana (HHA, CIMEQ, INOR y Hospital Benéfico Jurídico) y en cinco hospitales provinciales (Hospital “III Congreso” de Pinar del Río, Hospital “Celestino Hernández” de Villa Clara, Hospital “María Curie” de Camagüey, Hospital “Vladimir Ilich Lenin” de Holguín y Hospital “Saturnino Lora” de Santiago de Cuba).(20)

Este ensayo clínico confirmó el perfil de seguridad de la vacuna observado previamente en los estudios fase I/II. No se reportaron eventos adversos serios o severos relacionados con el uso de CIMAvax EGF©. Se reportaron como más frecuentes, la fiebre, la cefalea, la astenia y los escalofríos. A su vez, se

corroboró la correlación entre el incremento de los títulos de Acs Anti- EGF y la reducción sérica del EGF, así como la relación entre el incremento de los títulos de Acs Anti- EGF y la mayor supervivencia de los pacientes.(20)

Para los pacientes con buena respuesta de anticuerpos al ser expuestos a la vacuna, clasificados como GAR (n= 20) se observó una media de supervivencia de 19.47 meses (mediana de 11.7 meses); mientras que para los PAR (n= 18) la media de supervivencia fue de 4.97 meses (mediana de 3.6 meses). En el grupo control (n= 37) se observó una media de supervivencia de 8.52 meses (mediana de 5.33 meses), con una $p < 0.05$.(21)

Adicionalmente, se observó un incremento en la supervivencia de todos los pacientes vacunados al compararse con los controles aleatorizados no vacunados. Esta diferencia resultó ser significativa ($p < 0.05$) en el grupo etario de 60 años o menos; los que recibieron CIMAvax EGF© sobrevivieron más que los controles (n= 28), con una media de supervivencia de 18.53 meses (mediana de 11.47), frente a 7.55 meses (mediana de 5.33 meses).(21)

Las evidencias obtenidas durante el desarrollo de los cinco ensayos clínicos fase I/II previos (pilotos 1 al 5), más los resultados del ensayo clínico fase II, dieron lugar a que el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), otorgara la licencia sanitaria a CIMAvax EGF©, como una vacuna terapéutica indicada en pacientes adultos portadores de CPCNP en estadios avanzados (IIIb/IV).(22)

Se concluyó, también, un ensayo Fase II en Canadá e Inglaterra. Este fue diseñado para incluir 66 pacientes en enfermedad estable, 1 mes después de finalizada la 1ra línea de quimioterapia y aleatorizados para recibir 5 dosis de la vacuna EGF (alúmina como adyuvante) o solo la mejor terapia de soporte. Los pacientes salían del ensayo ante signos de progresión de la enfermedad y recibían entonces 2da línea de quimioterapia. Los objetivos principales del ensayo fueron determinar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacunación con EGF. Los resultados mostraron que la vacunación fue segura e

inmunogénica. No se reportaron efectos adversos severos, solo leves o moderados que desaparecieron después de medicación convencional.(23)

Posteriormente se desarrolló un estudio Fase III para evaluar la eficacia del tratamiento con CIMAvax-EGF® respecto al tratamiento soporte, en pacientes con tumores de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que hayan finalizado la primera línea de terapia oncoespecífica. En el estudio fueron incluidos 405 pacientes, 207 en el grupo vacunado y 135 pacientes en el grupo control.(24)

En el análisis de supervivencia por intención de tratar, la mediana de supervivencia superó en 1.44 meses al grupo control (10.37 meses vs. 8.93 meses respectivamente), donde las diferencias observadas poseen significación estadística ($p= 0.043$). En el análisis de esta variable por protocolo se observaron diferencias significativas ($p= 0.04$), al comparar la mediana de supervivencia por grupos, el vacunado supera en 2.13 meses al grupo control (12.43 meses vs. 10.30 meses respectivamente). De igual forma, a partir de los 36 meses, el grupo vacunado sostiene tasas de supervivencia superiores al 8 % con respecto al control y alcanza el 14 % de pacientes vivos a los 84 meses, en el que es cero para el grupo control. Con relación a la seguridad no se reportan eventos adversos serios o interrupciones relacionados con el uso de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®.(25)

A modo de resumen se puede concluir que los principales hallazgos utilizando la vacuna CIMAvax EGF® en pacientes con cáncer de pulmón son los siguiente:(26)

- ✓ La vacunación es inmunogénica. Se inducen anticuerpos anti-EGF.
- ✓ La vacunación induce una disminución en las concentraciones séricas de EGF.
- ✓ Existe una correlación inversa entre los títulos de anticuerpos anti-EGF y las concentraciones séricas de EGF, provocada por la vacunación.

- ✓ La respuesta alta de anticuerpos se asocia con mejor supervivencia.
- ✓ Menores niveles de EGF se asocian con mejor supervivencia.
- ✓ En pacientes con edades ≤ 60 años hay un efecto clínico de la vacunación con EGF, dado por un incremento en la supervivencia de los pacientes vacunados al compararse con los controles no vacunados.
- ✓ Los sueros de pacientes vacunados inhiben significativamente la fosforilación del EGFR al compararse con los de controles no vacunados.
- ✓ Hay una correlación directa significativa entre títulos anti-EGF e inhibición de la fosforilación del EGFR.
- ✓ Los sueros de pacientes inmunizados inhiben significativamente la unión EGF/EGFR al compararse con los de controles no vacunados.
- ✓ Hay una correlación directa entre el porcentaje de inhibición de unión EGF/EGFR de sueros y sus títulos de anticuerpos.
- ✓ Hay una correlación directa entre el porcentaje de inhibición de unión EGF/EGFR de sus sueros y la supervivencia de los pacientes.
- ✓ Los epítopes inmunodominantes del EGF contienen los residuos claves para la unión del EGF y su receptor.
- ✓ La respuesta inmune predominante contra dichos epítopes correlaciona con la supervivencia.
- ✓ La vacunación con EGF, es segura y bien tolerada. No se ha demostrado ningún evento adverso grado 3 o 4 según los criterios de Toxicidad Común versión 3.0. Los eventos adversos más frecuente encontrados fueron fiebre, cefalea, escalofríos y dolor en el sitio de inyección. La frecuencia de eventos adversos graves con relación de causalidad muy probable o probable es inferior al 10 % según los informes enviados a la FDA por el centro promotor.

Teniendo en cuenta este perfil de seguridad, se considera que la vacuna puede

ser administrada por personal capacitado en cualquier nivel de asistencia médica, por lo que resulta factible su administración en la APS teniendo en cuenta que su uso de la vacuna debe ser prolongado, hasta que lo permitan las condiciones médicas del enfermo. Su aplicación en este escenario puede tener un impacto favorable en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.(5)

Las concentraciones basales de EGF sérico como biomarcador de la respuesta al tratamiento con CIMAvax EGF

Con las evaluaciones de los estudios precedentes (fase I/II y Fase II) y con los resultados del ensayo fase III en curso, se ha corroborado que los niveles de EGF circulante en el suero basal de los pacientes con CPCNP, son elevados si se comparan con lo reportado en la literatura para los sujetos normales.(27)

Existen, además, evidencias de que la concentración de EGF circulante en el suero basal, es un posible biomarcador con valor pronóstico y predictivo de la supervivencia en pacientes con CPCNP.(28)

Para la evaluación del valor predictivo de la concentración de EGF en el suero basal de los pacientes, sobre la respuesta al tratamiento con CIMAvax-EGF, se analizó el subgrupo de pacientes con altas concentraciones de EGF iniciales (>870 pg/mL) (n=57, 33 del grupo vacuna y 24 del grupo control) y se observaron diferencias significativas entre el grupo vacunado y el grupo control (mediana de supervivencia de 12.4 meses para los vacunados y de 6.4 meses para los controles, con $p=0.02$. La ventaja de la mediana de supervivencia es de 6.0 meses a favor del grupo vacunado (Ver Reporte del Laboratorio de Inmunología Clínica del CIM, Anexo 1), pero se considera que las tasas de supervivencia son más útiles para expresar la ventaja que recibe este subgrupo de pacientes al ser inmunizados.

En este subgrupo de pacientes las tasas de supervivencia se han comportado de la siguiente forma:

Tabla 1: Tasa de supervivencia

Grupo de tratamiento	Tasa SV 6 Meses	Tasa SV 12 Meses	Tasa SV 18 Meses	Tasa SV 24 Meses	Tasa SV 36 Meses	Tasa SV 48 Meses
Vacuna	75.8 %	54.5 %	36.4 %	24.2 %	17.3 %	0
Control	62.5 %	29.2 %	8.3 %	0	0	0

Se observó que en el grupo control la proporción de pacientes vivos se reduce dramáticamente a 29.2 % a partir de los 12 meses, llegando a 8.3 % en el mes 18 y a 0 en el mes 24. En el grupo inmunizado, sin embargo; persiste un 17.3 % de los pacientes vivos a los 36 meses de seguimiento. Estos datos permiten formular la hipótesis de que en un ensayo clínico con pacientes con EGF basal en suero >870 pg/mL, el 24 % de los pacientes inmunizados alcancen los 24 meses de supervivencia, mientras que esta tasa de supervivencia será 0 para los pacientes del grupo control, con un valor de $p < 0.05$. 68

Como se ha descrito anteriormente, los datos clínicos preliminares del ensayo fase III en curso, evidencian un beneficio en la supervivencia de los pacientes con concentraciones séricas de EGF >870 pg/mL, después de responder a la primera línea de quimioterapia oncoespecífica, que reciben mantenimiento con CIMAvax EGF®.(24)

Con estos datos como punto de partida, se propuso un estudio fase III, a fin de establecer que las concentraciones basales de EGF sérico puedan ser utilizadas como un biomarcador predictor de la respuesta al tratamiento en pacientes con CPCNP en estadios avanzados, que han respondido con respuesta objetiva o estabilización de la enfermedad a la primera línea de quimioterapia y se diseñó el presente ensayo para evaluar la seguridad y efectividad de la vacuna en condiciones del mundo real y teniendo en cuenta el estado del biomarcador (concentraciones séricas de EGF a nivel basal). Este ensayo ha sido conducido en 121 policlínicos y 24 hospitales de todo el país y específicamente en este trabajo se analizan los resultados de la provincia Villa Clara.

Pacientes con tumores del pulmón en la Asistencia Primaria de Salud (APS)

Se ha estimado que solo el 77 % de las neoplasias son diagnosticadas y tratadas adecuadamente por los servicios especializados en la asistencia secundaria y terciaria de salud, por lo que el 23 % de los pacientes con tumores, no son detectados o diagnosticados adecuadamente y permanecen en la comunidad. Estos pacientes solo se detectan en la APS cuando su estado clínico se agrava y acuden a los servicios médicos por complicaciones de la enfermedad.(29)

A su vez, una parte importante de los pacientes con tumores diagnosticados y tratados adecuadamente en la asistencia secundaria y terciaria de salud, una vez recibido el tratamiento oncoespecífico, deja de asistir a las consultas especializadas y solo acude a los servicios médicos para recibir los cuidados continuos. Estos casos son dispensarizados en la APS como pacientes con el diagnóstico de neoplasias, aunque en sus historias clínicas, a este nivel, no se cuenta con el diagnóstico anatomopatológico confirmatorio (diagnóstico de certeza).(30)

En la comunidad los médicos de la APS controlan permanentemente a todo paciente que presenta una afección crónica no transmisible, lo dispensarizan, monitorean que esté recibiendo el tratamiento especializado y verifican que reciba la dieta correspondiente, a la par que atienden su estado nutricional y participan del control del dolor y la adecuada calidad de vida.(31)

Estas fortalezas del sistema de la APS en Cuba en el seguimiento de los pacientes con cáncer, hizo posible la extensión de la conducción de los ensayos clínicos oncológicos a este escenario. El CIM había desarrollado dos investigaciones anteriores en este escenario: un primer ensayo Fase IV para la evaluación de la seguridad de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF en pacientes con CPCNP avanzado entre los años 2009-2013, un ensayo Fase III

para la evaluación del Anticuerpo Monoclonal Nimotuzumab y la vacuna antiidiotípica Racotumomab, igualmente en pacientes con CPCNP avanzado (2013-2018) y este último ensayo Fase IV iniciado en 2016. Estas investigaciones fueron desarrolladas en 65 policlínicos del país y demostraron la posibilidad de usar estos productos de forma efectiva y segura en el nivel primario de atención.(31)

Todo este proceso ha requerido de la capacitación de los recursos humanos a este nivel en temáticas oncológicas y de ensayos clínicos. Médicos, enfermeras, farmacéuticos y psicólogos se han entrenado en ambos tópicos, lo que sin dudas ha colocado en mejores condiciones al sistema de la APS para el manejo de esta dolencia y para el desarrollo de estas investigaciones.(31)

Con estos antecedentes, el momento resultaba propicio para incrementar el alcance de los ensayos clínicos para evaluar estos productos este contexto. Era necesario acercar el tratamiento a los pacientes con esta dolencia a nivel de cada municipio del país, de forma tal de influir en su tiempo de supervivencia y su calidad de vida, a la vez que les resultara más cómodo y económico el acceso al centro asistencial. (31)

Por ello se inicia en 2016 este nuevo ensayo, con vistas a ampliar el uso de estos productos en mayor número de sitios clínicos con el objetivo de extender el uso de la vacuna al menos a un policlínico por cada municipio del país.(31)



Capítulo II



Capítulo II. Materiales y Métodos

Consideraciones éticas generales de la investigación

El ensayo clínico se realizó en concordancia con lo establecido en la Declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki, con actualización de Edimburgo, Escocia, Octubre 2000; Tokio 2004, Seúl, Octubre 2008 y Brasil 2013, así como con las regulaciones estatales vigentes según los requerimientos del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos, Dispositivos y Equipos Médicos (CECMED).(32)

Previo a ser notificado al CECMED, el protocolo fue revisado y discutido por especialistas del CIM, el CENCEC y el Comité de Ética para la Investigación (CEI) de cada una de las Instituciones participantes o a las que se subordinan científicamente.(33)

Los CEI dictaminaron el cumplimiento de los principios éticos en la investigación a través de una Carta de Aprobación y darán seguimiento a la ejecución del ensayo clínico. Los mismos se mantuvieron informados sobre el progreso del ensayo con una periodicidad semestral.(33)

A cada paciente se le solicitó el consentimiento informado por escrito para su inclusión en este ensayo clínico y se facilitó su llenado ante un testigo.

Los pacientes pudieron abandonar el estudio cuando lo estimaran conveniente sin que ello causara ningún tipo de discriminación o de afectación sobre su atención médica.(33)

Se mantuvo la confidencialidad de los datos primarios de los pacientes, estos fueron revisados por los monitores, auditores e inspectores de la agencia reguladora. Si se publicaron los resultados no fueron publicados los nombres de los pacientes.(33)

Este ensayo quedó registrado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos previo a su ejecución.(33)

Diseño general de la investigación:

Se trata de un ensayo clínico fase IV, multicéntrico, abierto, no comparado, desarrollado en la provincia Villa Clara entre enero de 2016 y Agosto de 2021. Participaron en la investigación el Hospital “Celestino Hernández Robau” y 17 policlínicos de la provincia Villa Clara.

Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico cito/histológico de carcinoma de células no pequeñas de pulmón en estadios avanzados (IIIB o IV), que asistieron a consultas de oncología de los sitios clínicos participantes.

Muestra de estudio

Se incluyeron 127 pacientes de la provincia Villa Clara.

Criterios de Diagnóstico

Pacientes con confirmación cito/histológica de carcinoma de células no pequeñas de pulmón, en estadios avanzados (IIIB o IV).

Criterios de Inclusión

1. Pacientes de cualquier sexo y edad mayor o igual de 18 años.
2. Pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos.
3. Pacientes no elegibles para quimioterapia ni radioterapia o que hayan recibido el tratamiento oncoespecífico disponible y no tengan otra opción de tratamiento.
4. Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado para la investigación (Anexo 1)
5. Pacientes con criterio de estado clínico (ECOG) de 0 a 3 (Anexo 2).
6. Pacientes con expectativa de vida igual o mayor a 3 meses.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que estén participando en otro ensayo clínico.

2. Pacientes que hayan sido tratados con inmunoterapia específica con CIMAvax-EGF en los 6 meses previos.
3. Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna u otro componente de la formulación de este producto.
4. Pacientes en edad fértil que no estén usando un método de anticoncepción adecuado (dispositivos intrauterinos, anticonceptivos hormonales, métodos de barrera o ligadura de trompas). En caso del sexo masculino (vasectomía, uso de preservativos) mientras dure el tratamiento
5. Pacientes embarazadas, en periodo de lactancia o puérperas.
6. Pacientes con metástasis cerebrales.

Tratamiento

Vía de administración, dosis, frecuencia y duración del tratamiento

La vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® se administró por vía intramuscular, a una dosis de 2,4 mg. Las primeras 4 dosis (etapa de inducción) se administraron cada 14 días y las restantes (etapa de mantenimiento) una vez al mes, mientras las condiciones del paciente lo permitieron, siempre que no apareció toxicidad, el paciente deseó continuar inmunizándose y/o el investigador principal no decidió la interrupción definitiva del tratamiento.

Esquema de tratamiento

Los pacientes recibieron pre-tratamiento con ciclofosfamida por vía endovenosa a dosis de 200 mg/m², 3 días antes de la primera inmunización. Este tratamiento fue administrado de forma ambulatoria en las instituciones de la Atención Secundaria de Salud. Transcurridos estas 72 hrs, fueron inmunizados con CIMAvax-EGF®, esta primera inmunización fue administrada, de forma similar, en la institución hospitalaria a fin de garantizar la disponibilidad de la vacuna y cumplir el intervalo de 72 horas posteriores a la administración de la ciclofosfamida. Las dosis restantes de la vacuna CIMAvax-EGF fueron

administradas en las instituciones de la APS. Los pacientes recibieron 2.4 mg del conjugado químico rEGF-rP64K como principio activo y adyuvado en Montanide ISA 51 VG. El producto se administró en 4 sitios de inoculación, en las 2 regiones deltoideas y en ambas regiones glúteas por vía intramuscular, en cada uno de los sitios de inoculación se administró una dosis de 0,6 mg. Las 4 primeras inmunizaciones se realizaron cada 14 días y las restantes con frecuencia mensual. Los pacientes que excepcionalmente no asistieron a la atención secundaria de salud, no recibieron ciclofosfamida y comenzaron a inmunizarse con CIMAvax-EGF® desde el 1er día en la APS, con el mismo esquema de tratamiento, el cual fue registrado en la Historia Clínica (HC) y el modelo de CRD correspondiente (modelo de inmunizaciones).

Tabla 2: Modelo de inmunización

Fecha de administración	Dosis	Vía de administración
Día 1: Ciclofosfamida	200 mg/ m ²	EV.
Día 4: 1ra inmunización	2,4 mg	I.M.
Día 18: 2da inmunización	2,4 mg	I.M.
Día 32: 3ra inmunización	2,4 mg	I.M.
Día 46: 4ta inmunización	2,4 mg	I.M.

Reinmunizaciones

Se realizaron cada 28 días a partir de la cuarta inmunización, utilizando la misma dosis hasta que cambien las condiciones clínicas del paciente a criterio del investigador principal o por toxicidad del paciente.

Descripción del preparado vacunal

La vacuna terapéutica CIMAvax-EGF® está compuesta por dos productos, cada uno con su forma de presentación, composición y requerimientos de conservación específicos (ver acápite 7.2). Uno de los productos es el conjugado químico (rEGFh-rP64K). El otro, es el Montanide ISA 51 VG que al ser

emulsionado con el conjugado químico rEGFh-rP64K, funciona como un adyuvante (facilitador) de la respuesta inmune al antígeno vacunal EGF.

Procedimiento de preparación de la vacuna.

1. Se verificó que los bulbos estuvieran dentro del período de vigencia declarado en la etiqueta y que el producto estuviera almacenado a una temperatura de 2 a 8 °C.
2. Antes de la inyección, el personal calificado para la administración de la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF®, cargó 0.8 mL del conjugado químico rEGFh-P64K en una jeringa de dos partes (sin junta de goma en el émbolo) estéril y apirogénica de 2 mL, con aguja 21 ½ G.
3. Posteriormente se inoculó este contenido en el bulbo correspondiente al adyuvante, de forma tal que quedaron mezclados a partes iguales (0.8 mL EGF/P64 + 0.8 mL de Montanide ISA 51 VG).
4. A continuación, se procedió a emulsionar el contenido de ambos bulbos, realizando la inyección/eyección del contenido (ya mezclado), con la jeringa estéril de 2 mL previamente descrita.
5. Para preparar la emulsión, la inyección/eyección del conjugado químico (vial de EGF/P64) más el adyuvante (Montanide ISA 51 VG) se repitió de 6 a 10 veces, para garantizar la formación de 1.2 mL de la emulsión estable.
6. La preparación de la emulsión se realizó en 4 ocasiones (una vez por cada sitio de inoculación), previamente a la administración intramuscular (IM) del producto (1.2 mL) en cada sitio de inoculación, en las dos regiones deltoideas y ambos glúteos.
7. En ningún caso se utilizó la misma aguja con que se preparó la emulsión para inocular el preparado vacunal al paciente.

Duración del Tratamiento

El tratamiento se mantuvo mientras no aparecieron cambios en las condiciones clínicas del paciente o toxicidad que, a criterio del investigador, impidieron la

administración (Ver causas de interrupción). En caso que el investigador responsable de la APS tuvo dudas relacionadas con la interrupción del tratamiento, remitió el paciente al investigador responsable de la institución hospitalaria a cargo del ensayo en cada provincia.

Cuando ocurrieron retrasos en la administración de las dosis de las vacunas durante la inducción de la respuesta, de más de dos semanas o pérdida de una dosis durante las re-inmunizaciones mensuales, se reprogramó la próxima administración, para mantener el intervalo establecido entre las administraciones.

El medicamento se solicitó a la Droguería provincial, por el farmacéutico de la investigación responsabilizado con su almacenamiento y control en la institución hospitalaria o policlínico, según corresponda, siguiendo el procedimiento habitual establecido para las solicitudes de medicamentos del cuadro básico.

Forma de presentación de los medicamentos, composición y conservación:

Composición.

Cada bulbo de conjugado rEGF-rP64K contiene las siguientes sustancias.

Tabla 3: Composición del bulbo

Sustancia	Cantidad	Calidad
Proteína rEGF-rP64K	0.8 mg	Propia del fabricante
Cloruro de sodio (NaCl)	7.2 mg	USP
Fosfato de sodiodibásicoanhidro (Na ₂ HPO ₄) o Fosfato de sodiodibásicodihidratado	1.035 mg 1.278 mg	USP
Cloruro de potasio (KCl)	0.18 mg	USP
Fosfato de potasio monobásico (KH ₂ PO ₄)	0.18 mg	USP
Agua para inyección	csp. 0.9 mL	USP

Cada bulbo (0,8 mL) del adyuvante Montanide ISA 51 VG contiene

Composición del bulbo del adyuvante

Sustancia	Cantidad	Calidad
Monooleato de mannide	77,52 mg	Propia del fabricante
Aceite mineral	602,48 mg	Propia del fabricante

Presentación

El producto en investigación se presentó en forma de estuche general que contiene:

4 jeringuillas plásticas estériles de 2 mL (sin cubierta de goma en el émbolo).

8 agujas estériles 21 G x 1½.

2 estuches independientes, uno con 4 bulbos de conjugado rhEGF-rP64K y el otro con 4 bulbos de Montanide ISA 51 VG.

Los bulbos correspondientes al conjugado químico son transparentes y con retapa azul.

Los bulbos correspondientes al adyuvante son de color ámbar y con retapa anaranjada.

Ambos bulbos (conjugado químico y adyuvante) se identificaron en su etiqueta y llevan además los siguientes datos: nombre del producto, número de lote, concentración del producto, volumen del producto, la vía de administración, las condiciones de almacenamiento, la fecha de fabricación y la fecha de vencimiento del producto.

Requisitos del almacenamiento

La transportación del producto hacia las instituciones médicas se realizó como parte del sistema de distribución de productos farmacéuticos de la Empresa Comercializadora y Distribuidora de Medicamentos (EMCOMED). Este se realizó con acceso controlado, en recipientes adecuadamente refrigerados y temperatura controlada. De igual forma, fueron almacenados según los requerimientos

establecidos por el productor (entre 2 y 8 °C).

Contabilidad de las vacunas

El investigador o la persona designada por él, mantuvo un registro del inventario y disponibilidad del producto en investigación, que incluye la recepción y uso del mismo. Se controló y documentó la temperatura en que se conserva el producto en investigación.

Reglas para el uso de tratamiento concomitante

Durante el tratamiento con las vacunas, en caso de presentar síntomas y signos secundarios a la enfermedad como resultado de eventos adversos relacionados o no con la administración del producto que requieran tratamiento médico, se usaron analgésicos, antipiréticos, antieméticos, antitusivos, etc así como soporte nutricional y deben recogerse todos los detalles de la medicación concomitante en el CRD. En caso de que el paciente requiera 2da línea de tratamiento oncoespecífico durante el curso de EC, también se recogerá la información al respecto.

Medidas para promover y garantizar que se respete la prescripción.

Normas para el control del cumplimiento del tratamiento

El co-Investigador farmacéutico, durante el período de tratamiento dispensó el producto de investigación al co-Investigador enfermero(a) a cargo del ensayo en la unidad hospitalaria o de la APS, al cual el paciente se citó cada vez que le correspondió la administración de la vacuna. Durante la ejecución del estudio, el co-Investigador farmacéutico completó los registros que forman parte de la carpeta del farmacéutico, entre ellos el registro de dispensarización (mediante el control de la receta médica) y devolución interna.

Causas de interrupción del tratamiento

1. Eventos adversos serios relacionados con la vacuna y clasificados según la escala de toxicidad de la CTCAE (V.4) que a criterio del investigador provocaron interrupción del tratamiento.

2. Deterioro del estado de salud, que a criterio del investigador interfirieron con el tratamiento (ECOG mayor que 3).
3. Abandono voluntario.
4. Enfermedad intercurrente que impidió continuar definitivamente la administración del tratamiento a criterio del investigador
5. Aparición de cualquier criterio de exclusión.
6. Fallecimiento.

En caso de interrupción de tratamiento los datos se registraron en el modelo de CRD correspondiente (CRD EGF predictor Modulo para APS, Modelo Interrupción de tratamiento).

Eventos Adversos

Eventos adversos y métodos para registrarlos.

Generalidades

Los médicos y todo el personal involucrado en el desarrollo de este protocolo debían conocer los siguientes conceptos para manejar adecuadamente los eventos que se puedan presentar durante el desarrollo del estudio:

Evento adverso: 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.

Reacción adversa: Cualquier respuesta nociva a un producto, asociada con su uso a cualquier dosis. Implica que la relación causal entre el medicamento y el evento adverso es una posibilidad razonable.

Reporte expedito de eventos adversos: Reportes inmediatos procedentes de cualquier tipo de investigación clínica o epidemiológica independientemente de su

diseño o propósito, para dar información importante sobre eventos de tipo serios e/o inesperados a entidades reguladoras e investigadores u otro personal relacionado.

Clasificación de los eventos adversos

La clasificación del evento la hace solo el investigador clínico.

La clasificación de todos los eventos adversos que aparecieron durante el estudio según su intensidad o severidad se hicieron de acuerdo a los Criterios Comunes de Toxicidad (Common Toxicity Criteria) (CTC) versión 4.0 del Instituto Nacional de Cáncer de EUA. Esta versión de la CTC se entregó a los investigadores en un folleto para su mejor manipulación y utilización durante la ejecución de la investigación.

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

El término serio no es sinónimo de severo. Este último describe la intensidad o severidad de un evento específico (al igual que débil y moderado) y puede ser de un significado médico relativamente pequeño (Ej. un severo dolor de cabeza). Serio está basado en el resultado o las consecuencias del evento para el paciente. La seriedad (y no la severidad) sirve como una guía para definir las obligaciones reguladoras en cuanto al reporte.

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

- De acuerdo con la relación de causalidad:

Se utilizará 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.

- Atendiendo al conocimiento previo acerca del evento:

Esperado: Evento adverso cuya naturaleza, grado de severidad o frecuencia ha sido previamente observado para el producto en investigación y aparece

documentado en el Manual del investigador, prospecto del medicamento o en el protocolo del ensayo.

Evento adverso inesperado: Cualquier experiencia que no haya sido previamente identificada su naturaleza, severidad, o frecuencia en el Manual del investigador, prospecto del medicamento o en el protocolo. Cuando se habla de inesperado, es desde el punto de vista del evento que no ha sido previamente observado o documentado, pero no como resultado de una anticipación a partir de las propiedades farmacológicas del producto.

Eventos adversos esperados

En los ensayos clínicos fase I, fase II y fase III se han presentado:

Temblores (Grado 2), Cefalea (Grado-2), Fiebre (Grado-2), Hipertensión (Grado-2), Escalofríos (Grado-2), Dolor en el sitio de inyección (Grado-2), Vómitos (Grado-2), Visión borrosa (Grado-2), Disnea (Grado-2), Fatiga (Grado-1), Sudoración (Grado-1), Hipotensión (Grado-1), Enrojecimiento facial (Grado-1), Sequedad bucal (Grado-1), Mialgias (Grado-1), Malestar general (Grado-1), Dolores articulares (Grado-1) y Náuseas (Grado-1).

Conducta a seguir frente a los eventos adversos.

El tratamiento de los eventos adversos depende del tipo e intensidad de éstos. El investigador clínico en el sitio de investigación, es el máximo responsable de la atención adecuada y decide si el paciente continúa o no en el ensayo. El mismo realizó un examen físico al paciente antes de cada administración del PI.

La enfermera fue la encargada de observar al paciente antes, durante y después de la administración del PI, por un periodo de 2 horas. Realizó un monitoreo de los signos vitales antes y después de administrado el producto, además lo interrogó acerca de los síntomas que este experimenta. Se encargó de tomar medidas inmediatas para tratar los eventos adversos que así lo requieran, cumpliendo con lo indicado por el investigador clínico. Anotó detalladamente en la historia clínica del paciente todo lo administrado para el tratamiento de estos

eventos. De igual forma, anotó en la historia clínica todo lo que le ocurra o refiera el paciente durante el periodo de observación para que los eventos puedan ser clasificados por el investigador clínico atendiendo a la severidad y relación de causalidad con el PI.

En el local donde se administró el producto de investigación estuvo disponible el carro de paro con sus documentos actualizados y el personal a utilizarlo capacitado y entrenado.

En dicho carro se ubicó el listado de los medicamentos e insumos requeridos y fue chequeado diariamente por la Licenciada en enfermería a cargo de la administración del producto de EC al entrar en el turno y antes de su salida. Ella fue la responsable de garantizar la disponibilidad de recursos para su adecuado funcionamiento: velar por el vencimiento de los medicamentos y su oportuna reposición, verificar sus condiciones operativas y coordinar sus mantenimientos correctivos y preventivos.

Los medicamentos administrados como consecuencia de una emergencia, se registraron en la micro-historia del paciente.

Evaluación de la respuesta

Variables de respuesta

Variable principal:

- ✓ Ocurrencia de algún evento adverso serio, esperado o inesperado, con relación de causalidad definitiva o probable con el producto en estudio

Variables secundarias:

Relacionados con la Seguridad:

1. Ocurrencia de cualquier evento adverso
2. Descripción de EA
3. Momento de aparición del EA
4. Seriedad del EA

5. Intensidad del EA
6. Relación de causalidad
7. Actitud seguida ante la aparición del EA
8. Resultado del EA
9. Lote de Vacuna CIMAvax-EGF®
10. Exámenes de laboratorio (hematología y bioquímica)

Relacionados con la efectividad:

1. Tiempo de supervivencia
2. Respuesta al tratamiento de primera línea

Variables de control:

1. Edad
2. Sexo
3. ECOG
4. Hábito de Fumar
5. Esquema de tratamiento oncoespecífico.
6. Cumplimiento del esquema de tratamiento
7. Cantidad de inmunizaciones recibidas.
8. Administración de Ciclofosfamida
9. Tipo histológico
10. Estadio
11. Institución
12. Concentraciones séricas de EGF

Criterios para la evaluación de la respuesta.

Variable principal

Se estimó de forma puntual la frecuencia de eventos adversos serios, esperados e inesperados, con relación de causalidad definitiva o probable y se calculó el IC 95 % correspondiente.

El análisis se realizó por subgrupos:

Subgrupo I. Totalidad de los pacientes incluidos y que firmaron el consentimiento de participación en el estudio.

Subgrupo II: Pacientes incluidos que recibieron al menos 4 dosis de la vacuna CIMAvax-EGF.

Variables secundarias

Relacionadas con la seguridad:

- Ocurrencia de cualquier EA

Se evaluó mediante la respuesta dicotómica sí/no

- Descripción de EA

Se describió el EA de acuerdo a lo establecido en el CRD

- Momento de aparición del EA

Se evaluó mediante las fechas de inicio del evento adverso

- Seriedad

Se evaluó según las categorías Serio/No serio (ver sección 8.1.2)

- Intensidad del EA

Se evaluará 1. Ligero, 2. Moderado, 3. Severo, 4. Que amenaza la vida del paciente 5. Muerte

Según los Criterios Comunes de Toxicidad (CommonToxicity Criteria) (CTC) versión 4.0 del Instituto Nacional de Cáncer de EUA.

- Relación de causalidad (ver sección 8.1.2)

Se clasificó como: 1. Muy Probable/ segura/ definitiva, 2. Probable, 3. Posible, 4. Improbable, 5. No relacionado, 6. Desconocida.

- Actitud seguida ante la aparición del EA

Se evaluaron los cambios en el tratamiento según: 1. Sin cambio, 2. Modificación de dosis, 3.

Interrupción temporal 4. Interrupción definitiva

- Resultado

Se evaluó según las categorías 1. Efecto reversible 2. Efecto irreversible 3. Muerte

- Lote de Vacuna.

Se especificó en el CRD el lote de la vacuna administrado.

- Exámenes de laboratorio (hematología y bioquímica)

Se recogió el valor de los exámenes de laboratorio realizados al paciente en cada sitio clínico, los rangos admisibles y de normalidad fueron definidos en función de los valores de referencia de cada sitio clínico.

Relacionadas con la efectividad:

- Tiempo de supervivencia:
 - Tiempo de supervivencia a la inclusión: Se midió el tiempo transcurrido desde la inclusión hasta la fecha de fallecimiento del paciente, con independencia de la causa del fallecimiento. En caso de no haber fallecido, se calculó con relación a la fecha de último contacto.
 - Tiempo de supervivencia al diagnóstico: Se midió el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento del paciente, con independencia de la causa del fallecimiento. En caso de no haber fallecido, se calculó con relación a la fecha de último contacto.

Variables de Control

- Edad

Recoge la Edad de la paciente expresada en años

- Sexo

Recoge el sexo del paciente (masculino o femenino)

- ECOG

Se recogió el estado clínico general del paciente como 0, 1, 2, 3, según el anexo 2

- Hábito de Fumar

Se recogió a través de la pregunta si fuma con respuesta: fumador, exfumador, no fuma

- Esquema de tratamiento oncoespecífico.

Se recogió tipo de terapia oncoespecífica recibida (QT, RT y/o cirugía) y las fechas de inicio y fin.

- Cumplimiento del esquema de tratamiento

Se recogió la fecha de cada inmunización para verificar el cumplimiento de las etapas de tratamiento previstas.

- Cantidad de inmunizaciones recibidas.

Se recogieron las cantidades de inmunizaciones recibidas desde la 1era inmunización.

- Administración de Ciclofosfamida

Se recogió como una variable dicotómica a través de la respuesta sí o no

- Tipo histológico

Se recogió el tipo histológico: epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y otros.

- Estadío

Se recogió estadio a la inclusión: IIIB o IV

- Institución

Se recogió el código asignado a cada institución según se defina en el CRD

- Concentraciones séricas de EGF

Se recogieron los valores de las concentraciones séricas basales de EGF y

se clasificaron en: pacientes con altas concentraciones de EGF iniciales (>870 pg/mL) y pacientes con bajas concentraciones iniciales de EGF (<870 pg/mL).

Evaluación de la Respuesta

Como variable principal se estimó la frecuencia de eventos adversos reportados en la totalidad de pacientes que recibieron tratamiento al terminar el estudio. Se estimará de forma puntual la frecuencia de eventos adversos serios con relación de causalidad definitiva o probable y se calculará el IC 95 % correspondiente.(34)

Como variable secundaria se evaluó el tiempo de supervivencia global para todos los pacientes incluidos en el estudio y para cada uno de los estratos de forma individual. Se comparó la supervivencia del estrato de pacientes con altas concentraciones iniciales de EGF (>870 pg/mL) con los de bajas concentraciones iniciales de EGF (<870 pg/mL). Se estimaron las tasas de supervivencia para cada estrato de pacientes incluidos en el ensayo a los 12, 18 y 24 meses. (34)

Se incluyeron en el análisis que considera supervivencia a todos los pacientes que hayan recibido al menos 4 dosis de la vacuna. Para analizar el tiempo de supervivencia se realizó la estimación puntual y el cálculo del IC asociado al 95 %. Se estimaron los tiempos de supervivencia mediante el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier. Se consideró como evento inicial la inclusión y evento final, la muerte. En los casos donde no se obtuvo ese momento final se consideró como censurado el dato y se tomó la última fecha que tenía ese sujeto en el estudio (fecha de última noticia). Se estimaron las varianzas y los intervalos de confianza para la supervivencia. Se aplicó el modelo multivariado de regresión de Cox para evaluar la influencia de las variables de control, así como las secundarias de interés en la supervivencia global.(34)



Capítulo III

Capítulo III. Resultados y discusión

Datos analizados

Este ensayo clínico tiene un alcance nacional y se ha conducido en 121 policlínicos y 24 hospitales del país. En este trabajo solo se incluyen los pacientes de la provincia Villa Clara, con datos correspondientes al período comprendido entre el inicio del estudio en la provincia en enero de 2016 y el mes de septiembre de 2021. El primer paciente incluido data del 5 de enero de 2016 y el último paciente el 3 de abril de 2019, con un seguimiento de 29 meses a partir del último paciente incluido. El ensayo se encuentra en etapa de seguimiento de pacientes y el cierre final de la base de datos tendrá lugar en noviembre de este propio año. Se reportan las características iniciales y demográficas de los 127 pacientes de los que se dispuso de datos de inclusión en el estudio en el momento del corte realizado para este trabajo.(35)

Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos

Los pacientes incluidos tuvieron edades comprendidas entre 44 y 85 años siendo la media de 65 años [IC 95 % (44.0-85.0)]. En la muestra predominó el sexo masculino con un 65.4 % (83 pacientes) y el color de la piel blanca en el 85.0 % de los pacientes (108). Hubo predominio de pacientes exfumadores, reportado en el 59.1 % (75 pacientes), mientras se mantenía activos en el hábito de fumar el 33.9 % (43 pacientes) (Tabla 4).

Con respecto al estado funcional según ECOG, escala que valora la evolución de la capacidad del paciente en su vida diaria, el mayor número de pacientes 88 (70.1 %) presentó ECOG cero (paciente que se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria), al momento de la inclusión, mientras que el 26.8 % de la muestra (34 pacientes) tenían estado general según ECOG grado 1 (paciente que presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña

normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros, permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno), (Tabla 4).

En relación al estadio, predominan los pacientes en estadio IV (71 pacientes) que representan el 55.9 % de la muestra (Tabla 4).

Con respecto al tipo histológico predominó el adenocarcinoma en el 34.6 % (44 pacientes), seguido del carcinoma de células grandes 19.7 % de los incluidos (25 pacientes) y por último el carcinoma epidermoide con 18.1 % (23 pacientes) (Tabla 4).

Según establecen las guías de tratamiento para los pacientes con CPCNP en estadios avanzados (IIIB y IV), el tratamiento de primera línea consiste en quimioterapia acompañada o no de radioterapia, dependiendo del estadio de la enfermedad. El 98.4 % de la muestra estudiada (125 pacientes) recibió quimioterapia de 1ra línea antes de iniciar el estudio; por el contrario, solo el 40.9 % (52 pacientes) recibió radioterapia como parte de su tratamiento (Tabla 4).

Al analizar la respuesta al tratamiento oncoespecífico de primera línea, predominaron los pacientes no progresores (con RC, RP, EE) representando el 77.1 % de la muestra, mientras que los Progresores representaron solo el 21.2 % (Tabla 4).

Tabla 4: Principales características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el ensayo en la provincia Villa Clara

Variables	N	%
Edad promedio	65.08 (41-85)	
Edad por grupo etáreo		
<60	33	25.9
≥60	94	74.1
Subtotal	127	100
Sexo		

Masculino	83	65.4
Femenino	44	34.6
Subtotal	127	100
Color de piel		
Blanca	108	85.0
Mestiza	13	10.3
Negra	6	4.7
Subtotal	127	100
Hábito de fumar		
Fumador	43	33.8
Ex fumador	75	59.1
No fumador	9	7.1
Subtotal	127	100
Edad promedio	65.08 (41-85)	
Edad por grupo etáreo		
<60	33	25.9
≥60	94	74.1
Subtotal	127	100
ECOG		
0	89	70.1
1	34	26.8
2	4	3.1
3	0	
Subtotal	127	100

Estadio de la enfermedad		
IIIB	56	44.1
IV	71	55.9
Subtotal	127	100
Quimioterapia previa		
Si	125	98.4
No	2	1.6
Subtotal	127	100
Radioterapia previa		
Si	52	40.9
No	75	59.1
Subtotal	127	100
Tipo histológico		
Epidermoide	23	18.1
Adenocarcinoma	44	34.6
Carcinoma de células grandes	25	19.7
Otro	35	27.6
Subtotal	127	100
Respuesta al tratamiento de primera línea		
No progresores (RC, RP, EE)	98	77.1
Progresores (PE)	27	21.2
No quimioterapia	2	1.5
Subtotal	127	100

Análisis de eficacia.

Análisis de la supervivencia.

Se estimó la supervivencia (SV) a la inclusión a partir de la fecha de reclutamiento en el ensayo hasta el fallecimiento o fecha de últimas noticias (para los pacientes que permanecían vivos al momento del corte del estudio). Se realizaron dos análisis de SV; un análisis por intención de tratar (ITT) considerando todos los pacientes incluidos con información disponible (N=127) y otro para los pacientes incluidos que cumplieron con la etapa de inducción y recibieron al menos cuatro dosis de la vacuna (N=74).(36)

El primer análisis realizado para todos los pacientes incluidos con información disponible (N=127) mostró una media de 10.19 meses (IC 95 % 8.39; 11.99) y una mediana de 6.30 meses (IC 95 % 4.70; 7.90) (Figura 1). La tasa de supervivencia a los 12 meses fue de 27 % y a los 24 meses de 10.8 %. Estos resultados son comparables a los obtenidos en el estudio precedente Fase IV (con Registro Publico RPCEC00000181) donde se obtuvieron una media de de 12.5 meses (IC 95 % 11.5; 13.4) y una mediana de 6 meses (IC 95 % 5.4; 6.5), (manuscrito en proceso de publicación).(36)

Figura 1: Supervivencia a la inclusión para todos los pacientes incluidos en el ensayo.

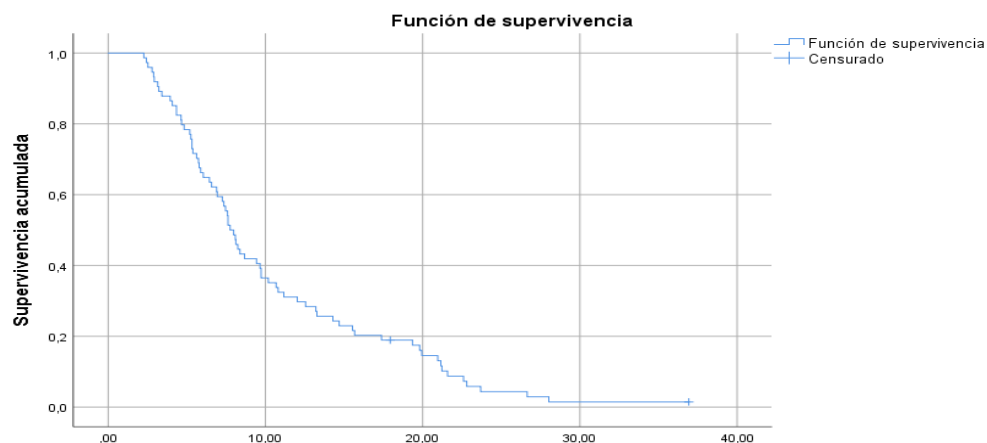


No. pacientes	Media (meses) [IC al 95 %]	Mediana (meses) [IC al 95 %]	% de SV 12 meses	% de SV 24 meses
N (127)	10.19 meses [8.39; 11.99]	6.30 [4.70; 7.90]	27	10.8

En el análisis por protocolo (pacientes con al menos 4 dosis administradas) se obtuvo una media de 10.52 meses (95 % CI 8.53; 12.20) con mediana de 7.75 meses (95 % CI 6.92; 8.58). La tasa de supervivencia a los 12 meses fue de 31.1 % y a los 24 meses de 4.4 % (Figura 2). En este caso los resultados fueron inferiores a los determinados en el estudio antes referido, donde se determinaron una media de 16.93 meses (95 % CI 15.7; 18.2) con mediana de 9.9 meses (95 % CI 8.8; 10.98). Estos resultados pueden deberse a que nuestra muestra estuvo caracterizada por un 74.1 % de pacientes mayores de 60 años y 55.1 % de pacientes incluidos en estadio IV de la enfermedad, mientras que en el ensayo precedente solo el 68.7 % de los pacientes eran mayores de 60 años y el 44.2 % de los pacientes fueron incluidos en estadio IV de la enfermedad y ambas características se relacionan con una menor supervivencia.(37)

Por otra parte, se observa que los pacientes que completan el periodo de inducción de 4 dosis logran una mejor respuesta inmune y por tanto mejor supervivencia.(37)

Figura 2: Supervivencia a la inclusión para los pacientes incluidos en el ensayo que cumplieron la etapa de inducción (4 dosis).



No. pacientes	Media (meses) [IC al 95 %]	Mediana (meses) [IC al 95 %]	% de SV 12 meses	% de SV 24 meses
	10.52	7.75	31.1	4.4
N (74)	[8.53; 12.20]	[6.92; 8.58]		

El receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) es una glucoproteína transmembrana con actividad de tirosinasa activada por el receptor de superficie. El EGFR desempeña un papel en la motilidad, la adhesión, la invasión celular y la angiogénesis tumoral. El crecimiento del tumor depende de la neoangiogénesis, que, a su vez, también facilita el progreso y las metástasis tumorales y, por lo tanto, la magnitud de la neoangiogénesis intratumoral guarda relación con el pronóstico.(38)

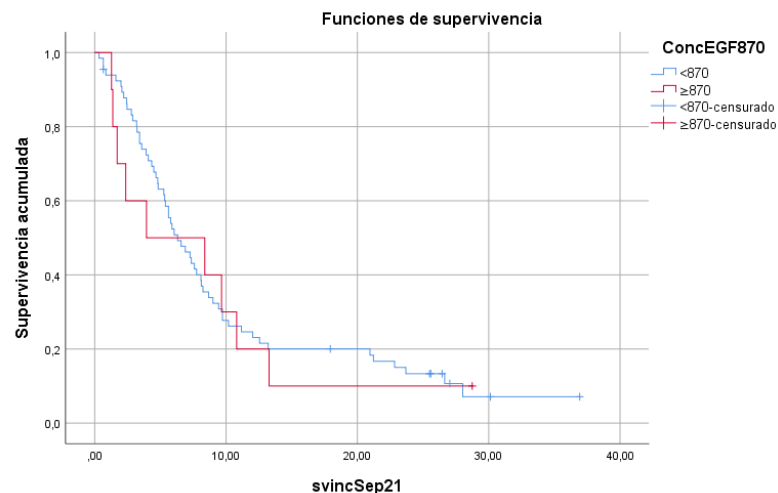
Estudios precedentes han demostrado que el EGFR está sobreexpresado en muchos tumores epiteliales, entre ellos el cáncer de pulmón. CIMAvax-EGF es una vacuna terapéutica contra este tipo de cáncer destinada a inducir anticuerpos contra el EGF. Está compuesto por EGF recombinante conjugado a P64 de Neisseria Meningitidis como portador y Montanide, como adyuvante. En estos ensayos se ha demostrado que los títulos de anticuerpos contra EGF aumentaron con la vacunación y la concentración de EGF en sueros mostró una reducción rápida después de la inmunización. La respuesta del anticuerpo anti-EGF se correlacionó directamente con la supervivencia global. En estos estudios la concentración de EGF se midió en la línea de base y se encontró que era mucho mayor que en sujetos normales. La alta concentración de EGF predijo mayor beneficio después de la vacunación y podría ser un marcador predictivo de la eficacia de la vacuna y un biomarcador de pronóstico pobre para los pacientes no vacunados con CPCNP.(38)

En este trabajo se estimó la supervivencia teniendo en cuenta el estado del biomarcador (concentraciones séricas de EGF basales), donde fueron comparados los subgrupos de pacientes con concentraciones de EGF basal <870

pg/mL vs ≥ 870 pg/mL. Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo.(34)

En el análisis por intención de tratar, considerando todos los pacientes incluidos con información disponible (N=76), no se hallaron diferencias significativas ($p=0.818$) según Log Rank test, para las medias y medianas de supervivencia global de los dos subgrupos de pacientes comparados (Figura 3). Las tasas de supervivencia fueron de 24.6 % y 13.3 % a los 12 y 24 meses, respectivamente, para los pacientes con concentraciones de EGF <870 pg/mL vs 20 % a los 12 meses para aquellos con concentraciones basales de ≥ 870 pg/mL. No fue posible estimar la tasa a los 14 meses debido al pequeño tamaño muestral de este subgrupo (Figura 3).

Figura 3: Supervivencia a la inclusión para todos los pacientes incluidos teniendo en cuenta las concentraciones basales de EGF.

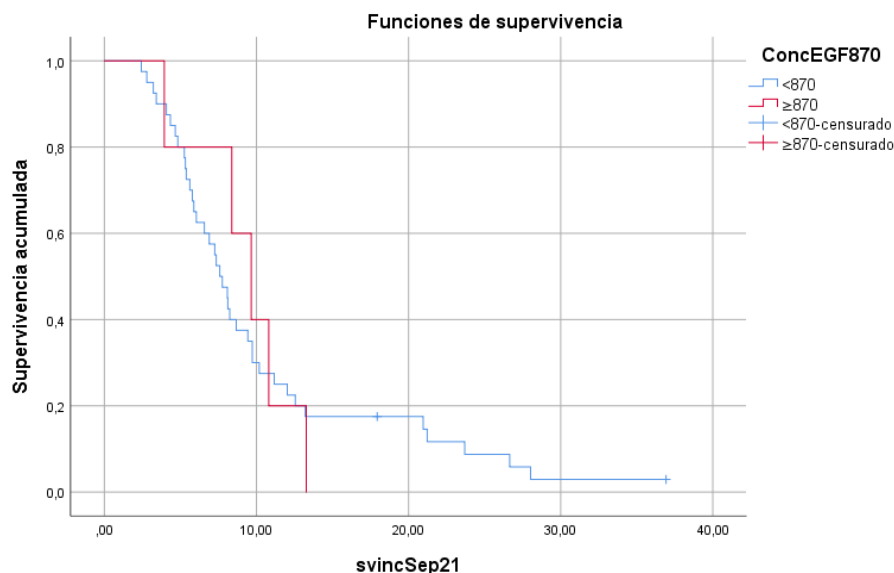


Análisis realizado	Media [IC al 95 %]	Mediana [IC al 95 %]	% de SV 12 meses	% de SV 24 meses	p
EGF <870	10.34	6,3	24.6 %	13.3 %	0.818

pg/mL		[7,82; 12,86]	[4.45; 8.16]		
N (66)					
EGF	>=870	8,15	3,94	20 %	-
pg/mL		[3.17; 13.13]	[0.00; 13.25]		
N (10)					

En el segundo análisis se consideró la información de los 45 pacientes que cumplieron con la etapa de inducción y recibieron al menos 4 dosis de la vacuna. En este análisis no fueron halladas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.976$) entre las medias y medianas de supervivencia en los subgrupos de pacientes analizados según Log Rank test. En este caso, las tasas de supervivencia fueron de 12 % y 11.7 % a los 12 y 24 meses, respectivamente, para los pacientes con concentraciones de EGF<870 pg/mL vs 20 % a los 12 meses para los 5 pacientes con concentraciones basales de >=870 pg/mL. (Figura 4).

Figura 4: Supervivencia a la inclusión por protocolo para los pacientes que recibieron 4 dosis de la vacuna, teniendo en cuenta las concentraciones basales de EGF.



Análisis realizado	Media [IC al 95 %]	Mediana [IC al 95 %]	% de SV 12 meses	% de SV 24 meses	p
EGF <870 pg/mL N (40)	10.43,3 [7.92;12.94]	7.58 [6.31; 8.86]	12 %	11.7 %	0.976
EGF ≥870 pg/mL N (5)	9,21 [6.18; 12.23]	9.65 [6.90; 12.41]	20 %	-	

Los pacientes con concentraciones de EGF por debajo de 870 pg/mL, deben tener un buen pronóstico en términos de supervivencia, mientras que las concentraciones por encima de este valor, representan un pronóstico negativo para el CPCNP avanzado.(34)

En los primeros análisis realizados para toda la muestra de pacientes incluidos en el ensayo y en aquellos que completaron la etapa de inducción, no fueron determinadas diferencias estadísticamente significativas entre los estratos de pacientes con concentraciones de EGF por encima o por debajo de 870 pg/mL, lo que sugiere que los pacientes con alto EGF y mal pronóstico logran supervivencias comparables a aquellos con bajo EGF y mejor pronóstico de la enfermedad en términos de supervivencia.(34)

Este resultado es esperado atendiendo al mecanismo de acción conocido de CIMAvax-EGF. En principio debemos partir del hecho de que los pacientes con altos niveles de EGF tienen peor pronóstico que los pacientes con bajos niveles de EGF, como bien demostró Rodríguez y cols (Ensayo Clínico Fase III).(39) En pacientes con altos niveles de EGF, la administración de CIMAvax-EGF desencadena una respuesta de anticuerpos contra el EGF que produce un secuestro del EGF circulante. Como se demostró en estudios previos realizados durante el desarrollo de la vacuna, esta unión de los anticuerpos al EGF circulante se refleja en una disminución de la activación de la vía del EGF/EGFR al ser el EGF uno de los principales ligandos del EGFR. Consecuentemente, los mecanismos de proliferación celular, angiogénesis e invasión tumoral, dependientes de la activación de la vía del EGFR se ven limitados. Desde el punto de vista clínico esto se refleja en un incremento de la sobrevida de los pacientes con EGF alto con respecto a la que hubieran tenido de no ser tratado. En la práctica, lo que estamos observando es que los pacientes con altos niveles basales de EGF, y peor pronóstico se comportan igual que los pacientes con bajos niveles de EGF (mejor pronóstico) en términos de sobrevida debido a la privación inmunogénica del ligando del EGFR, en este caso el EGF.(38)

Evaluación de la seguridad

Para el análisis de seguridad fueron considerados los 117 pacientes que contaban con datos disponibles y recibieron al menos 1 dosis de la vacuna.(34)

El tiempo de exposición al tratamiento fue según lo establecido en el protocolo, excepto en el caso de los pacientes que constituyeron interrupciones del tratamiento.(34)

El tratamiento con la vacuna terapéutica CIMAvax® EGF se inició con la etapa de inducción consistente en 4 dosis administradas cada 14 días, seguido de la etapa de mantenimiento a partir de la 5ta dosis la cual se administró a los 28 días manteniéndose así hasta la inmunización 15 correspondiente al año de

tratamiento. Siempre que el estado clínico del paciente o la toxicidad lo permitió, se mantuvieron las inmunizaciones cada 28 días por un período de un año correspondiente a la etapa de seguimiento.(34)

En los 117 pacientes considerados en el análisis en solo 70 (61 %) se registraron un total de 416 eventos adversos. En el 47.1 % de los pacientes se registraron eventos adversos relacionados con el tratamiento y en el 25.7 % se reportaron eventos con grados de intensidad 3 y 4, pero solo el 5.7 % fueron considerados relacionados con el tratamiento. No se determinó ningún paciente con EA grave relacionado con el tratamiento (Tabla 5).

Con este último resultado se da cumplimiento a la hipótesis del ensayo 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 graves/serios esperados e inesperados, con relación de causalidad definitiva o probable, no supera el 1 % del total de pacientes tratados (Tabla 5).

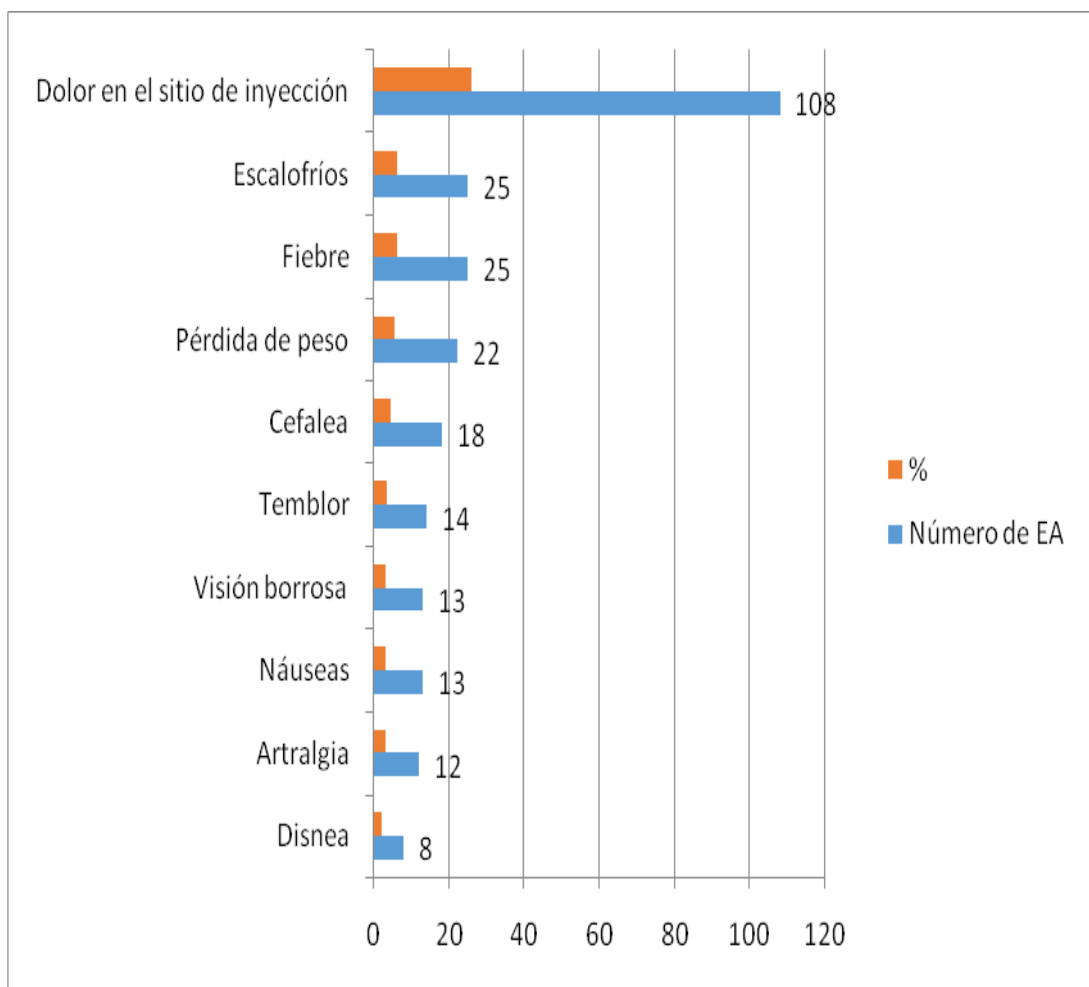
Tabla 5: Tabla resumen de todos los EA en la población.

Categorías por pacientes y EA	Número de pacientes (%)
Pacientes con algún evento adverso	70 (61)
Pacientes con algún EA relacionado con el tratamiento	33(47.1)
Pacientes con algún EA de grado 3 y 4	18 (25.7)
Pacientes con algún EA de grado 3 y 4 relacionado con el tratamiento	4 (5.7)

Categorías por pacientes y EA	Número de pacientes (%)
Pacientes con algún EA grave/serio	2 (2.9)
Pacientes con algún EA grave/serio relacionado con el tratamiento	0 (0)
EA	416 (100)
EA relacionados con el tratamiento	204 (49)
EA de grado 3 y 4	22 (5.2)
EA de grado 3 y 4 relacionados con el tratamiento	2 (0.4)
EA graves	2 (0.4)
EA graves relacionados con el tratamiento	0 (0)

Durante la administración de la vacuna los EA reportados con mayor frecuencia fueron: dolor en el sitio de inyección en 108 (26.0 %) pacientes, fiebre y escalofríos en 25 (6.0 %), pérdida de peso en 22 (5.3 %), cefalea en 18 (4.3 %), temblores en 14 (3.4 %), visión borrosa en 13 (3.1 %), astralgia en 12 (2.9 %) y disnea en 8 (1.9 %) (Gráfico 1).

Gráfico 1: Eventos adversos más frecuentes determinados en el ensayo



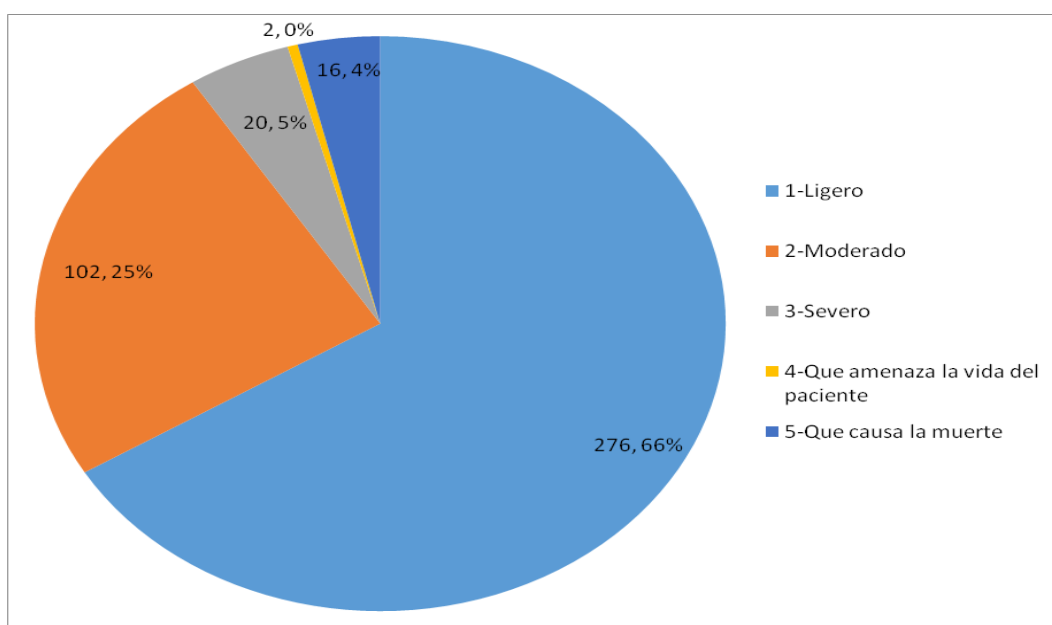
Estos resultados son similares a los determinados en el ensayo Fase III controlado previo donde los eventos adversos relacionados relacionados más frecuentes fueron dolor en el sitio de la inyección (46,6 %), fiebre (36,5 %), vómitos (23,3 %) y cefalea (22,5 %).(40)

Al analizar la intensidad de los eventos reportados podemos observar que la mayor proporción de pacientes manifestaron EA de intensidad ligera 276 (66.3 %) y moderada 102 (24.5 %), Gráfico 2. Solo el 20 % de los pacientes manifestaron EA grados 3 (severos) y el 2 % mostraron eventos grados 4 (que amenazan la vida del paciente).

Con relación a los EA grados 3, la frecuencia de presentación fue superior al ensayo Fase III precedente donde solo el 3.6 % de los pacientes presentó

eventos de este tipo. Se debe tener en cuenta que el ensayo fase III fue realizado en condiciones controladas y con pacientes con estrictos criterios de inclusión, mientras este ensayo fase IV se realiza en condiciones de la práctica médica habitual, con pacientes reales que pueden presentar mayor número de comorbilidades y como consecuencia mayor probabilidad de producirse EA.(40)

Gráfico 2: Clasificación de los eventos adversos teniendo en cuenta la intensidad



La administración de la vacuna produce menor toxicidad que otros fármacos usados como parte del tratamiento de mantenimiento de cambio de pacientes con CPCNP como el pemetrexed, donde se reportan eventos adversos tales como: neutropenia febril, infección, disminución de las plaquetas, disminución del aclaramiento de creatinina, diarrea, estreñimiento, edema, alopecia, aumento de la creatinina, prurito/escozor, fiebre (en ausencia de neutropenia), enfermedad ocular superficial(incluyendo conjuntivitis), incremento del lagrimeo, índice del filtrado glomerular disminuido, vértigos y neuropatía motora.(41)

De igual forma muestra un perfil de seguridad mejor que el Docetaxel, usado en este mismo escenario terapéutico para el que se reportan eventos tales como: neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia.

La gravedad de las reacciones adversas de docetaxel puede aumentar cuando se administra en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.(39)

Estos resultados aportan nuevos datos que avalan la seguridad de la vacuna en las condiciones de la práctica médica habitual, así como la pertinencia de su uso en las instituciones de la Atención Primaria de Salud.



Conclusiones



Conclusiones

1. La administración de la vacuna CIMAvax-EGF es segura en la muestra de estudio al ser administrada a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados en condiciones de la práctica médica habitual.
2. Los eventos adversos más frecuentes son de intensidad leve y moderada.
3. Los pacientes con EGF alto y mal pronóstico, logran supervivencias comparables a aquellos con EGF bajo y un mejor pronóstico de la enfermedad en términos de supervivencia.
4. Los pacientes que recibieron al menos 4 dosis del tratamiento reciben el mayor beneficio en términos de supervivencia.



Recomendaciones



Recomendaciones

1. Se recomienda el diseño de otros estudios que permitan determinar otros biomarcadores presentes en el tejido tumoral, en sangre periférica y en el epitelio nasofaríngeo, que unidos al factor de crecimiento epidérmico, propicien una mayor personalización de la terapia.



Bibliografía



Referencias Bibliográficas

1. OMS. Cáncer. Datos y cifras [Internet]. [Consultado 18 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Ministerio de Salud Pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Oficina Nacional de estadística e información (ONE). Anuario Estadístico de Cuba 2019. Ed 2020. La Habana [Internet]. [Consultado 18 de octubre 2021]. Disponible en: <http://www.onei.gob.cu/>
3. Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Cáncer de Pulmón. [Internet]. [Consultado 18 de octubre 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/lungcancer.html>.
4. Cochrane Library. Therapeutic vaccines for advanced non-small cell lung cancer [Internet]. [Consultado 18 de octubre 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6673723/>
5. Sáurez G, Pomares Y. CIMAvax EGF® Resumen Ejecutivo 2014. Gerencia Médica y Asuntos regulatorios, CIMAB. Febrero 17, 2013
6. Rodríguez PC, González I, González A, Avellanet J, López A, Pérez R, et al. Priming and boosting determinants on the antibody response to an Epidermal Growth Factor-based cancer vaccine. *Vaccine*. 2008 Aug 26;26(36):4647–54.
7. Finn OJ. Cancer vaccines: Between the idea and the reality. *Nat Rev Immun* 2003; 3:630-41.
8. Schlom J, Arlen PM, Gulley JL. Cancer Vaccines: Moving Beyond Current Paradigms. *Clin Cancer Res*. 2007 Jul 1; 13(13):3776–82.
9. Ehrke MJ. Immunomodulation in cancer therapeutics. *Int Immunopharmacol*. 2003 Aug;3(8):1105–19.
10. Neninger E, Verdecia BG, Crombet T, Viada C, Pereda S, Leonard I, et al. Combining an EGFbased cancer vaccine with chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *J Immunother*. 2009 Jan;32(1):92–9.
11. Montero E, Valdés M, Avellanet J, López A, Pérez R, Lage A. Chemotherapy induced transient B-cell depletion boosts antibody-forming cells expansion driven by an epidermal growth factor-based cancer vaccine. *Vaccine*. 2009 Apr 6;27(16):2230–9.

12. Rodríguez G, González G, Crombet T, Lage A. CIMAvax EGF Development and Manufacturing. *Biopharm International*. 2008 Oct;Suppl 1:S36–42.
13. González G, Lage A. Cancer Vaccines for Hormone/Growth Factor Immune Deprivation: A Feasible Approach for Cancer Treatment. *Curr Cancer Drug Targets*. 2007 May;7(3):229–41.
14. González G, Crombet T, Torres F, Catalá M, Alfonso L, Osorio M, et al. Epidermal growth factor based cancer vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *Ann Oncol*. 2003 Mar;14(3):461–6.
15. Gonzalez G, Crombet T, Neninger E, et al: Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer: Analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum Vaccin*. 2007;3(1):8-13,
16. Crombet T, Neninger E, Catalá M, García B, Leonard I, Martínez L, et al. Treatment of NSCLC Patients with an EGF-Based Cancer Vaccine: report of a Phase I trial. *Cancer Biol Ther*. 2006 Feb;5(2):130–40.
17. Dalglish A.G.; Whelan M.A. Cancer vaccines as a therapeutic modality: the long trek. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55(11):1025-1032
18. González G, Crombet T, Neninger E, Viada C, Lage A. Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer: analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum Vaccin*. 2007 Jan–Feb;3(1):8–13
19. Ghiringhelli F, Larmonier N, Schmitt E, Parcellier A, Cathelin D, Garrido C, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress tumor immunity but are sensitive to cyclophosphamide which allows immunotherapy of established tumors to be curative. *Eur J Immunol*. 2004 Feb;34(2):336–44
20. Neninger Vinageras E, de la Torre A, Osorio Rodríguez M, Catalá Ferrer M, Bravo I, Mendoza del Pino M, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced NSCLC. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 20;26(9):1452–8.
21. García B, Neninger E, de la Torre A, Leonard I, Martínez R, Viada C, et al. Effective Inhibition of the Epidermal Growth Factor/Epidermal Growth Factor Receptor Binding by Anti-Epidermal Growth Factor Antibodies Is Related to Better Survival in Advanced Non Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with the Epidermal Growth Factor Cancer Vaccine. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 1;14(3):840–6.
22. Rodríguez PC, González I, González A, Avellanet J, López A, Pérez R, et al. Priming and boosting determinants on the antibody response to an Epidermal Growth Factor-based cancer vaccine. *Vaccine*. 2008 Aug 26;26(36):4647–54.

23. Sinkovics JG, Horvath JC. Evidence accumulating in support of cancer vaccines combined with chemotherapy: a pragmatic review of past and present efforts. *Int J Oncol.* 2006 Oct;29(4):765–77.
24. Rodríguez PC, González I, González A, Avellanet J, López A, Pérez R. Priming and boosting determinants on the antibody response to an Epidermal Growth Factor-based cancer vaccine. *Vaccine.* 26 de agosto de 2008;26(36):4647-54.
25. Centro de Inmunología Molecular. Dirección de investigaciones Clínicas. Reporte Final de Ensayo Clínico: “Evaluación de supervivencia de pacientes con tumores avanzados de pulmón de células no pequeñas tratados con la vacuna CIMAvax-EGF® en comparación con el tratamiento convencional”. Abril 2014
26. Bradbury PA, Shepherd FA. Immunotherapy for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3:S164–70.
27. Busser B, Sancey L, Brambilla E, Coll J, Hurbin A. The multiple roles of amphiregulin in human cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 1816 (2011);5(4):119–131.
28. Reporte del Laboratorio de Inmunología Clínica del CIM. Datos expuestos en introducción de este estudio, acápite 2.2.2. Mayo de 2013.
29. Ramos Martín A, Domínguez Bidagor J, Cuenca Ruiz-Pérez R, Ayala Luna S, Méndez-Bonito González E. Aspectos organizativos de los ensayos clínicos en atención primaria. *Atención Primaria*, October 2006;38(7):375-379.
30. Gómez de la Cámara A. La investigación en atención primaria. El ensayo clínico y los estudios observacionales de productos farmacéuticos. *Aten Primaria* [Internet]. [Consultado 18 Nov 2021]. Disponible en: http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.pubmed_full
31. Unidad Nacional para el Control del Cáncer: Registro Nacional del Cáncer. La Habana, 2013.
32. 59 Asamblea Médica General. Declaración del Helsinki de la Asociación Médica Mundial. [Internet]. [consultado 18 Nov 2021]. Disponible en: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf
33. CECMED. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. Resolución MINSAP 2014.[Internet].[Consultado 18 Nov 2021]. Disponible en: <http://www.cecmec.med.cu>.

34. Ensayo Clínico Fase IV 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. version 02. enero de 2019.
35. Lorenzo Monteagudo G, Bermúdez del Sol A, Torres Gemeil O. Ensayos clínicos con medicamentos para el tratamiento del cáncer en la atención primaria de salud. Centro de Inmunología Molecular La Habana, Cuba. 2016;50(4):25-50.
36. En proceso de publicación.
37. Centro de Inmunología Molecular. Reporte de estudio clínico: Evaluación de la seguridad de CIMAvax® EGF en pacientes con tumores del pulmón de células no pequeñas avanzados tratados en la Asistencia Primaria de Salud. version 00. 2015.
38. Crombet Ramos T, Santos Morales O, Grace K. Dy, Leon Monzon K, Lage Davila A. The Position of EGF Deprivation in the Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 15 de junio de 2021;11(13):1-13.
39. Fidias P, Dakhil S, Lyss A, Loesch D, Waterhouse D, Bromund J, Chen R, Hristova-Kazmierski M, Treat J, Obasaju CK, Marciniak M, Gill J, Schiller JH. Phase III Study of Immediate Compared With Delayed Docetaxel After Front-Line Therapy With Gemcitabine Plus Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. 1 de febrero de 2009;27(4):9-14.
40. Rodriguez P, 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. 29 de febrero de 2016;2(1):36-40.
41. CECMED.Pemetrexed-500. 2017.[Internet].[Consultado 18 Nov 2021]. Disponible en:<http://www.ema.europa.eu>.



Anexos

Anexos

Anexo 1: Modelo de consentimiento informado para la inclusión en el ensayo clínico

“Título: Seguridad y efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF® para el tratamiento de pacientes con CPCNP en estadios avanzados y su relación con las concentraciones basales de EGF. Fase IV

Este es un estudio con un nuevo medicamento que desde Junio del 2008 se encuentra registrado para el tratamiento del cáncer de pulmón en etapas avanzadas. Su participación en esta investigación es voluntaria y usted puede rechazar su participación o abandonar el ensayo sin penalización o pérdida de sus derechos médicos habituales. Usted está en todo el derecho de leer detenidamente toda la información que se describe a continuación. Por favor, tome el tiempo necesario para su decisión, puede llevarlo a casa y conversar al respecto con sus familiares o amigos.

¿Por qué se realiza esta investigación?

Durante la investigación se evaluarán los efectos del tratamiento sobre su persona y sobre su enfermedad originada en el pulmón.

Esta investigación se hace porque esperamos que usted y otras personas con la misma afección, puedan detener o demorar el avance de la enfermedad en el pulmón al ser inmunizados con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF, a la vez que nos permita identificar cuales pacientes recibirán mayor beneficio con este producto. En el momento actual, no se dispone de tratamientos que puedan detener el avance de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Según investigaciones anteriores este medicamento puede contribuir a beneficiar a personas con un estado médico similar al suyo.

Durante el estudio usted recibirá la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF. En este momento usted no está recibiendo otra alternativa de tratamiento, que no sean su dieta y el tratamiento para el alivio de los síntomas de su enfermedad.

¿Qué tipo de personas y cuántas participarán?

En este estudio deben participar todas las personas que durante dos años cumplan con las siguientes características:

Criterios de elegibilidad (Inclusión):

1. Diagnóstico cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios IIIb/IV
2. De cualquier sexo, con edad mayor o igual a 18 años.
3. No elegibles para quimioterapia ni radioterapia o que hayan recibido el tratamiento oncoespecífico disponible y no tengan otra opción de tratamiento.
4. **Pacientes que posean concentraciones basales de EGF en suero >870 pg/mL**
5. Que hayan firmado el consentimiento informado de participación.
6. Que su estado clínico sea de 0 a 3 según la escala llamada ECOG

Si usted cumple con todos los criterios anteriores, pero presenta alguno de los siguientes, no podrá recibir el tratamiento:

1. Pacientes que estén participando en otro ensayo clínico.
2. Pacientes que hayan sido tratados en los 6 meses previos con la vacuna terapéutica CIMAvax EGF.
3. Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a compuestos de composición química o biológica semejantes a la vacuna u otro componente de la formulación de este producto.
4. Pacientes en edad fértil que no estén usando un método de anticoncepción adecuado (dispositivos intrauterinos, anticonceptivos hormonales, métodos de barrera o ligadura de trompas). En caso del sexo masculino (vasectomía, uso de preservativos) mientras dure el tratamiento
5. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
6. Pacientes con metástasis cerebrales

Para recibir el tratamiento usted no necesita estar ingresado, recibirá parte del tratamiento en el hospital de forma ambulatoria y el resto en el policlínico de su municipio donde se lleva a cabo la investigación, luego que su médico se haya asegurado que no existe ningún riesgo para su salud. En el área de salud será seguido por el equipo médico a cargo del ensayo en su policlínico, quien a su vez mantendrá informado de su evolución a su médico de familia. Antes de iniciado el tratamiento se le realizarán exámenes complementarios que permitan evaluar su estado de salud y se obtendrá una muestra de suero sanguíneo para determinar las concentraciones de EGF, elemento que puede indicarnos cuáles pacientes recibirán mayor beneficio con la vacuna. De forma trimestral usted deberá asistir a las consultas de seguimiento con su oncólogo en el hospital. Aquí se le realizarán evaluaciones de laboratorio clínico e imagenológicas para conocer la evolución de su enfermedad. Con esta misma frecuencia, el psicólogo de su área de salud le aplicará encuestas para evaluar su calidad de vida.

¿Cuánto tiempo voy a estar participando en esta investigación?

Usted será inmunizado con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF mientras su estado de salud lo permita a criterio del médico que lo trata, mientras no se presenten reacciones adversas o hasta que usted así lo decida.

¿Qué tratamiento voy a recibir?

Primeramente, usted recibirá una dosis de ciclofosfamida (200 mg/m^2) y la primera dosis de la vacuna CIMAvax-EGF en el hospital. Las restantes dosis serán administradas en un policlínico de su municipio. Las 4 primeras dosis de la vacuna serán cada 14 días y las siguientes una vez al mes. La misma se le inyectará en 4 sitios, en cada uno de ellos la cantidad de EGF será equivalente a 0.6 mg.

De no existir disponibilidad de CIMAvax-EGF® en el área de APS que le corresponde al paciente incluido, este podrá seguir recibiendo el PI en la

atención secundaria, garantizando el cumplimiento del esquema de tratamiento.

El tratamiento será de la siguiente forma:

(Las 4 primeras cada 14 días)

DIA 1: 1ra inmunización

DIA 15: 2da inmunización

DIA 29: 3ra inmunización

DIA 43: 4ta inmunización

A partir de la quinta inmunización recibirá inmunizaciones mensuales con la vacuna terapéutica CIMAvax-EGF con la misma dosis, mientras su estado de salud lo permitan, a criterio de su médico, mientras no presente alguna reacción al medicamento que a criterio de su médico comprometan su salud, o por su propia voluntad.

¿Cuáles son los riesgos posibles si decido incluirme en esta investigación?

La vacuna terapéutica CIMAvax-EGF, como todo medicamento puede provocarle efectos indeseables.

Las reacciones adversas que puede provocar la vacuna terapéutica CIMAvax EGF tienen intensidad ligera o moderada (no son de intensidad grave, ni muy grave). En estudios anteriores se han presentado algunas de las siguientes reacciones: Temblores, dolor de cabeza, fiebre, aumento o disminución de la presión arterial, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, vómitos, visión borrosa, falta de aire, fatiga, sudoración, enrojecimiento de la cara, sequedad en la boca, dolores en los músculos y articulaciones, malestar general y náuseas.

Muchos de estos eventos adversos son conocidos y los médicos que le atienden cuentan con los conocimientos, recursos y experiencia suficiente para poder

tratarlos. Sin embargo, pueden producirse eventos adversos desconocidos que no se han presentado hasta el momento en otros pacientes.

Algunos eventos adversos pueden desaparecer rápidamente después de terminado el tratamiento y otros pueden persistir durante más tiempo o ser permanentes. Su médico está en la obligación de informarle detalladamente sobre todos estos aspectos antes de que Ud. decida incluirse en la investigación.

De ocurrir algún evento adverso que requiera la atención en un hospital, usted será trasladado hacia dicho lugar y recibirá las atenciones y medicamentos necesarios

¿Cuáles son los beneficios posibles si decido incluirme en esta investigación?

Si usted decide incluirse en esta investigación puede tener o no beneficios médicos directos de su participación. Nuestro objetivo es incrementar el beneficio clínico y la calidad de vida. Esperamos que la información obtenida en este estudio también beneficie a otros pacientes con esta enfermedad.

¿Tengo otras opciones de tratamiento si decido no participar en esta investigación?

Si usted decide no participar en el estudio, recibirá el tratamiento para los síntomas de su enfermedad que convencionalmente se administran.

¿Existirá confidencialidad en el manejo de todo lo referente a mi persona?

Toda la información relacionada con Ud. no se hará pública en ningún caso. Su identidad no será revelada en ninguna publicación científica. Durante toda la investigación se estará trabajando con sus iniciales, pero nunca con su nombre y apellidos completos. Su historia clínica puede ser revisada por otros investigadores, autoridades hospitalarias y representantes de las regulaciones estatales o quienes éstas designen, buscando detalles de importancia para la investigación.

Es importante que usted conozca que su historia clínica estará identificada de manera que sea posible entender que corresponde a un paciente que participa en una investigación clínica, lo que facilita una atención diferente al resto de las historias, en cuanto a almacenamiento, disponibilidad y tiempo de archivo.

¿Mi participación en este ensayo implica algún pago o costo?

Ud. no recibirá ningún tipo de pago por incluirse en esta investigación.

Todos los tratamientos asociados a esta investigación le serán aplicados sin costo alguno.

¿Cuáles son mis derechos como participante en esta investigación?

Tiene el derecho de que se le expliquen todas las dudas que tenga sobre la investigación que se está realizando, las reacciones adversas que se presenten, las manifestaciones de la enfermedad, o cualquier aspecto que usted considere necesario conocer.

Ud. debe guardar una copia de este modelo para consultarlo cada vez que desee. Además, debe recibir periódicamente información acerca de la evolución de su enfermedad y los resultados del tratamiento, variación de dosis o cualquier modificación del estudio.

Usted puede abandonar el estudio cuando desee, sin dar explicaciones por ello, y sin afectar los cuidados posteriores que deba recibir.

¿A quién puedo dirigirme para obtener información adicional?

Nombres y Apellidos	Responsabilidad en el ensayo	Institución	Dirección, teléfonos y correo electrónico

Firmas del modelo de consentimiento informado

Como he tenido tiempo suficiente para considerar la propuesta de participación en el ensayo y he recibido adecuada información (oral y escrita) acerca del mismo, he decidido incluirme en la investigación “Seguridad y efectividad de la vacuna CIMAvax-EGF® para el tratamiento de pacientes con CPCNP en estadios avanzados y su relación con las concentraciones basales de EGF”. Fase IV

Firmo el presente documento con el médico que me ha dado las explicaciones.

Nombre del paciente Firma Fecha

Nombre del médico Firma Fecha

Nombre del testigo Firma Fecha

Anexo 2: Criterios de estados generales

Escala de ECOG

Grado Descripciones

0	Capaz de llevar a cabo una actividad física normal sin restricciones
---	--

-
- | | |
|---|---|
| 1 | Sintomático, pero ambulatorio. Restricción en actividades físicas vigorosas, pero ambulatorio y capaz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria. |
| 2 | En cama menos del 50 % del tiempo. Ambulatorio y capaz de valerse por sí mismo, pero incapaz de trabajar. Más del 50 % del tiempo de vigilia, fuera de la cama. |
| 3 | Capaz de realizar sus cuidados personales, pero más del 50 % del tiempo confinado a la cama o silla |
| 4 | Completamente incapaz de realizar ningún esfuerzo, confinado totalmente a la cama. |
| 5 | Defunción |
-

Anexo 3: Modelo de Notificación de Eventos Adverso Graves (serios) e inesperados
CENTRO DE INMUNOLOGIA MOLECULAR



Calle 216 Esq. 15, Atabey, Playa,
Ciudad de La Habana, Cuba

Teléfono: 271 7933

☐ No de notificación:

Fecha de la notificación:

Tipo de notificación: Inicial

Seguimiento

Final

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Iniciales y número

Edad

Peso

Talla

Fecha de nacimiento

Sexo

Antecedentes patológicos relevantes:

DATOS DE LA INSTITUCIÓN

Hospital (iniciales)

Provincia (iniciales)

País

Título del ensayo clínico:
clínico extendido ☐

Uso

Teléfono del Investigador Principal/Responsable:

Email del Investigador Principal/Responsable:

PRODUCTO EN INVESTIGACIÓN

Nombre

No. Lote/ **Fecha expiración**

Dosis del producto recibidas **Fecha de la 1ra dosis**

No. de la dosis **Fecha y** **hora de la**
previa al evento **dosis previa al evento**

Acciones relacionadas con el Producto en Investigación:

Reducción de dosis **Suspensión trat** **ento**
Ninguna

El evento desapareció: ☐

(En caso de respuesta afirmativa:

No

☐

Cuando se reinició el tratamiento el evento reapareció: ☐

Sí

☐

No

DATOS DEL EVENTO ADVERSO GRAVE (SERIO) E INESPERADO

Evento Adverso reportado:

Fecha del Evento Adverso

ra

Fecha de conocimiento del Evento Adverso por el Investi

Fecha de comunicación al Promo

Breve resumen del contexto clínico en el que el Evento Adverso fue informado:

Clasificación del evento adverso grave (serio) e inesperado:

Según intensidad

versión

Especifique si se utilizó OMS ☐ ; **CTC** ☐

Según consecuencias para el paciente

☐ Muerte

☐ Amenaza para la vida

☐ Hospitalización/Prolongación de la hospitalización

☐ Incapacidad/ invalidez significativa o persistente

☐ Anomalía congénita/Defecto de nacimiento

Según causalidad

☐ Definitivo

☐ Muy probable

☐ Probable

☐ Posible

☐ Improbable

☐ No relacionado

☐ Desconocido

Como investigador, recomiendo las siguientes acciones:

- ☐ Ninguna
- ☐ Reducción de dosis
- ☐ Interrupción temporal del tratamiento
- ☐ Interrupción definitiva del tratamiento
- ☐ Otro, cuál

TRAZABILIDAD DE LA NOTIFICACIÓN

- | |
|--|
| |
|--|

Nombres:	Primer Apellido:	Segundo Apellido
Hospital de Procedencia:		
Edad:	Sexo:	Raza:

Iniciales del Paciente: Código: -
 -
 Fecha de inclusión: // (dd/mm/aa)
 Carné de identidad
 Estadio de la enfermedad III B ☐₁ IV ☐₂ TNM: T N M
 Estado funcional ECOG: El paciente presenta EPOC Si ☐₁ No ☐₂
 Hábito Tóxico: Fumador ☐₁ Exfumador ☐₂ No Fumador ☐₃

Datos del tumor primario

Fecha de diagnóstico |_|_|/|_|_|/|_|_| (día/mes/año)

Descripción del resultado anatomo-patológico:

Tipo histológico: Epidermoide ☐_1 Adenocarcinoma ☐_2 Carcinoma de células grandes ☐_3

Otro ☐ 4

Cual? _____

Localización de ganglios:

[illegible][illegible]

Datos histológicos de las metástasis.

¿El paciente tiene metástasis? Si ☐1 No ☐2

Fecha de diagnóstico de las metástasis |__|__| / |__|__| / |__|__| (día/mes/año)

Localización de las metástasis:

Descripción del resultado anatómo-patológico (Tipo histológico, infiltración del tumor y número de ganglios, si fuera posible):

[illegible]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

[illegible]

Sobre la Quimioterapia recibida:

Radioterapia: Si ☐1 No ☐2

Fecha de terminación / / (día/mes/año)

Evaluación al tratamiento con Quimioterapia/Radioterapia previo a la inclusión:

RC ☐ 1 RP ☐ 2 EE ☐ 3 PE ☐ 4

Nombre y firma y cuño del médico que reporta:

Anexo 5: Resumen trimestral de Historia Clínica oncológica para la APS

Evaluación trimestral

Mes 3 ☐ Mes 6 ☐ Mes 9 ☐ Mes 12 ☐ Mes 15 ☐ Mes 18 ☐ Mes 21 ☐ Mes 24 ☐

Nombre _____ **y** _____ **apellidos** _____ **del**
paciente: _____

Hospital: _____ **Policlínico**

Código de identificación |__|__|__| - |__|__|__| **Fecha de evaluación:** |__|__|
/ |__|__| / |__|__| (día/mes/año)

Resultados de complementarios:

Hubo algún complementario con valores fuera del intervalo normal con
significación clínica? Si ☐1 No ☐2

En caso de respuesta positiva, escriba el resultado a continuación.

Hematología: Hb/Hto: _____ CTL: _____ Neutro: _____
Linfo: _____

Monoc: _____ Eosin: _____ Basof: _____ C.
Plaquetas _____

Hemoquímica: Creatinina _____ FAL: _____ ASAT: _____
ALAT: _____

Glicemia _____ Proteínas totales _____

Orina: Hematíes: _____ Leucocitos: _____ Proteínas: _____

Observaciones:

Estudios imagenológicos:

Refiera alguna información relevante con relación a los estudios imagenológicos realizados.

El paciente progresó: Si ☐1 No ☐2

Observaciones:

Nombre del Oncólogo	
Firma y cuño	

Anexo 6: Resumen de Historia Clínica de la APS para la ASS

Evaluación trimestral

Mes 3 ☐ Mes 6 ☐ Mes 9 ☐ Mes 12 ☐ Mes 15 ☐ Mes 18 ☐ Mes 21 ☐ Mes 24 ☐

Nombre _____ **y** _____ **apellidos** _____ **del**
paciente: _____

Hospital: _____ **Policlínico**

Código de identificación |_|_|_| - |_|_|_| **Fecha de evaluación:** |_|_|
/ |_|_| / |_|_| (día/mes/año)

Estado funcional ECOG: |_|

Fecha de inicio de tratamiento |_|_| / |_|_| / |_|_| (día/mes/año)

No. Total de dosis administradas: |_|_|

(Escriba el número y fecha de las inmunizaciones/administraciones recibidas en el periodo)

No.	Fecha
	_ _ / _ _ / _ _
	_ _ / _ _ / _ _
	_ _ / _ _ / _ _
	_ _ / _ _ / _ _

|_|_| / |_|_| / |_|_|

|_|_| / |_|_| / |_|_|

Eventos adversos ocurridos durante el trimestre:

Evento adverso	Intensidad	Causalidad	Fecha de inicio	Fecha de fin
---------------------------	-------------------	-------------------	----------------------------	---------------------

Nombre del Medico	
Firma y cuño	

Anexo 7: Comunicación al Médico de Familia

Estimado colega:

Como parte de la introducción de productos biotecnológicos cubanos, desarrollados por el Centro de Inmunología Molecular, en la práctica médica, se ha comenzado un ensayo clínico para evaluar la efectividad y seguridad de la vacuna CIMAvax-EGF , producto destinado al tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. Esta investigación constituye un estudio post-comercialización, pues estamos en presencia de un producto registrado en el país para el tratamiento de este tipo de paciente.

El paciente _____ perteneciente a su Consultorio Médico, se encuentra formando parte de esta investigación. La misma se desarrolla de forma coordinada entre el hospital oncológico de su provincia y el policlínico de su área de salud. El estudio comprende administraciones mensuales en su policlínico y un seguimiento trimestral por el oncólogo.

Le rogamos su colaboración en cuanto a la observación de este paciente en su área de salud y la vigilancia de los posibles eventos adversos que puedan presentarse. No es de esperar que aparezcan reacciones adversas severas luego de la administración, pero en caso de presentarse, puede usted tratarlas directamente o remitir al paciente al médico responsable de la investigación en el policlínico, en caso de considerarlo pertinente.

Agradeciendo su colaboración,

MSc. Geidy Lorenzo Monteagudo

Dr. Ramón Alberto Ortiz

Carrodegua

Promotora del Ensayo Clínico
del Ensayo Clínico

geidylm@hchr.vcl.sld.cu,

Teléfonos: 042 279442, 042 271202
279456

Investigador Principal

ramonoc@hchr.vcl.sld.cu

Teléfonos: 042 279461,

En caso de cualquier duda comunicarse con:

Investigador Responsable del Ensayo en el policlínico