

Reporte de eventos adversos a la vacuna CIMAvax EGF en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas

Tatiana Hernández Casola¹, Hineidy Pérez Nápoles², Dewar Torrecilla Silverio³, Isela Companioni de la Cruz⁴

Resumen

Introducción: La vacunación terapéutica para el tratamiento del cáncer depende de la inducción de una respuesta inmune específica contra antígenos asociados al tumor y es considerada actualmente como una de las estrategias más prometedoras para la terapia de esta enfermedad. Monitorizar sus eventos adversos es un elemento de gran importancia. **Objetivo:** Identificar los eventos adversos asociados a esta terapéutica y clasificarlos según intensidad. **Métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo en pacientes incluidos en un Ensayo Clínico fase IV, desde septiembre del 2016 hasta diciembre del 2019. El universo de estudio estuvo constituido por 37 pacientes evaluados y la muestra por 11 con diagnóstico cito/histológico de carcinoma de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados que recibieron tratamiento con CIMAvax EGF en la consulta de oncología del Hospital General Capitán. Roberto Rodríguez Fernández del municipio de Morón, Ciego de Ávila, Cuba. **Resultados:** Se registraron 60 eventos adversos en los 11 pacientes tratados, que incluyeron temblores 10 (90.9 %), manifestaciones locales el sitio de la inyección y escalofríos 9 (81.8%), además de artralgia 8 (72.2%), cefalea en 6 (54.5%) y las náuseas con 5 (45.4%), respectivamente. De los eventos presentados predominaron según su intensidad los leves 48 de 58 (23.4%) seguidos de los moderados, reversibles en pocas horas y que solo necesitaron tratamiento con analgésicos y antipiréticos convencionales. En el (90.9%) de los pacientes estudiados se presentaron más de un evento adverso. **Conclusiones:** La vacunación con CIMAvax EGF resultó segura en los pacientes tratados pues a pesar de presentarse efectos adversos en la mayoría de los pacientes, estos fueron leves y transitorios.

Palabras Clave

Cáncer de pulmón de células no pequeñas, vacunas terapéuticas, CIMAvax EGF, eventos adversos, Racotumomab

Citar como: Hernández Casola TH, Pérez Nápoles H, Torrecilla Silverio D, Campanioni de la Cruz I. Reporte de eventos adversos a la vacuna CIMAvax EGF en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.

BJM 2022; 11(2): 15-18

■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado sigue siendo un problema de salud importante. A pesar de todos los avances científicos de las últimas décadas, una fracción sustancial de los pacientes con cáncer de pulmón son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, lo

1. Licenciada en enfermería. Máster en urgencias médicas. Profesor auxiliar e investigador agregado. Coordinadora de Investigación Clínica, Co-investigadora de Ensayos Clínicos. Autor correspondiente: rmonzon@infomed.sld.cu

2. Licenciada en laboratorio clínico. Máster en enfermedades infecciosas, Profesora Auxiliar, Co-investigador de Ensayos Clínicos.

que representa aproximadamente 1,2 millones de muertes por año en todo el mundo. (1)

La vacuna CIMAvax EGF es una vacuna terapéutica que se

3. Especialista de segundo grado en Oncología y Medicina General Integral. Profesor auxiliar. Investigador agregado. Co-investigador de Ensayos Clínicos.

4. Licenciada en ciencias farmacéuticas. Máster en Medicina Bioenergética y Natural. Profesor Asistente. Institución: Hospital General Provincial Roberto Rodríguez. Morón, Ciego de Ávila, Cuba.

basa en la inmunoterapia activa, o sea, manipula la respuesta inmune de un individuo para que genere sus propios anticuerpos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGF). El receptor de EGF (REGF) puede estar sobre activado en las células de los tumores de pulmón, por lo que al ser privado del EGF se pueden observar reducción de la proliferación celular y por consiguiente del crecimiento del tumor. (2)

El buen perfil de seguridad de CIMAvax EGF lo convierte en un tratamiento atractivo tanto como monoterapia y potencialmente como parte de una inmunoterapia combinada, estrategia destinada a transformar el cáncer del pulmón avanzado en una enfermedad crónica. La diferenciación de subpoblaciones para monoterapias o para terapias combinadas, teniendo en cuenta un conjunto de marcadores humorales, sangre periférica, el perfil molecular y genético será un desafío para futuras investigaciones. (3)

El objetivo de esta investigación fue la identificación de eventos adversos asociados a la administración de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas en nuestra institución.

■ MÉTODO

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo utilizando las historias clínicas de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapas IIIb o IV, incluidos en el Ensayo Clínico “Seguridad de la vacuna CIMAvax EGF para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en estadios avanzados. Exploración de la efectividad según concentraciones basales de EGF, fase IV, desde septiembre del 2016 hasta diciembre del 2019”. Se incluyeron 11 pacientes no elegibles para recibir quimioterapia o radioterapia, o aquellos que la recibieron y no tenían otra opción terapéutica, atendidos en la consulta de oncología en el Hospital General Docente Capitán Roberto Rodríguez Fernández del municipio de Morón, Ciego de Ávila, Cuba, que cumplieron los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado.

Todos los pacientes recibieron una dosis baja de ciclofosfamida (200mg/m²), 3 días antes de la primera inmunización. La vacuna terapéutica fue administrada en Montanide ISA 51 en los días 1, 7, 14, 28 y a continuación mensualmente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Diagnóstico: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), etapas IIIb/IV en asistencia secundaria.
2. De cualquier sexo, mayor o igual de 18 años.
3. No elegibles para quimioterapia ni radioterapia o que hayan recibido el tratamiento oncoespecífico disponible y no tengan otra opción terapéutica.
4. Que hubieran firmado el consentimiento informado para la investigación.

5. Criterio de estado clínico ECOG de 0 a 3.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que hubieran recibido previamente tratamiento con la vacuna terapéutica CIMAvax EGF y/o Nimotuzumab.
2. Pacientes con enfermedades infecciosas agudas, crónicas, o inflamatorias descompensadas
3. Pacientes con diabetes descompensada.
4. Pacientes en edad fértil que no acepten emplear métodos contraceptivos adecuados (dispositivos intrauterinos, métodos de barrera o ligadura de trompas, métodos hormonales).
5. Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
6. Pacientes con estados alérgicos agudos o historia de reacciones alérgicas severas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN

El ensayo clínico del cual se nutre este estudio se realizó en concordancia con la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial y con las regulaciones estatales vigentes según los requerimientos del centro para el control estatal de medicamentos de Cuba (CECMED).

■ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las vacunas terapéuticas contra el cáncer están diseñadas para instruir al sistema inmunitario para que se dirija específicamente a los antígenos tumorales y luche selectivamente contra las células cancerosas. Posteriormente, las vacunas contra el cáncer pueden crear una memoria inmunológica de larga duración para controlar el crecimiento del tumor y prevenir la recurrencia, minimizando los eventos inespecíficos o adversos. Por lo tanto, las vacunas contra el cáncer pueden proporcionar una opción terapéutica más segura y eficaz que otras terapias en el tratamiento del cáncer. (4)

De forma general, se registraron 60 eventos adversos y los de mayor frecuencia fueron los temblores 10 (90.9 %), las manifestaciones locales el sitio de la inyección y escalofríos 9 (81.8 %) con similar comportamiento, precedidos por la artralgia 8 (72.2 %), la cefalea con 6 para un (54.5 %) y las náuseas con 5 (45.4 %), respectivamente.

El tratamiento del cáncer con productos biológicos como es el caso de la vacuna terapéutica CIMAvax EGF puede contribuir a prolongar significativamente el tiempo de supervivencia de los pacientes y su calidad de vida, aproximando el curso fatal de esta enfermedad al de las patologías crónicas no trasmisibles donde el paciente hace su tratamiento de por vida. (5).

En el Ensayo Clínico Piloto 1 se trataron 10 pacientes con tumores malignos de origen epitelial (estómago, colon, pulmón y próstata) que fueron inmunizados los días 0 y 15 con EGF humano conjugado a P64K Neisseria meningitidis o con toxoide tetánico. En ambos grupos de pacientes el

60% desarrolló títulos de anticuerpos anti-EGF sin evidencias de toxicidad. (6)

Racotumomab, anteriormente conocido como IE10, es una vacuna terapéutica basada en un anticuerpo monoclonal desarrollado en Cuba para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. El mismo estimula la muerte celular al inducir una respuesta inmune humoral y celular específica contra el gangliósido NeuGcGM3 presente en las células tumorales. (7). En 2014, se llevó a cabo un ensayo clínico de fase II/III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia de la vacuna Racotumomab en el mantenimiento del cambio en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadio IIIB/IV. Los resultados clínicos mostraron, como la supervivencia general y la supervivencia libre de progresión, mejoraron en los pacientes vacunados con efectos adversos leves o moderados. (7)

Más importante aún, se realizó un ensayo clínico de fase III en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas en etapa IIIB/IV después de completar la quimioterapia de primera línea para evaluar la supervivencia general, la seguridad, la inmunogenicidad y la concentración de EGF en suero después de la vacuna CIMAvax EGF. Los datos mostraron una mejora significativa en el beneficio de supervivencia en el grupo que recibió cuatro dosis de la vacuna. La vacuna CIMAvax EGF no solo fue inmunogénica sino que también redujo la concentración de EGF a niveles indetectables.(8)

De los eventos presentados predominaron según intensidad los leves (48 en total), reversibles en pocas horas y solo necesitaron tratamiento con analgésicos y antipiréticos convencionales. En los dos casos en que se presentaron eventos adversos graves, estos fueron reversibles. En el 90.9 % de los pacientes estudiados se presentó más de un evento adverso.

Tabla 2. Eventos adversos de acuerdo a su intensidad

Eventos adversos	Leve %	Moderado %	Grave %
Temblores	7 63.6	3 27.2	
Manifestaciones locales en el sitio de inyección	9 81.8		
Escalofríos	5 45.4	4 36.3	
Artralgia	7 63.3	1 9.09	
Cefalea	6 54.5		
Nauseas	3 27.2	2 18.1	
Sudoración	4 36.3		
Fiebre	3 27.2		
Hipotensión	3 27.2		
Insuficiencia respiratoria aguda			2 18.1
Dolores óseos	1 9.09		
Total	48 -	10 -	2

n=11

Fuente: Expedientes clínicos

En un estudio publicado en el año 2021, (9) CIMAvax EGF mostró un perfil de eventos adversos en el cual predominaron el dolor en el sitio de la inyección, la fiebre, cefalea y temblor. Similares resultados reportamos en esta investigación. Estos autores tampoco reportan muertes relacionadas con la administración del producto.

■ CONCLUSIONES

La vacunación con CIMAvax EGF resultó segura en los pacientes tratados pues a pesar de presentarse efectos adversos en la mayoría de los pacientes, estos fueron leves y transitorios.

Report of adverse events to the CIMAvax-EGF vaccine in patients with non-small cell lung cancer.

Abstract

Introduction: Therapeutic vaccines for cancer are based on the induction of a specific immune response against tumor-associated antigens and it is currently considered one of the most promising strategies for the therapy of this disease. Monitoring the adverse events is an element of great importance. **Objective:** To identify the adverse events associated with this therapy and classify them according to intensity. **Methods:** Retrospective descriptive study was carried out in patients included in a Phase IV Clinical Trial, from September 2016 to December 2019. The universe of study consisted of 37 patients evaluated, and the sample was finally 11 with cyto/histological diagnosis of non-small cell lung carcinoma in advanced stages that received treatment with CIMAvax-EGF at the oncology department of the General Hospital Capitan. Roberto Rodríguez Fernández, in Morón, Ciego de Ávila, Cuba. **Results:** 60 adverse events were recorded, including tremors 10 (90.9%), local manifestations at the injection site and chills 9 (81.8%), followed by arthralgia 8 (72.2%), headache 6 (54.5%) and nausea 5 (45.4%), respectively. Most of the events were mild (48 in total), and the only two severe reactions reported were reversible with treatment. In (90.9%) of the patients, more than one adverse event occurred. **Conclusions:** CIMAvax EGF was safe in the treated patients. Despite presenting adverse events in most of the patients, these were mild and transient.

Keywords

Non-small cell lung carcinoma, survival, therapeutic vaccine, clinical trial, adverse events, CIMAvax EGF, Racotumomab.

■ REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Xu Y, Zong S, Gao X, Zhang H, Wang B, Li P, et al. Combined Treatment of ABT199 and Irinotecan Suppresses KRAS-Mutant Lung Cancer Cells. *Gene* 2019; 688:1–6. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.gene.2018.11.018>.
- Rodríguez Pedro C, Rodríguez Gryssell, González Gisela, Lage Agustín. Desarrollo clínico y perspectivas de la vacuna CIMAvax EGF en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas MEDICC Rev [Internet] 2017 [citado 17 Mayo 2021]; 12(1). Disponible en: https://medicreview.org/wp-content/uploads/2018/03/mr_128_es.pdf

3. Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, Lewis C, Collins HH, Shabto JM, et al. The prognostic and predictive impact of inflammatory biomarkers in patients who have advanced-stage cancer treated with immunotherapy. *Cancer* [Internet] 2019 [citado 17 Mayo 2021]; 125(1):127-134. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/cncr.31778>
4. Badrinath N, Yoo SY. Recent Advances in Cancer Stem Cell-Targeted Immunotherapy. *Cancers* 2019; 11(3):310. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/cancers11030310>
5. Fernández Ruiz D, Cuevas Pérez O. CIMAvax-EGF®: vacuna terapéutica contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas en estadios avanzados. *Rev Finlay* [Internet] 2017 [citado 22 Julio 2022]; 7(1): 3-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342017000100002&lng=es
6. González G, Crombet T, Catalá M, Mirabal V, Hernández JC, González Y, et al. A novel cancer vaccine composed of human-recombinant epidermal growth factor linked to a carrier protein: Report of a pilot clinical trial. *Ann Oncol* 1998 ; 9(4): 431-5. Disponible en: <http://doi.org/10.1023/a:1008261031034>
7. Cáceres-Lavernia HH, Neninger-Vinageras E, Varona-Rodríguez LM, Olivares-Romero YA, Sánchez-Rojas I, Mazorra-Herrera Z, et al. Racotumomab in Non-Small Cell Lung Cancer as Maintenance and Second-Line Treatment. *MEDICC Rev* 2021; 23(3-4):21-28. Disponible en: <http://doi.org/10.37757/MR2021.V23.N3.5>
8. Gray JE, Chiappori A, Williams CC, Tanvetyanon T, Haura EB, Creelan BC, et al. A phase I/ randomized phase II study of GM. CD40L vaccine in combination with CCL21 in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Cancer Immunol Immunother* [Internet] 2018 [citado 22 Noviembre 2021]; 67(12):1853-1862. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00262-018-2236-7>
9. Hernández M, Ortiz RA, Salomón E, Acosta S, Santiesteban E, Amador RM, et al. Safety and efficacy of CIMAvax-EGF vaccine for the treatment of real-world non-small cell lung cancer patients. *Int Clin Med* [Internet] 2021 [citado 22 junio 2022]; 5:1-5. Disponible en: <http://doi.org/10.15761/ICM.1000195>

Recibido: 1, febrero, 2022
Revisado: 10, mayo, 2022
Aceptado: 30, julio, 2022