


| | | |
|---|--|-----------------------------|
|  | <i>SEDIŠTE KLINIKE</i> | <i>IIC RD-EC0120</i> |
| | Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax[®]-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti) | <i>Verzija: 00</i> |


Sedište kliničkih istraživanja Centar molekularne imunologije

Kliničko ispitivanje faza IV. “Procena sigurnosti vakcine CIMAvax[®]-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)”. Sledi

Izveštaj o sigurnosti

Septembar 2011

Saglasno sa Vodičem za Izveštaje o sigurnosti proizvoda u razvoju: ICH Topic E2F (Development Safety Update Report- DSUR). (EMEA/CHMP/ICH/309348/2008).Jun 2008


| | | |
|--|--|----------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 2/ 18 |

Nadzorni odbor

| Pripremio: | Funkcija | Potpis | Datum |
|---------------------------|----------------------------|---------------|--------------|
| Dr. Pedro C. Rodríguez R. | Vođa kliničkog ispitivanja | | |


| Pregledao: | Funkcija | Potpis | Datum |
|-------------------|---------------------|---------------|--------------|
| Eric Chong | Regulatorni poslovi | | |

| Odobrio: | Funkcija | Potpis | Datum |
|---------------------------|--------------------------------|---------------|--------------|
| DraC. Tania Crombet Ramos | Direktor istraživačkih klinika | | |
| Dr. Antonio Vallín | Director kvaliteta | | |

| | | |
|--|--|----------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 3/18 |

Sadržaj

| | |
|--|-----------|
| <u>1. OPŠTI PODACI.....</u> | <u>4</u> |
| <u>2. LISTA SKRAĆENICA I DEFINICIJA TERMINA</u> | <u>6</u> |
| <u>4. TRENUTNO STANJE KLINIČKOG ISPITIVANJA</u> | <u>9</u> |
| <u>5. IZLOŽENI PACIJENTI.....</u> | <u>10</u> |
| <u>6. PreDSTAVLJANJE POJEDINAČNIH SLUČAJEVA.....</u> | <u>11</u> |
| <u>7. PROCENA SIGURNOSTI.....</u> | <u>11</u> |
| <u>8. ZAKLJUČAK.....</u> | <u>13</u> |
| <u>9. AneKSI.....</u> | <u>14</u> |
| <u>Aneks 1. Najčešće neželjene reakcije.....</u> | <u>14</u> |
| <u>Aneks 2. Ozbiljnost neželjenih reakcija prouzrokovanih vakcinom CIMAvax®EGF</u> | <u>16</u> |

| | | |
|--|---|----------------------|
|  CIM Centro de Inmunología Molecular | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 4/ 18 |

1. OPŠTI PODACI

Naziv studije: “Procena sigurnosti vakcine CIMAvax®-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti).”

Naziv proizvoda koji se ispituje: CIMAvax®-EGF.

Hemijski konjugat rekombinatornog humanog Epidermalnog faktora rasta, vezan za rekombinatorni protein rP64k (rhEGF-rP64k) sa adjuvantom Montanide ISA 51VG

Indikacija: Pacijenti koji imaju nemikrocelularni karcinom pluća.

Izvođač: Centar za molekularnu imunologiju

Identifikacija: IIC RD-EC0120


Faza kliničkog ispitivanja: Kliničko ispitivanje Faza IV

Datum početka ispitivanja: 16. Jun 2009.

Datum izveštaja: 30. jul 2011.

Ime i partneri glavnog istraživača

| Istraživač | Mesto istraživanja |
|--|---|
| Dra. Lorena M. Rivas Sánchez, Specijalista 1. stepena MGI (Opšta medicina) | Poliklinika Ramón González Coro, Marianao, Havana. Email: lorena@infomed.sld.cu |
| Dra. Isoris Goy Miranda, Specijalista 1. stepena MGI, Šef službe brige o pacijentima sa karcinomom. | Poliklinika René Vallejo Ortíz, Bayamo, Granma. isorisgoy@infomed.sld.cu |

| | | |
|--|---|----------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 5/18 |

Ime osobe izvođača ili kompanije odgovorne za izveštaj studije:

Centar molekularne imunologije, calle 216 esq 15, Atabey, Ciudad de la Habana, Cuba

Dra. Maurenis Rodríguez Pérez

Email: maurenis@cim.sld.cu Telefon: 53-7-214 3146


Centar molekularne imunologije, calle 216 esq. 15, Atabey, Ciudad de la Habana, Cuba

Organizacija istraživanja po ugovoru:

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) (Nacionalni koordinatorni centar kliničkih ispitivanja)

MsC. Pedro Pablo Guerra Chaviano. Asistent na Klinici za istraživanje. CENCEC.

Email: pedrop@cencec.sld.cu Telefon: 53-7-271 8935

| | | |
|--|---|---------------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | <i>Verzija: 00</i> |
| | | <i>Str: 6/ 18</i> |

2. LISTA SKRAĆENICA I DEFINICIJA TERMINA

BPC Buenas Prácticas Clínicas (Dobre kliničke prakse)

CECMED- Centro Estatal de Control de Medicamentos (Državni centar kontrole medikamenata)

CEI- Comité de Ética Independiente (Nezavisni etički odbor)

CENCEC- Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (Nacionalni koordinatorni centar kliničkih ispitivanja)

CIM- Centro de Inmunología Molecular (Centar molekularne imunologije)

CRO- Organización de investigación por contrato (Organizacija istraživanja po ugovoru):

CTC- Common Toxicity Criteria (Kriterijumi opšte toksičnosti)

EA- Evento Adverso (Neželjeni slučaj)

EAG- Evento Adverso Grave (Ozbiljan neželjeni slučaj)

ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group (Istočna kooperativna onkološka grupa)

EGF- Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermalni factor rasta)

EGFR o REGF- Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (Receptor epidermalnog faktora rasta)

IC- Intervalo de Confianza (Interval poverenja)

ICH- International Conference of Harmonization (Conferencia Internacional de Armonización) (Međunarodna konferencija usklađivanja)

IP- Investigador Principal (Glavni istraživač)

µg- mikrogrami


Ph Eur- Evropska farmakopeja

ND- Dato no disponible (Neraspoloživ podatak)


NSCLC- Non- Small Cell Lung Cancer (Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas) (Rak pluća nemalih ćelija)

WHO- OMS Organización Mundial de la Salud (Svetska organizacija zdravlja)

SV- Supervivencia (Opstanak)

| | | |
|--|---|-----------------------------|
|  | <i>SEDIŠTE KLINIKE</i> | <i>IIC RD-EC0120</i> |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | <i>Verzija: 00</i> |
| | | <i>Str: 7/18</i> |

USP- Američka farmakopeja

| | | |
|--|---|-----------------------------|
|  | <i>SEDIŠTE KLINIKE</i> | <i>IIC RD-EC0120</i> |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | <i>Verzija: 00</i> |
| | | <i>Str: 8/ 18</i> |

3. UVOD

CIMAvax® EGF je vid aktivne imunoterapije, formulisan u Centru za molekularnu imunologiju čiji se mehanizam delovanja zasniva na blokadi puta prenosa signala Epidermalnog faktora rasta (EGF, po inicijalima na engleskom jeziku).

Imunizacija vakcinom CIMAvax® EGF proizvodi imuni odgovor na autologni EGF (Epidermalni faktor rasta), što smanjuje koncentraciju seruma sprečavajući njegovo sjedinjavanje sa receptorom membrane (EGFR, po inicijalima na engleskom jeziku). Na taj način se stvara njegova imunološka kastracija vezujući EGFR, što rezultira blokadom puta signalizacije zavisne od EGF-a, sprečavajući tako indukciju celularne proliferacije.

Vakcina CIMAvax® EGF je biotehnološki proizvod koga čine jedan antigen i jedan adjuvant. Antigen se dobija hemijskom konjugacijom rekombinatorskog proteina rhEGF (Epidermalni factor rasta), i rekombinatorskog proteina rP64k. CIMAvax®EGF se priprema kao emulzija kombinovanjem antigena (hemijski konjugat rhEGF-rP64k) sa adjuvantom (Montanide ISA 51 VG) neposredno pre primene.

Antigen vakcine CIMAvax® EGF je rastvor injekcije tečnog, svetlog i providnog izgleda, koji se mešajući sa Montanide ISA 51 VG, pretvara u emulziju bele boje.

Svaka bočica antigena sadrži:


Konjugat rhEGF-rP64K 0,9 mg.

Ekscipijenti csp. 0,9 mL

Svaka bočica uljanog adjuvanta sadrži:

Montanide ISA 51 VG 0,8 mL

Svaka doza CIMAvax®EGF je određena kao 4 injekcije koje se daju na različitim mestima: obe glutealne regije i deltoidne regije. Svaka injekcija sadrži 1,2 mL emulzije koja sadrži konjugat hrEGF-rP64k i Montanide ISA 51 VG.

| | | |
|--|---|----------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 9/ 18 |

Lečenje se sastoji iz faze indukcije koja počinje primanjem ciklofosfamida (pojedinačna doza od 200 mg/m²). Nakon tri dana se započinje uzimanje vakcine CIMAvax[®]EGF, na svakih 14 dana tokom prve 4 doze. Faza održavanja podrazumeva mesečne reimunizacije koje će se primenjivati dok opšte stanje pacijenta to dozvoljava. CIMAvax[®]EGF se uzima intramuskularno.

CIMAvax[®]EGF se primenjuje u lečenju pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama (IIIb/IV). Za ovu indikaciju je dobijena registracija na Kubi i u Peruu 2008. godine.

Ovaj Izveštaj o sigurnosti sadrži informaciju o sigurnosti 64 pacijenta koji su uključeni u kliničko ispitivanje faza IV koje sledi u nastavku. “Procena sigurnosti vakcine CIMAvax[®]-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)” i pokriva period od 13. jula 2009. do 30. avgusta 2011. godine. Osnovni cilj ovog izveštaja jeste procena profila sigurnosti vakcine CIMAvaxEGF koristeći je na primarnom nivou zdravstvene brige na Kubi.

4. TRENUTNO STANJE KLINIČKOG ISPITIVANJA.

Kod: IICR-EC 120


Faza: IV

Stanje: U toku (uključivanje i lečenje).

Zemlja: Kuba

Nacrt: Otvoreno, nekontrolisano.

Doza: 2.4 mg CIMAvax EGF se daje injekcijom na četiri mesta (0.6 mg prepara vakcine na svako mesto ubrizgavanja). Shema imunizacije u dve faze: faza indukcije (4 doze se primaju na svakih 14 dana) i faza održavanja (mesečne reimunizacije)

| | | |
|--|--|----------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 10/ 18 |

Datum uključivanja prvog pacijenta: 13.07.2009.

Ukupan broj uključenih pacijenata: Uključivanje na 2 godine.


Populacija u studiji: Pacijenti sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama, koji nisu pogodni za specifično onkološko lečenje usled komorbiditeta ili jer je bolest uznapredovala nakon primene iste.

Broj pacijenata koji su uključeni u izveštaj: 64 (Informacija dostupna u bazi podataka do 30. jula 2011. godine.

5. IZLOŽENI PACIJENTI

Tokom analiziranog perioda, ukupno je 64 pacijenta izloženo vakcini, koji su uključeni u kliničku studiju IICR-EC 120. U nastavku su navedene njihove demografske karakteristike.

| | | Procenat |
|----------------|--------------------|-----------------|
| Pol | Muški | 62.5 |
| | Ženski | 37.5 |
| | Ukupno | 100.0 |
| Rasa | Bela | 59.4 |
| | Mešovita | 23.4 |
| | Crna | 17.2 |
| | Ukupno | 100.0 |
| Starost | Preko 60 godina | 70.3 |
| | Manje od 60 godina | 29.7 |
| | Ukupno | 100 |
| | Prosek | 63.78 |
| | Medijana | 64.50 |
| | Rang | 34-89 |

| | | |
|--|---|---------------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | <i>Verzija: 00</i> |
| | | <i>Str: 11/ 18</i> |

6. PREDSTAVLJANJE POJEDINAČNIH SLUČAJEVA.

Zabeleženo je 390 neželjenih reakcija u beležnicama za prikupljanje podataka kod 64 pacijenta koji su izloženi vakcini CIMAvax®EGF u analiziranom periodu. Od njih neželjene reakcije koje su se najčešće pojavljivale su: bol na mesta uboda (49, 12.6%), groznica (39, 10 %), glavobolja (29, 7.4%), opšte loše stanje (23, 5.9%), dispneja (21, 5.4%), povraćanje (21, 5.4%) i mučnina (20, 5.1%). (Aneks 1)

U skladu sa klasifikacijom neželjenih reakcija usled CIMAvax®EGF, zabeleženo je 289 reakcija koje se povezuju (definitivno i vrlo verovatno) sa davanjem vakcine. Od njih se 83.39 % (241) klasifikuje kao stepen I u skladu sa skalom CTC v.4, a 46 neželjenih reakcija (15.9%) kao stepen II. Samo su 2 neželjene reakcije bile intenziteta stepena III (0.69%). Nije zabeležena ni jedna neželjena reakcija u vezi sa vakcinom CIMAvax®EGF koja je opasna po život (stepen IV) ili koja bi izazvala smrt kod nekog pacijenta (stepen V). (Aneks 2)


Tokom ovog perioda zabeleženo je 9 ozbiljnih neželjenih reakcija, od kojih su dve reakcije bile definitivno zbog CIMAvax®EGF. Postoje dve ozbiljne neželjene reakcije koje su bile fatalne (stepen V), dijabetičarska koma i zastoj u disanju, koje nisu nastale zbog vakcine.

7. PROCENA SIGURNOSTI


Analizom podataka o sigurnosti kod 64 pacijenta uključenih u ovaj izveštaj, smatramo da ne postoje promene koje se odnose na učestalost i intezitet neželjenih reakcija vezanih za vakcinu CIMAvaxEGF.

Najčešće neželjene reakcije su: bol na mesta uboda, groznica, glavobolja, opšte loše stanje, dispneja, povraćanje i mučnina.

Ne postoje izveštaji o interakcijama s drugim lekovima niti o prevelikoj dozi proizvoda.


| | | |
|--|---|---------------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | <i>Verzija: 00</i> |
| | | <i>Str: 12/ 18</i> |

Nije zabeleženo ni povećanje toksičnosti kod posebne populacije, u ovom osobenom slučaju 70.3 % pacijenata koji su uključeni u ovaj izveštaj je starosti preko 65 godina.

| | | |
|--|---|----------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 13/ 18 |

8. ZAKLJUČAK

CIMAvax®EGF je terapijska vakcina sa profilom sigurnosti koji odgovara pacijentima sa nemkrocelularnim karcinomom pluća. Pokazalo se da je primanje vakcine izvodljivo na primarnom nivou medicinske brige pošto većinom pokazuje blage neželjene reakcije. Sigurna je primena ove vakcine kod pacijenata starijih od 65 godina, nepovećavajući učestalost neželjenih reakcija niti se pojavljuju neželjene reakcije stepena inteziteta IV ili V koji se odnose na ovaj proizvod.


| | | |
|--|---|----------------------|
|  | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | Verzija: 00 |
| | | Str: 14/ 18 |

9. ANEKSI

Aneks 1. Najčešće neželjene reakcije


| Neželjene reakcije | Učestalost | Procenat |
|-----------------------------|------------|----------|
| Generales | | |
| Fiebre | 39 | 10.0 |
| Escalofríos | 19 | 4.9 |
| Temblores | 25 | 6.4 |
| Fatiga | 4 | 1.0 |
| Sudoración | 6 | 1.5 |
| Astenia | 2 | 0.5 |
| Malestar general | 23 | 5.9 |
| Decaimiento | 2 | 0.5 |
| Osteomioarticulares | | |
| Mialgias | 3 | 0.8 |
| Artralgia | 5 | 1.3 |
| Dolores articulares | 8 | 2.1 |
| Dorsalgia | 4 | 1.0 |
| Dolor región lumbar | 1 | 0.3 |
| Dolor torácico | 2 | 0.5 |
| Cardiovasculares | | |
| Disnea de esfuerzo | 2 | 0.5 |
| Taquicardia | 3 | 0.8 |
| Hipertensión arterial | 2 | 0.5 |
| Hipotensión arterial | 8 | 2.1 |
| Digestivos | | |
| Dispepsia | 1 | 0.3 |
| Disfagia | 1 | 0.3 |
| Diarreas | 3 | 0.8 |
| Distensión abdominal | 3 | 0.8 |
| Náuseas | 20 | 5.1 |
| Vómitos | 21 | 5.4 |
| Constipación | 3 | 0.8 |
| Giardiasis | 1 | 0.3 |
| Plenitud gástrica | 1 | 0.3 |
| Dolor abdominal | 2 | 0.5 |
| Neurológicos | | |
| Cefalea | 29 | 7.4 |
| Mareos | 11 | 2.8 |
| Depresión | 1 | 0.3 |
| Neuralgia | 1 | 0.3 |
| Parestesia | 1 | 0.3 |
| Genitourinarios | | |
| Insuficiencia renal crónica | 2 | 0.5 |
| Sepsis urinaria | 2 | 0.5 |
| Respiratorne | | |
| Sindrom pseudogripa | 2 | 0.5 |
| Akutan respiratorni sindrom | 1 | 0.3 |
| Kašalj | 9 | 2.3 |
| Respiratorna sepsa | 1 | 0.3 |
| Zestaj u disanju | 1 | 0.3 |

| |
|-----------|
| RD-EC0120 |
| ija: 00 |
| 15/18 |


| | | |
|---|---|----------------------|
|  CIM Centro de Inmunología Molecular | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax®-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti) | Verzija: 00 |
| | | Str: 16/ 18 |

Aneks 2. Ozbiljnost neželjenih reakcija prouzrokovanih vakcinom CIMAvax®EGF .

| | Stepen prema CTC | | | | Ukupno |
|------------------------|-------------------------|-----------|------------|-----------|---------------|
| | Stepen I | Stepen II | Stepen III | Stepen IV | |
| Bol na mesta uboda | 45(18.7%) | 4(8.7%) | 0(0%) | 0(0%) | 49(17.0%) |
| Induracija | 2(0.8%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 3(1.0%) |
| Groznica | 26(10.8%) | 9(19.6%) | 0(0%) | 0(0%) | 35(12.1%) |
| Drhtavica | 16(6.6%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 17(5.9%) |
| Tremor | 22(9.1%) | 2(4.3%) | 0(0%) | 0(0%) | 24(8.3%) |
| Mialgija | 2(0.8%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(0.7%) |
| Artralgija | 4(1.7%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 4(1.4%) |
| Arterijska hipotenzija | 6(2.5%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 6(2.1%) |
| Zamagljen vid | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Bol u zglobovima | 6(2.5%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 7(2.4%) |
| Abdominalna distenzija | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Povraćanje | 16(6.6%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 17(5.9%) |
| Mučnina | 15(6.2%) | 2(4.3%) | 0(0%) | 0(0%) | 17(5.9%) |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|----------------------|
|  CIM Centro de Inmunología Molecular | SEDIŠTE KLINIKE | | | | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | | | | Verzija: 00 |
| | | | | | Str: 17/ 18 |

| | | | | | |
|-------------------------|----------|---------|----------|-------|----------|
| Vrtoglavica | 5(2.1%) | 4(8.7%) | 0(0%) | 0(0%) | 9(3.1%) |
| Glavobolja | 23(9.5%) | 4(8.7%) | 1(50.0%) | 0(0%) | 28(9.7%) |
| Arterijska hipertenzija | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Dispneja | 8(3.3%) | 4(8.7%) | 1(50.0%) | 0(0%) | 13(4.5%) |
| Umor | 1(0.4%) | 2(4.3%) | 0(0%) | 0(0%) | 3(1.0%) |
| Znojenje | 3(1.2%) | 2(4.3%) | 0(0%) | 0(0%) | 5(1.7%) |
| Crvenilo lica | 4(1.7%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 4(1.4%) |
| Suva usta | 5(2.1%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 6(2.1%) |
| Opšte loše stanje | 16(6.6%) | 4(8.7%) | 0(0%) | 0(0%) | 20(6.9%) |
| Gorušica | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Astenija | 1(0.4%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(0.7%) |
| Zatvor | 0(0.0%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Pad duhom | 0(0.0%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Proliv | 1(0.4%) | 1(2.2%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(0.7%) |
| Disfagija | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Bol u stomaku | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |

| | | |
|--|--|---|
|  CIM Centro de Inmunología Molecular | SEDIŠTE KLINIKE | IIC RD-EC0120 |
| | <i>Izveštaj o kliničkom ispitivanju Faza IV Procena sigurnosti vakcine CIMAvax*-EGF kod pacijenata sa nemikrocelularnim karcinomom pluća u naprednim fazama koji su lečeni u Asistencia Primaria de Salud (Primarnoj zdravstvenoj zaštiti)</i> | <i>Verzija: 00</i> <i>Str: 18/18</i> |

| | | | | | |
|----------------------|------------------|-----------------|----------------|----------------|------------------|
| Palmar eritem | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Hipotenzija | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Serumska leukocitoza | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Punoća u želucu | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Osip | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Tahikardija | 2(0.8%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(0.7%) |
| Kašalj | 1(0.4%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(0.3%) |
| Ukupno | 241(100%) | 46(100%) | 2(100%) | 0(100%) | 289(100%) |