República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-4752-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Julio de 2021

Referencia: 1-0047-0000-011746-15-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011746-15-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial VACCIMEL, ingrediente farmacéutico activo Mezcla de líneas celulares irradiadas: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4, a los fines de su elaboración en la República Argentina, indicada para el tratamiento del el melanoma cutáneo extirpado con alto riesgo de recaída (estadios IIB, IIC y IIIA).

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley Nº 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos “según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor”.

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT Nº 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales “Bajo Condiciones Especiales”

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que la Dirección de Evaluación y control de biológicos y radiofármacos a fojas 864 a 879 ha tomado la intervención correspondiente.

Que el Departamento de Farmacología a fojas 473 a 474 dictamina que los ensayos preclínicos aportados se consideran adecuados para el producto VACCIMEL (CSF-470).

Que teniendo en cuenta los informes incluidos en el expediente, la DERM emitió su informe favorable a fs 916 a 926 en el que hace saber que luego del análisis de los antecedentes de presentados por el Laboratorio Pablo Cassará SRL…se puede concluir que presenta un balance beneficio-riesgo favorable, por lo que se sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal VACCIMEL “Bajo Condiciones Especiales”.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto Nº 1490/92, las prescripciones de la Ley Nº 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales del IFA Mezcla de líneas celulares irradiadas: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición ANMAT Nº 4622/12, al producto VACCIMEL.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia efectividad y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) cuyo informe es aceptable y obra en fojas 224 a 284, que fue aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de medicamentos.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos que procedió a su evaluación y se considera aprobado según consta en fojas 202 a 222.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la aprobación de VACCIMEL se realiza de acuerdo a la disposición 4622/2012 dado que: el melanoma cutáneo extirpado con alto riesgo de recaída (estadios IIB, IIC y IIIA) es considerado una enfermedad seria; su progresión conlleva a la muerte; la autorización del tratamiento con VACCIMEL cubre necesidades médicas insatisfechas.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorizase "**BAJO CONDICIONES ESPECIALES**" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial VACCIMEL / Mezcla de líneas celulares irradiadas: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4, la que será elaborada en la República Argentina.

ARTICULO 2º - Acéptanse los textos de los Proyectos de rótulos según constan en los documentos IF-2021-51762690-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-51762424-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-51762261-APN-DERM#ANMAT, IF-2021-51762094-APN-DERM#ANMAT, proyecto de prospecto obrante en el documento N° IF-2021-51761851-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento Nº IF-2021-51761298-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndase, el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) con los Datos Identificatorios Característicos de la Especialidad Medicinal autorizados en la presente disposición.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospecto autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultado del plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad) a esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá

proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma PABLO CASSARÁ S.A., deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente. Los resultados deberán presentarse ante la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 9º - Incorpórase el producto VACCIMEL de la firma LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L, al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 10º – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 11º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Legajo N°: 6867.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VACCIMEL

Nombre/s genérico/s: Mezcla de líneas celulares irradiadas: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4.

Concentración/es: Cada criotubo de 1,5 ml contiene 17 x106 células como mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL- XY3, MEL-XX4 irradiadas letalmente a 70Gy; DMEM 0,75 ml; Albúmina sérica humana al 20% 0,6 ml; Dimetilsulfóxido 0,15 ml.

Forma/s farmacéutica/s: Suspensión inyectable de preparación extemporánea para inyección intradérmica.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Cada criotubo de 1,5 ml contiene 17 x106 células como mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL-XY3, MEL-XX4 irradiadas letalmente a 70Gy; DMEM 0,75 ml; Albúmina sérica humana al 20% 0,6 ml; Dimetilsulfóxido 0,15 ml.

Excipientes: Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) 0,3 ml.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Biológico – Biotecnológico.

Envase/s Primario/s:

Presentación: Caja 1: Criotubo conteniendo la dosis de vacuna congelada (en albúmina sérica humana y DMSO) conservada con bloque de hielo seco en caja de telgopor grueso. Caja 2: Un tubo cónico de 50 ml (para lavado de dosis descongelada con 30 ml de DMEM); 3 tubos de 1,5 - 2 ml de fondo cónico con tapa a rosca rotulados: vacuna VACCIMEL ®, DTH (para resuspensión de dosis de vacuna y DTH post-lavado con DMEM) y BCG (para realizar la dilución de la BCG) contenidos en caja de telgopor.

Contenido por unidad de venta: Caja 1: Criotubo conteniendo la dosis de vacuna congelada (en albúmina sérica humana y DMSO) conservada con bloque de hielo seco en caja de telgopor grueso. Caja 2: Un tubo cónico de 50 ml (para lavado de dosis descongelada con 30 ml de DMEM); 3 tubos de 1,5 - 2 ml de fondo cónico con tapa a rosca rotulados: vacuna VACCIMEL ®, DTH (para resuspensión de dosis de vacuna y DTH post-lavado con DMEM) y BCG (para realizar la dilución de la BCG) contenidos en caja de telgopor.

Período de vida Útil: 5 años en nitrógeno líquido.

Forma de conservación: Congelada en nitrógeno líquido (-198°C). Una vez distribuidas las dosis al centro de salud en hielo seco pueden conservarse congeladas hasta 3 días, siempre y cuando permanezcan congeladas hasta la preparación del inyectable. Una vez preparada la suspensión inyectable debe ser aplicada dentro de las tres horas de preparada.

Vías de administración: Intradérmica.

Clasificación ATC: L03AX

Indicación/es autorizada/s: Vacuna para el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo extirpado con alto riesgo de recaída (estadios IIB, IIC y IIIA).

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) Plantas Elaboradoras:

- FUNDACION CANCER FUCA. Cramer 1180 CABA – Elaboración y control de la suspensión de células irradiadas (paso 1 a 7 y paso 9- ref. diagrama de flujo de Anexo I) y control de intermedios y de suspensión de células irradiadas (recuento de integridad celular, ausencia de capacidad replicativa y control de micoplasma).

- RADIATION ONCOLOGY SA- Irradiación gamma 70Gy de la mezcla de líneas celulares de melanoma humano (paso 8 descripto en diagrama de fluno Anexo I).

- LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L Saladillo 2452 CABA Centrifugación y resuspensión del pool de células en medio de congelación (paso 10 descripto en el diagrama de flujo de Anexo I)

- LABORATORIO PABLO CASSARA SRL Caruhe 106 CABA Control de calidad del IFA.

Fabricante del producto terminado:

- LABORATORIO PABLO CASSARA SRL Caruhe 106 y Saladillo 2452 CABA. Fraccionamiento

congelación y envasado.

- FUNDACION CANCER FUCA. Cramer 1180 CABA- Participación en control de calidad de producto terminado descongelado (dosis de vacuna vaccimel: recuento e integridad celular, expresión de antígenos GD2, GD3, LA.A0201, MelanA/MART-1, HMB45/gp100.

CONDICION DE EXPENDIO: AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES – Uso institucional y Profesional Exclusivo.

Expediente N° 1-0047-0000-011746-15-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.07.01 17:01:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.01 17:01:06 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

VACCIMEL

MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4

VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO

INYECTABLE

AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES

USO INSTITUCIONAL EXCLUSIVO – USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada dosis contiene *:	
Células totales irradiadas (Mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL- XY3, MEL-XX4)	17 x10^6 células
Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)	0,3 ml

** Cada criotubo de 1,5 ml contiene 17 x10^6 células como mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL- XY3, MEL-XX4 irradiadas letalmente a 70Gy; DMEM 0,75 ml; Albúmina sérica humana al 20% 0,6 ml; Dimetilsulfóxido 0,15 ml.*

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Inmunoestimulante

Código ATC : L03AX

INDICACIONES:

Vacuna para el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo extirpado con alto riesgo de recaída (estadíos IIB, IIC y IIIA)

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

VACCIMEL /, es una MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 suspensión conteniendo cuatro líneas celulares de melanoma irradiadas letalmente (irradiación gamma, 70Gy), que constituye una estructura inactiva multiantigénica para melanoma (EIMM).

Se administra asociada a Bacillus Calmette-Guérin (BCG) y Molgramostim (GM-CSF) como adyuvantes.

VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4/ VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO es una inmunización activa terapéutica, que se administra a individuos enfermos de melanoma con el objeto de desarrollar protección contra la diseminación de la enfermedad. El tratamiento con CSF-470 busca evitar o retardar la recaída en pacientes libres de enfermedad evidente pero que presentan altas posibilidades de tener enfermedad micrometastásica, induciendo una respuesta inmune protectora específica para antígenos de melanoma cutáneo

Como es una vacuna inactivada debe inocularse en repetidas dosis para inducir la protección en intervalos de días o semanas ya que la EIMM no se replica como ocurre con las vacunas atenuadas.

La formulación particulada de MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 potenciaría el efecto inmunogénico por ser multiantigénica permitiendo la activación de una respuesta inmune principalmente celular (linfocitos T) específica. Inyectada en la dermis es fagocitada, procesada y presentada a los linfocitos T por medio de células dendríticas/macrófagos del paciente para iniciar la respuesta inmune protectora.

IF-2021-51761851-APN-DERM#ANMAT

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

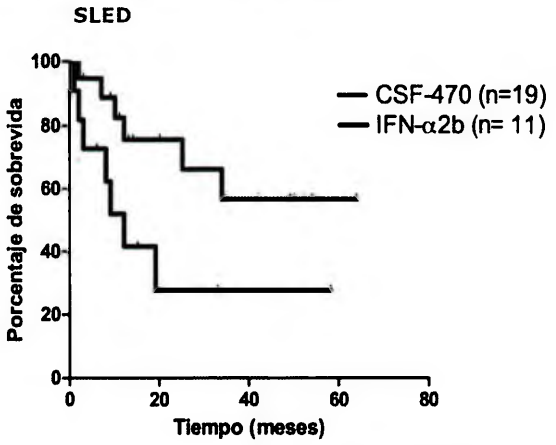
Página 1 de 6

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 906
A.N.M.A.T.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 coadyuvada con BCG y Molgramostim (rhGM-CSF) ha sido evaluada en un estudio clínico de fase II abierto, aleatorizado, comparativo entre grupos paralelos, en el que se comparó el tratamiento considerado estándar al momento del estudio, Interferón alfa 2b (IFN-a), con la vacuna, MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 en pacientes con melanoma cutáneo estadíos IIB, IIC y III post-quirúrgico (n=31), con una duración del tratamiento de 2 años. En tal estudio, con un seguimiento máximo de 64 meses, se observó que la sobrevida libre de enfermedad a distancia (SLED) fue significativamente superior en los pacientes que recibieron vacuna MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 comparada con la de los pacientes que recibieron IFN-a (p=0,031; Gehan-Breslow-Wilcoxon Test). A los 25 meses, la proporción de sobrevida para el grupo de vacuna fue de 66,1% comparada con el 27,7% para el grupo IFN-a (Figura 1).

Figura 1: Sobrevida libre de enfermedad a distancia (SLED)



*p=0.031 (Test de Wilcoxon)

Entre ambos grupos, la proporción de pacientes libres de enfermedad a distancia (SLED a 0-24 meses) fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron vacuna (15/19 pacientes) que entre los que recibieron IFN-a (4/11 pacientes) (p = 0,020; chi cuadrado) (Tabla 1).

Tabla 1: Comparación de SLED entre ambos grupos de tratamiento

	Progresión 0-24 meses	Libres de enfermedad 0-24 meses
Vacuna CSF-470	4 (21,1%)	15 (78,9%)
IFN-alfa 2b	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Valor de p	0,0197	

La reducción absoluta de riesgo (RAR) fue de 42,58%, con un número necesario a tratar (NNT) de 2 pacientes (Tabla 2).

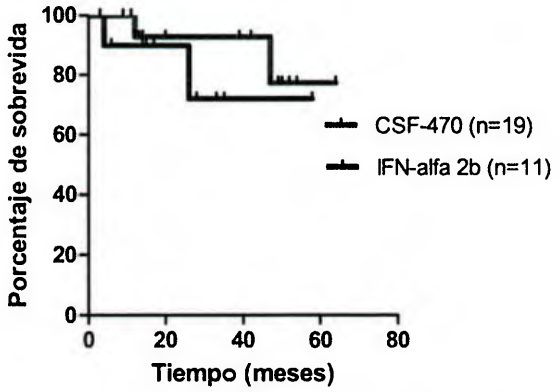
Tabla 2: Medidas de riesgo para comparación de la SLED entre ambos grupos de tratamiento

	Valor	IC 95%
Reducción absoluta de riesgo (RAR)	42,58%	8,76% a 76,41%
Riesgo relativo (RR)	0,33	0,12 a 0,88
Reducción relativa del riesgo (RRR)	66,92%	13,76% a 120,07%
Número necesario a tratar (NNT)	2	1 a 11

IF-2021-51761851-APN-DERM#ANMAT
LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
Página 2 de 6

En cuanto a la Sobrevida Total (OS), aún no se ha alcanzado la sobrevida media para ambos grupos. Las diferencias en sobrevida total entre ambos grupos de tratamiento no fueron significativas (p = 0,377, Gehan-Breslow-Wilcoxon Test). Ver figura 2.

Figura 2: Sobrevida total (OS)



P=0.377 (Test de Wilcoxon)

En el mismo estudio el impacto del tratamiento sobre la Calidad de Vida del paciente (QOL) fue evaluado utilizando la encuesta EORTC QLQ-C30" (European Organization for Research and Treatment of Cancer.-Quality of Life Questionnaire), observándose una mejor calidad de vida entre los que recibieron vacuna respecto a los que reciben IFN-a, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a favor de la vacuna.

Como evidencia de la respuesta inmune inducida en los pacientes vacunados en este estudio de fase II, la mayor reacción de la prueba cutánea (DTH) se asoció a un mejor control de la enfermedad (DTH significativamente superior en los pacientes sin progresión de la enfermedad). Se observó también un incremento significativo de los linfocitos *natural killer* a los 6 meses de iniciado el tratamiento; asimismo los pacientes vacunados desarrollaron anticuerpos anti-células de melanoma, evidenciado a los 6 meses del inicio del tratamiento.

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 se aplica por vía intradérmica en conjunto con otros productos coadyuvantes BCG y Molgramostim.

Esquema recomendado

El tratamiento con VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 consiste en una dosis cada 3 semanas hasta completar 4 dosis, luego se aplicará 1 dosis cada 2 meses hasta completar 1 año. Los pacientes que no presenten ~~sin~~ evidencia de enfermedad luego del tratamiento inicial deben continuar con una vacuna cada 3 meses durante un año más.

Es necesario realizar la prueba cutánea (DTH) ~~junto~~ con la administración de la primera dosis de vacuna y ~~siempre~~ junto a cada una de las sucesivas aplicaciones. (ver Preparación del Inyectable y Prueba cutánea a continuación)

Vía y sitio de administración

Intradérmica en cara externa de brazo, o muslo cerca de la arcada inguinal, donde no se haya efectuado vaciamiento ganglionar.

Preparación del Inyectable

La dosis de vacuna VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 congelada se distribuye en hielo seco.

La preparación del producto inyectable se debe realizar en el Área Aséptica de Preparación de Inyectables de la Farmacia del Centro de Salud, siguiendo los siguientes pasos:

1. Bajo flujo laminar, agregar 30 ml de DMEM en el tubo cónico de 50 ml provisto en el envase.
2. Descongelar la dosis de VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 en baño a 37^{0}C por 1-2 min, hasta que se desprenda el contenido de las paredes del criotubo y permanezca aún algo de hielo.
3. Bajo flujo laminar, volcar el contenido de la dosis de VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 en el tubo cónico conteniendo 30 ml de DMEM.

IF-2021-51761851-APN-DERM#ANMAT
LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
Página 3 de 6

Dirección de Evaluación de Productos Biológicos
FOLIO 908
A.N.M.A.T.

4. Centrifugar a 1200 rpm por 7-10 min y, en el área estéril, descartar el sobrenadante.
5. Resuspender suavemente el sedimento en 0,3 ml de DMEM y transferirlo al tubo rotulado VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4, provisto en el envase.
6. Agregar 70 µl de DMEM al tubo rotulado DTH provisto en el envase y transferir 30 µl desde el tubo rotulado CSF-470 a este tubo (volumen final ***Tubo DTH***: 100 µl).
7. Agregar 30 µl de DMEM al tubo rotulado VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 (volumen final 0,3 ml).
8. Enroscar bien los tubos

Para preparar la dilución de BCG (no provista en el envase) seguir los siguientes pasos:

1. Agregar 990 µl de DMEM al tubo rotulado BCG provisto en el envase
2. Agitar el frasco de BCG y tomar 10 µl de la suspensión y agregarlos al tubo rotulado BCG.
3. Homogeneizar.
4. Enroscar bien el tubo.

Concentración (microorganismos viables/ml) del frasco Stock de BCG 120 mg/ml: $1,2 \times 10^{9}$.
Cantidad en 10 µl: 1.2×10^{7} microorganismos viables

Enviar la gradilla conteniendo los tres tubos rotulados, VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4, DTH y BCG, con un refrigerante al profesional que administrará la vacuna.

Aplicación

La vacuna debe entregarse refrigerada y debe ser aplicada dentro de las 3 horas de descongelada junto con la BCG y Molgramostim. Para cada aplicación se debe utilizar el tubo conteniendo la dosis de vacuna (rotulado VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 inyectable), el tubo conteniendo la dilución de BCG (rotulado BCG inyectable) y el tubo conteniendo la prueba cutánea (rotulado DTH). Además se debe contar con una ampolla de Molgramostim de 150 µg el día de la vacunación y otras tres para los tres días subsiguientes.

Reconstituir un frasco-ampolla de Molgramostim (150 µg) agregando 0,3 ml de agua para preparaciones inyectables al frasco ampolla del producto. Agitar suavemente hasta lograr su completa disolución.

Agregar 0,1 ml del tubo rotulado BCG y 0,2 ml del frasco de Molgramostim reconstituido al tubo rotulado VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 inyectable. Mezclar suavemente.

Para realizar la aplicación, desinfectar el área a inyectar con alcohol; utilizar jeringa con aguja incorporada de 27G x1/2" (jeringa de insulina para adultos). Los tres días subsiguientes, se aplicará 0,2 ml de Molgramostim/día (reconstituido como se detalló anteriormente) por vía i.d., en la zona de mayor edema del sitio de vacunación. El edema aparece en general el día siguiente de la vacunación.

Siempre inyectar en el brazo donde no se haya efectuado vaciamiento ganglionar, o en la cara anterior del muslo donde no se haya efectuado vaciamiento ganglionar, cerca de la arcada inguinal.

Prueba cutánea (DTH = respuesta de hipersensibilidad retardada)

Una forma de evaluar la respuesta inmune celular estimulada en el paciente tras la vacunación es mediante la realización de la prueba cutánea (DTH= respuesta de hipersensibilidad retardada) que consiste en la inyección de 1/10 de la vacuna en el antebrazo, sin el agregado de adyuvantes. Dado que la evidencia de los ensayos clínicos sugiere una correlación entre la intensidad de la prueba cutánea y la respuesta clínica al tratamiento se recomienda realizar dicha prueba con la primera dosis de vacuna y luego, junto con cada una de las aplicaciones durante el tratamiento con VACCIMEL.

Para realizar la prueba cutánea, desinfectar el área a inyectar con alcohol e inyectar con jeringa con aguja incorporada de 27G x1/2" (jeringa de insulina para adultos) el contenido del tubo rotulado DTH (0,1 ml) en el antebrazo por via i.d. La reacción se debe observar a los 60 minutos de realizada la inyección, y luego a las 24, 48 y 72 horas (4 lecturas).

La intensidad de la prueba cutánea DTH se debe considerar de acuerdo a la escala siguiente:

- (0): eritema macular < 0,5 cm;
- (1): eritema macular de 0,5 a 1,0 cm
- (2): eritema macular de 1,1 a 2,0 cm;
- (3): eritema macular > 2,0 cm;
- (4): eritema papular > 2 cm.

IF-2021-51761851-APN-DERM#ANMAT
LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
Página 4 de 6

El resultado de las lecturas debe registrarse ya que constituye un indicador de la respuesta inmune celular estimulada por la vacunación en el paciente; una mayor intensidad de la prueba cutánea DTH corresponde a una mayor respuesta a la vacuna.

REACCIONES ADVERSAS

De acuerdo a lo observado en los ensayos clínicos realizados la gran mayoría de las reacciones adversas se hallan circunscriptas localmente al sitio de aplicación de la vacuna. En el 100% de los pacientes se observó una importante reacción local inflamatoria en el sitio de la vacuna; el 70% refirió dolor en el sitio de la vacunación aunque de intensidad leve a moderada y sin requerir tratamiento específico, y el 40% refirió prurito (picazón) en el sitio de vacunación que tampoco requirió tratamiento específico y desapareció espontáneamente.

Gran parte de la reacción local es secundaria a la aplicación conjunta de BCG que actúa como estimulante inflamatorio inespecífico. Por lo tanto ante la aparición de una reacción inflamatoria local exacerbada (ulceración) se deberá disminuir la dosis de BCG al 25% en la aplicación siguiente. Si el paciente continúa desarrollando toxicidad importante, la dosis de BCG debe ser reducida al 5%. De continuar la toxicidad marcada no se debe administrar BCG en las subsiguientes vacunaciones.

Además de las reacciones adversas locales se reportaron otras reacciones inespecíficas que pueden estar asociadas a la vacuna o a los adyuvantes que deben administrarse en forma conjunta. Las reacciones presentadas en orden decreciente de frecuencia fueron: cefalea leve, dolor muscular, dolor abdominal, trastornos gastrointestinales (diarrea, gastritis, náuseas, vómitos), astenia, dolor lumbar, fiebre, fatiga, hipotensión y dolor articular. Como reacciones muy poco frecuentes se reportaron: dolor precordial, calambres, escalofríos, anorexia y hematospermia. Todas las reacciones sistémicas reportadas fueron leves y sólo un caso de gastritis requirió tratamiento sintomático.

Reacciones de Hipersensibilidad

En un estudio clínico de fase II, 3/20 pacientes presentaron reacciones alérgicas. En estos pacientes se redujo la dosis de Molgramostim administrada debiéndose en uno de ellos suspenderse su administración. La administración de antihistamínicos en estos pacientes antes de cada vacunación redujo las reacciones alérgicas, las que principalmente se manifestaron como erupción cutánea, urticaria y disnea.

CONTRAINDICACIONES:

No debe aplicarse la vacuna VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 en mujeres embarazadas o en período de lactancia ya que no existe información suficiente sobre el uso de esta vacuna en estas pacientes.

VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 no debe ser administrada en pacientes que requieran tratamiento a largo plazo habitual con corticoides.

VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 no debe aplicarse a pacientes con antecedentes de intolerancia a alguno de sus componentes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Generales

La vacuna VACCIMEL /* MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 *no debe ser administrada antes de remover el criopreservante (dimetilsulfóxido). Para ello la suspensión inyectable debe ser preparada de acuerdo a las instrucciones descriptas en Preparación del Inyectable.

Como en el caso de cualquier otra vacuna percutánea, deberá disponerse de epinefrina para uso inmediato en el caso de producirse una reacción anafilactoidea.

Cualquier infección seria activa, es razón suficiente para demorar el uso de la vacuna.

Se deberá ser cauteloso, tomando los recaudos necesarios, toda vez que se administre la vacuna a individuos con compromiso cardiopulmonar severo y otros en quienes una reacción febril o sistémica pudiera significar algún riesgo.

Reacciones alérgicas

El tratamiento con Molgramostim puede modificarse en caso de reacciones alérgicas. Si la reacción es moderada debe modificarse la administración de Molgramostim de acuerdo a lo citado en la sección *Reacciones Adversas*.

Una toma de difenhidramina de 50 mg previo a la vacunación puede disminuir los efectos adversos; en tal caso debe instruirse al paciente que no debe conducir vehículos ni efectuar tareas riesgosas. Si la reacción alérgica es severa el tratamiento debe ser discontinuado.

Embarazo

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

La vacuna no debe administrarse a mujeres embarazadas y en caso de embarazo discontinuar el tratamiento.

Uso Pediátrico

La vacuna no ha sido evaluada en población pediátrica. Se desconocen los efectos por su uso.

Interacciones

No se ha estudiado el uso de VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 en combinación con otros tratamientos y por lo tanto se debe tener precaución durante el uso concomitante con otros tratamientos.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han reportado casos de sobredosis no tratada. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano ó comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 654-6648 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648 / 4 658-7777

PRESENTACIÓN

Caja 1: Criotubo conteniendo la dosis de vacuna congelada (en albúmina sérica humana y DMSO) conservada con bloque de hielo seco en caja de telgopor grueso.

Caja 2: Un tubo cónico de 50 ml (para lavado de dosis descongelada con 30 ml de DMEM); 3 tubos de 1,5 - 2 ml de fondo cónico con tapa a rosca rotulados: vacuna VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4, DTH (para resuspensión de dosis de vacuna y DTH post-lavado con DMEM) y BCG (para realizar la dilución de la BCG) contenidos en caja de telgopor.

El desarrollo y los estudios clínicos se realizaron utilizando BCG del Instituto Malbrán, preparando la dilución a utilizar según se indica en la sección Preparación del inyectable.
Concentración (microorganismos viables/ml) del frasco Stock de BCG 120 mg/ml: $1,2 \times 10^{9}$.
Cantidad a administrar: 1.2×10^{6} microorganismos viables.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

La vacuna VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4 se almacena congelada en nitrógeno líquido (-195,8^{0}C). Una vez distribuidas las dosis al centro de salud en hielo seco pueden conservarse congeladas hasta 3 días, siempre y cuando permanezcan congeladas hasta la preparación del inyectable. Una vez preparada la suspensión inyectable debe ser aplicada dentro de las tres horas de preparada.

Mantener alejado del alcance de los niños

Este medicamento se encuentra bajo un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES)

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado en CIO-FUCA

Conesa 1003 CABA

Control de Calidad: Laboratorio Pablo Cassara SRL

Carhue 1096/Saladillo 2452 CABA

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
1408 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO
FEDERICO ERNESTO MONTES DE OCA
FARMACÉUTICO

Fecha de actualización del Prospecto: 26/05/2021

IF-2021-51761851-APN-DERM#ANMAT

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51761851-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: Prospecto prod. VACCIMEL 11746-15-8

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:57:06 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:57:07 -03:00

Dirección de Evaluación de Productos Medicamentos
FOLIO 911
A.N.M.A.T.

Prospecto: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VACCIMEL
MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4.

VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO

INYECTABLE

USO INSTITUCIONAL EXCLUSIVO – USO PROFESIONAL EXCLUSIVO
AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- ✓ Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- ✓ Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- ✓ Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas

Contenido del prospecto:

1. Qué es VACCIMEL, Vacuna para Melanoma Cutáneo Inyectable y para qué se utiliza.
2. Antes de usar este medicamento
3. Uso apropiado de VACCIMEL, Vacuna para Melanoma Cutáneo Inyectable
4. Efectos indeseables
5. Precauciones a tomar durante el tiempo que se utiliza el medicamento
6. Presentaciones
7. Modo de conservación y almacenamiento

1. Qué es VACCIMEL, Vacuna para Melanoma Cutáneo Inyectable y para que se utiliza

VACCIMEL es una vacuna que está indicada en pacientes con diagnóstico de melanoma para protegerlos contra la diseminación de la enfermedad, destinada a evitar o retardar la recaída en pacientes que ya no tienen enfermedad evidente pero que presentan altas posibilidades de presentar una recaida (estadios IIB,IIC,IIIA)

La vacuna VACCIMEL está compuesta por 4 tipos de células de melanoma que fueron inactivadas por un tratamiento especial (radiación gamma), es decir células que ya no están vivas y que por ende no pueden causar enfermedad. La aplicación de esta combinación de células genera una respuesta inmune protectora específica para antígenos de melanoma cutáneo.

Esta preparación se presenta en un frasco ampolla y debe ser administrada junto con

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

Otros dos productos adyuvantes BCG y Molgramostim

Como es una vacuna inactivada debe inocularse en repetidas dosis para inducir una protección adecuada, las que se administran en intervalos de días o semanas.

Esta vacuna, por las características de su aplicación, debe ser administrada por exclusivamente por profesionales de la salud y en instituciones sanitarias.

2. ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO

No debe someterse al tratamiento con este medicamento si:

- Presenta intolerancia a alguno de los componentes
- Está en tratamiento con corticoides a largo plazo
- Tiene una infección seria activa

Está embarazada o en período de lactancia.

Comunique esto a su médico.

Antes de ser sometido al tratamiento con esta vacuna, indique a su médico si:

- Es alérgico a Molgramostim
- Tiene un compromiso cardiopulmonar severo

Uso de otros medicamentos
No se ha estudiado el uso de **VACCIMEL / / VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO** en combinación con otros medicamentos y por lo tanto se deben tomar precauciones durante el uso concomitante con otros tratamientos.
Informe a su médico acerca de los tratamientos con otros medicamentos que esté recibiendo.

Embarazo y Lactancia

- No debe aplicarse este medicamento si usted está embarazada o en período de lactancia, pues no hay información suficiente para saber si esta vacuna puede producir algún efecto contraproducente en el embarazo, el feto y/o el recién nacido.
- En caso de embarazo debe discontinuarse el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
En el caso de aparición de reacciones alérgicas a Molgramostim leves a moderadas, el médico puede recetarle la toma de difenhidramina de 50 mg previo a la vacunación para disminuirlas. En tal caso, no debe conducir vehículos ni efectuar tareas riesgosas.

3. Uso apropiado de VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4. / VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO

Este medicamento no se vende en farmacias, sólo puede ser administrado por profesionales de la salud en instituciones sanitarias.

Modo de administración:

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

En cada aplicación una dosis de vacuna se disuelve apropiadamente y se le agrega BCG y Molgramostim. Una vez realizada esta preparación, se inyecta en una sola inyección intradérmica, luego de haber desinfectado el área a inyectar con alcohol. Tanto la preparación como la aplicación, deben ser realizadas por profesionales de la salud adecuadamente entrenados para ello.

Durante los tres días subsiguientes a la aplicación de la vacuna, se debe administrar una dosis de Molgramostim por vía intradérmica en la zona de mayor edema del sitio de vacunación. El edema aparece generalmente el día siguiente a la vacunación.

La aplicación de la vacuna debe realizarse en el brazo o en la cara anterior del muslo. Si se le hubiere realizado un vaciamiento ganglionar, la aplicación de la vacuna deberá realizarse en el brazo o muslo contralateral al mismo.

Cada ciclo de vacunación (1 día de vacuna + 3 días de molgramostim) debe realizarse cada tres semanas hasta completar 4 dosis, luego una vez cada dos meses hasta completar un año. Los pacientes sin evidencia de enfermedad, podrán continuar con aplicaciones cada 3 meses hasta cumplir los 2 años de tratamiento.
Luego de los dos primeros años de vacunación, se recomienda continuar con una vacunación cada 6 meses hasta cumplir 5 años, de acuerdo al mejor criterio médico..

Es importante destacar que, en cada aplicación de esta vacuna, es recomendable que el profesional realice un prueba cutánea DTH (respuesta de hipersensibilidad retardada). Es una forma de evaluar la respuesta inmune celular estimulada por la vacuna. Consiste en la inyección de 1/10 de la vacuna en el antebrazo, sin el agregado de adyuvantes, y cuanto más importante es la respuesta a esta prueba, mayor es la posibilidad de respuesta al tratamiento.

4. <u>EFECTOS INDESEABLES</u>

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos:

- En todos los pacientes se observa una reacción local inflamatoria en el sitio de la vacuna
- Muchos pacientes refieren dolor y, a veces, picazón, en el sitio de vacunación, aunque generalmente de leve a moderado sin requerir tratamiento específico

(Nota: estas reacciones locales suelen estar vinculadas a la administración de BCG, la cual puede ser reducida en dosis o eliminada, en caso de reacciones más severas)

Otros posibles efectos adversos en orden decreciente de frecuencia:

- ✓ Cefalea leve.
- ✓ Dolor muscular
- ✓ Dolor abdominal
- ✓ Trastornos gastrointestinales (diarrea, gastritis, náuseas, vómitos)
- ✓ Astenia
- ✓ Dolor lumbar
- ✓ Fiebre
- ✓ Fatiga
- ✓ Hipotensión

LAB. PABLO GASSARA S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 914
A.N.M.A.T.

- ✓ Dolor articular

Muy poco frecuentes

- ✓ Dolor precordial
- ✓ Calambres
- ✓ Escalofríos
- ✓ Anorexia
- ✓ Hematospermia

(Nota: todas las reacciones fuera del sitio de vacunación observadas en el estudio clínico fueron leves y sólo en un caso se requirió tratamiento específico de gastritis)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte con su médico.

5. PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

No se han reportado casos de sobredosis no tratada. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas (011) 4 654-6648 / 4658-7777

6. PRESENTACIONES:

Caja 1: Criotubo conteniendo la dosis de vacuna congelada conservada con bloque de hielo seco en caja de telgopor grueso. Cada criotubo de 1,5 ml contiene 17 x10^6 células como mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL-XY3, MEL-XX4 irradiadas letalmente a 70Gy; DMEM 0,75 ml; Albúmina sérica humana al 20% 0,6 ml; Dimetilsulfóxido 0,15 ml.

Caja 2: Un tubo cónico de 50 ml (para lavado de dosis descongelada con 30 ml de DMEM); 3 tubos de 1,5 - 2 ml de fondo cónico con tapa a rosca rotulados: vacuna VACCIMEL /, DTH / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4.
(para resuspensión de dosis de vacuna y DTH post-lavado con DMEM) y BCG (para realizar la dilución de la BCG).

El desarrollo y los estudios clínicos se realizaron utilizando BCG del Instituto Malbrán, preparando la dilución a utilizar según se indica en la sección Preparación del inyectable.
Concentración del frasco de BCG: 120 mg/ml
Cantidad a administrar: 0, 12 mg

7. MODO DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

La vacuna VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4.
se almacena congelada en nitrógeno líquido (-195,8^{0}C). Una vez distribuidas las dosis al centro de salud en hielo seco pueden conservarse congeladas hasta 3 días, siempre y cuando permanezcan congeladas hasta la preparación del inyectable. Una vez

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 915 A.N.M.A.T.

preparada la suspensión inyectable debe ser aplicada dentro de las tres horas de preparada.

Mantener alejado del alcance de los niños

Este medicamento se encuentra bajo un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES)

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Elaborado en CIO-FUCA

Conesa 1003 CABA

Control de Calidad :Laboratorio Pablo Cassara SRL

Carhue 1096/Saladillo 2452 CABA

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.	DIRECTOR TÉCNICO
Carhué 1096 C1408GBV- Buenos Aires	FEDERICO MONTES DE OCA FARMACÉUTICO

Fecha de actualización del Prospecto: 26/05/2021

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51761298-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: Informacion para paciente prod. VACCIMEL 11746-15-8.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:56:12 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:56:13 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

VACCIMEL

MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4

VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO

INYECTABLE

AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES

USO INSTITUCIONAL EXCLUSIVO – USO PROFESIONAL EXCLUSIVO

INDUSTRIA ARGENTINA

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada dosis contiene *:	
Células totales irradiadas (Mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL- XY3, MEL-XX4)	17 x10^6 células
Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)	0,3 ml

** Cada criotubo de 1,5 ml contiene 17 x10^6 células como mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL- XY3, MEL-XX4 irradiadas letalmente a 70Gy; DMEM 0,75 ml; Albúmina sérica humana al 20% 0,6 ml; Dimetilsulfóxido 0,15 ml.*

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Ver prospecto adjunto.

LOTE N°/ FECHA DE VENCIMIENTO:

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

La vacuna VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4se almacena congelada en nitrógeno líquido (-195,8^{0}C). Una vez distribuidas las dosis al centro de salud en hielo seco pueden conservarse congeladas hasta 3 días, siempre y cuando permanezcan congeladas hasta la preparación del inyectable. Una vez preparada la suspensión inyectable debe ser aplicada dentro de las tres horas de preparada.

Mantener alejado del alcance de los niños

Este medicamento se encuentra bajo un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES)

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Elaborado en CIO-FUCA

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

Conesa 1003 CABA

Control de Calidad :Laboratorio Pablo Cassara SRL

Carhue 1096/Saladillo 2452 CABA

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 901
A.N.M.A.T.

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
1408 - Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACÉUTICO

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51762690-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: Rotulo secundario prod VACCIMEL 11746-15-8.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:58:34 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:58:35 -03:00

FOLIO 903

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4

Laboratorio Pablo Cassará SRL

LOTE N°

Fecha de vencimiento

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51762424-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: Rotulo primario prod. VACCIMEL 11746-15-8.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:58:05 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:58:06 -03:00

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 902
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO DE LOS TUBOS CÓNICOS

1 – LAVADO

2- VACCIMEL / MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4

3- DTH

4- BCG

Laboratorio Pablo Cassará SRL

.ote N° :

Fecha de vencimiento:

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51762261-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: Rótulos primarios cónicos prod. VACCIMEL 11476-15-8.pdf

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:57:49 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:57:50 -03:00

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 904
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO DE LAS CAJAS DE TELGOPOR

CAJA 1: Para preparar VACCIMEL / VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO

Contenido: 1 criotubo de MEZCLA DE LINEAS CELULARES IRRADIADAS: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4

CAJA 2: Para preparar VACCIMEL / VACUNA PARA MELANOMA CUTÁNEO

Contenido: 4 tubos cónicos.

Laboratorio Pablo Cassará SRL

Carhue 1096 CP 1408 Ciudad Autonoma de Buenos Aires

Vencimiento

Lote

LAB. PABLO CASSARÁ S.R.L.
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-51762094-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Junio de 2021

Referencia: Rotulo de la caja de telgopor prod. VACCIMEL 11746-15-8.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:57:30 -03:00

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.09 14:57:31 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Certificado - Redacción libre

Número: CE-2021-59827156-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 5 de Julio de 2021

Referencia: CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REM N° 59474 - EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-011746-15-8

CERTIFICADO DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) N° 59.474

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), **BAJO CONDICIONES ESPECIALES,** de un nuevo producto con los siguientes Datos Identificatorios Característicos:

1.- DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social:LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.

Legajo N°: 6867.

2.- DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: VACCIMEL

Nombre/s genérico/s: Mezcla de líneas celulares irradiadas: MEL-XY1; MEL-XY2; MEL-XY3 y MEL-XX4.

Concentración/es: Cada criotubo de 1,5 ml contiene 17 x106 células como mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL- XY3, MEL-XX4 irradiadas letalmente a 70Gy; DMEM 0,75 ml; Albúmina sérica humana al 20% 0,6 ml; Dimetilsulfóxido 0,15 ml.

Forma/s farmacéutica/s: Suspensión inyectable de preparación extemporánea para inyección intradérmica.

Fórmula cuantitativa y cualitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

Cada criotubo de 1,5 ml contiene 17 x106 células como mezcla de líneas celulares MEL-XY1, MEL-XY2, MEL-XY3, MEL-XX4 irradiadas letalmente a 70Gy; DMEM 0,75 ml; Albúmina sérica humana al 20% 0,6 ml;

Dimetilsulfóxido 0,15 ml.

Excipientes: Medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM)0,3 ml.

Origen y fuente del Ingrediente Farmacéutico Activo: Biológico – Biotecnológico.

Presentación: Caja 1: Criotubo conteniendo la dosis de vacuna congelada (en albúmina sérica humana y DMSO) conservada con bloque de hielo seco en caja de telgopor grueso. Caja 2: Un tubo cónico de 50 ml (para lavado de dosis descongelada con 30 ml de DMEM); 3 tubos de 1,5 - 2 ml de fondo cónico con tapa a rosca rotulados: vacuna VACCIMEL ®, DTH (para resuspensión de dosis de vacuna y DTH post-lavado con DMEM) y BCG (para realizar la dilución de la BCG) contenidos en caja de telgopor.

Contenido por unidad de venta: Caja 1: Criotubo conteniendo la dosis de vacuna congelada (en albúmina sérica humana y DMSO) conservada con bloque de hielo seco en caja de telgopor grueso. Caja 2: Un tubo cónico de 50 ml (para lavado de dosis descongelada con 30 ml de DMEM); 3 tubos de 1,5 - 2 ml de fondo cónico con tapa a rosca rotulados: vacuna VACCIMEL ®, DTH (para resuspensión de dosis de vacuna y DTH post-lavado con DMEM) y BCG (para realizar la dilución de la BCG) contenidos en caja de telgopor.

Período de vida Útil: 5 años en nitrógeno líquido.

Forma de conservación: Congelada en nitrógeno líquido (-198°C). Una vez distribuidas las dosis al centro de salud en hielo seco pueden conservarse congeladas hasta 3 días, siempre y cuando permanezcan congeladas hasta la preparación del inyectable. Una vez preparada la suspensión inyectable debe ser aplicada dentro de las tres horas de preparada.

Vías de administración: Intradérmica.

Clasificación ATC:L03AX

Condición de Expendio: Uso Institucional y Profesional Exclusivo.

Indicación/es autorizada/s: Vacuna para el tratamiento de pacientes con melanoma cutáneo extirpado con alto riesgo de recaída (estadios IIB, IIC y IIIA).

3.- DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO.-

a) **Plantas Elaboradoras:**

- **FUNDACION CANCER FUCA**. Cramer 1180 CABA – Elaboración y control de la suspensión de células irradiadas (paso 1 a 7 y paso 9- ref. diagrama de flujo de Anexo I) y control de intermedios y de suspensión de células irradiadas (recuento de integridad celular, ausencia de capacidad replicativa y control de micoplasma).

- **RADIATION ONCOLOGY SA-** Irradiación gamma 70Gy de la mezcla de líneas celulares de melanoma humano (paso 8 descripto en diagrama de fluno Anexo I).

- **LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L** Saladillo 2452 CABA Centrifugación y resuspensión del pool de células en medio de congelación (paso 10 descripto en el diagrama de flujo de Anexo I)

- **LABORATORIO PABLO CASSARA SRL**Caruhe 106 CABA Control de calidad del IFA.

Fabricante del producto terminado:

- **LABORATORIO PABLO CASSARA SRL**Caruhe 106 y Saladillo 2452 CABA. Fraccionamiento congelación y envasado.

- **FUNDACION CANCER FUCA**. Cramer 1180 CABA- Participación en control de calidad de producto terminado descongelado (dosis de vacuna vaccimel: recuento e integridad celular, expresión de antígenos GD2, GD3, LA.A0201, MelanA/MART-1, HMB45/gp100.

El presente Certificado tendrá una validez de UN (1) año a partir de la fecha en el impresa (Registro BAJO CONDICIONES ESPECIALES).-

DI-2021-4752-APN-ANMAT#MS

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-011746-15-8

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.05 13:29:13 -03:00

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.05 13:29:14 -03:00