

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	HIRTECO® (Prolgolimab)
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para perfusión IV.
Fortaleza:	20 mg/ mL
Presentación:	Estuche conteniendo un bulbo por 2.5 ml con 50 mg de prolgolimab. Estuche conteniendo un bulbo por 5 ml con 100 mg de prolgolimab.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	BIOCAD S.A.C, San Petersburgo, Federación de Rusia.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. BIOCAD S.A.C, San Petersburgo. Federación de Rusia. Edificio 1 Ingrediente farmacéutico activo. 2. BIOCAD S.A.C, San Petersburgo. Federación de Rusia. Edificio 1 Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-25-040-L01
Fecha de Inscripción:	17 de noviembre de 2025
Composición:	
Cada mL contiene:	
Prolgolimab	20,0 mg
Acetato de sodio trihidratado	
Trehalosa dihidrato	
Ácido acético glacial	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.
Indicaciones terapéuticas:	
<u>Melanoma</u>	

HIRTECO® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma irresecable o metastásico.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

HIRTECO®, en combinación con pemetrexed y quimioterapia con platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma de pulmón no microcítico no escamoso metastásico en adultos cuyos tumores no tengan mutaciones EGFR o ALK positivas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al ingrediente farmacéutico activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Ver advertencias y precauciones especiales de uso.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, incluyendo casos severos y mortales, en pacientes que reciben HIRTECO®. La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que se produjeron durante el tratamiento con el HIRTECO® fueron reversibles y se trataron con interrupciones del HIRTECO®, administración de corticosteroides y/o cuidados de apoyo. Pueden producirse simultáneamente reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario que afecten a más de un sistema corporal.

En caso de sospecha de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario, los pacientes deben ser evaluados adecuadamente para confirmar una etiología inmunitaria y excluir otras posibles causas. En función de la severidad de la reacción adversa, HIRTECO® debe suspenderse o interrumpirse permanentemente y deben administrarse corticosteroides. Tras la mejoría a grado ≤ 1 , debe iniciarse la disminución de corticosteroides y continuarse durante al menos 1 mes. Una disminución rápida puede conducir a un empeoramiento o recurrencia de la reacción adversa. HIRTECO® puede reiniciarse en las 12 semanas siguientes a la última dosis si la reacción adversa se recupera a grado ≤ 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día. Debe añadirse otro tratamiento inmunosupresor sistémico no corticosteroide si empeoran o no mejoran las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario a pesar del uso de corticosteroides.

HIRTECO® no debe reanudarse mientras el paciente esté recibiendo dosis inmunosupresoras de corticosteroides u otro tratamiento inmunosupresor. Deben utilizarse antibióticos profilácticos

para prevenir las infecciones oportunistas en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor.

HIRTECO® debe interrumpirse de forma permanente en caso de cualquier reacción adversa de grado 4 o recurrente de grado 3 relacionada con el sistema inmunitario, excepto en el caso de endocrinopatías controladas con hormonas de sustitución, a menos que se especifique lo contrario en la Tabla 1 (ver las secciones: Posología y modo de administración y Efectos indeseables).

Los pacientes deben ser monitorizados continuamente ya que una reacción adversa con el HIRTECO® puede ocurrir en cualquier momento durante o después de la interrupción del tratamiento.

Neumonitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado neumonitis relacionada con el sistema inmunitario en pacientes que reciben HIRTECO®, incluyendo casos de neumonitis de grado 4 y grado 3. Los pacientes con sospecha de neumonitis deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de neumonitis como cambios radiográficos (por ejemplo, opacidades focales en vidrio deslustrado, filtrados parcheados), disnea e hipoxia. La sospecha de neumonitis debe confirmarse con imágenes radiográficas y deben excluirse otras causas (etiologías infecciosas y relacionadas con enfermedades). Deben administrarse corticosteroides para los eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución). Los pacientes deben ser tratados con modificaciones del tratamiento con el HIRTECO® (según los criterios prescritos para la modificación del tratamiento con el HIRTECO®) y corticosteroides u otros agentes (infliximab, IGIV, micofenolato mofetilo) (ver Posología y modo de administración). HIRTECO® debe suspenderse en caso de neumonitis de grado 2, e interrumpirse permanentemente en caso de neumonitis de grado 3, grado 4 o neumonitis de grado 2 recurrente.

Colitis relacionada con el sistema inmunitario

Se ha observado colitis relacionada con el sistema inmunitario (grado 1) y diarrea (grado 3) en pacientes que reciben HIRTECO®. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Deben administrarse corticosteroides para los eventos de grado ≥ 2 (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución). Los pacientes deben ser tratados con modificaciones del tratamiento con el HIRTECO® (basadas en los criterios prescritos para la modificación del tratamiento con el HIRTECO®) y corticosteroides u otros agentes (infliximab) (ver Posología y modo de administración). HIRTECO® debe suspenderse en caso de colitis de grado 2 o 3, e interrumpirse permanentemente en caso de colitis de grado 4 o colitis recurrente de grado 3. Debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de perforación gastrointestinal.

Endocrinopatías relacionadas con el sistema inmunitario

Con el tratamiento con HIRTECO® se han observado endocrinopatías, incluida insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus de tipo 1, cetoacidosis diabética, hipotiroidismo e hipertiroidismo.

En los casos de endocrinopatías inmunomediadas puede ser necesario un tratamiento hormonal sustitutivo a largo plazo.

Insuficiencia suprarrenal

Se ha notificado insuficiencia suprarrenal (primaria y secundaria) en pacientes que reciben HIRTECO®. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos y síntomas de insuficiencia suprarrenal e hipofisitis (incluido el hipopituitarismo) y excluir otras causas. Los corticosteroides para tratar la insuficiencia suprarrenal y otras hormonas sustitutivas deben administrarse según esté clínicamente indicado. HIRTECO® debe suspenderse en caso de insuficiencia suprarrenal de grado 2 o hipofisitis hasta que el evento se controle con reemplazo hormonal. HIRTECO® debe suspenderse o interrumpirse en caso de insuficiencia suprarrenal de grado 3 ó 4 o hipofisitis sintomática. Puede considerarse la continuación del HIRTECO®, tras la disminución de corticosteroides, si es necesario (ver Posología y modo de administración). Deben controlarse la función hipofisaria y los niveles hormonales para garantizar una sustitución hormonal adecuada.

Diabetes mellitus tipo 1

Se ha notificado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben HIRTECO®. Los pacientes deben ser vigilados para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Para la diabetes tipo 1 debe administrarse insulina. Los pacientes deben ser tratados con modificaciones del tratamiento con el HIRTECO® (basadas en los criterios prescritos para la modificación del tratamiento con el HIRTECO®) (ver Posología y modo de administración). HIRTECO® debe suspenderse en caso de hiperglucemia de grado ≥ 3 o cetoacidosis hasta que se logre el control metabólico.

Trastornos de la función tiroidea

Se han observado trastornos de la función tiroidea relacionados con el sistema inmunitario en pacientes que reciben HIRTECO®, incluido un caso de hipertiroidismo de grado 3.

Los trastornos de la función tiroidea, incluidos el hipotiroidismo, el hipertiroidismo y la tiroiditis, pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar cambios en la función tiroidea al inicio del tratamiento y durante el tratamiento con el HIRTECO®, periódicamente, según se indique en función de la evaluación clínica y de los signos y síntomas clínicos de trastornos tiroideos. El hipotiroidismo puede controlarse con terapia sustitutiva sin interrupción del tratamiento y sin corticosteroides con terapia sintomática. El hipertiroidismo puede tratarse sintomáticamente. Los pacientes deben ser tratados con

modificaciones del tratamiento con el HIRTECO® (basadas en los criterios prescritos para la modificación del tratamiento con el HIRTECO®), terapia hormonal sustitutiva (si está indicada), corticosteroides u otros agentes para el tratamiento sintomático (propranolol) (ver sección 4.2). HIRTECO® debe suspenderse en caso de hipertiroidismo de grado ≥ 3 hasta la recuperación a hipertiroidismo de grado ≤ 1 . Deben controlarse la función tiroidea y los niveles hormonales para garantizar una sustitución hormonal adecuada.

Para los pacientes con endocrinopatías de grado 3 o 4 que mejoraron a grado 2 o inferior y están controlados con reemplazo hormonal, si está indicado, se puede considerar la continuación del HIRTECO® después de la disminución de corticosteroides, si es necesario. En caso contrario, debe interrumpirse el tratamiento (ver las secciones: Posología y modo de administración y Efectos indeseables).

Reacciones cutáneas adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han notificado reacciones adversas cutáneas relacionadas con el sistema inmunitario como erupción cutánea y prurito en pacientes que reciben HIRTECO®, incluyendo pacientes con erupción cutánea de grado 3. Los pacientes deben ser vigilados para detectar signos de sospecha de reacciones cutáneas severas y deben excluirse otras causas. Los pacientes deben ser tratados con modificaciones del tratamiento con el HIRTECO® (según los criterios prescritos para la modificación del tratamiento con el HIRTECO®) y corticosteroides u otros agentes (emoliente tópico, antihistamínico oral, agonistas GABA, aprepitant u omalizumab). En función de la severidad de la reacción adversa, HIRTECO® debe suspenderse para el grado 3 hasta la recuperación al grado ≤ 1 o interrumpirse permanentemente para la reacción cutánea ≥ 4 . Deben administrarse corticosteroides en caso de eventos adversos cutáneos severos relacionados con el sistema inmunitario (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguida de una disminución) (ver la sección: Posología y modo de administración).

No se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) en pacientes que reciben HIRTECO®, pero sí con otros productos de anticuerpos monoclonales anti-PD 1. En caso de sospecha de SJS o TEN, debe suspenderse el HIRTECO® y remitir al paciente a una unidad especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, HIRTECO® debe interrumpirse de forma permanente (ver sección Posología y modo de administración)

Debe tenerse precaución al considerar el uso del HIRTECO® en un paciente que haya experimentado previamente una reacción adversa cutánea severa o potencialmente mortal en un tratamiento previo con otros agentes inmunoestimulantes contra el cáncer.

Hepatitis inmunomediada

Se han notificado casos de hepatitis en pacientes que reciben HIRTECO® (ver sección Efectos indeseables), incluyendo casos de grado 4. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar cambios en las pruebas de función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el mismo y también en función de los hallazgos clínicos) y los síntomas clínicos de hepatitis; deben excluirse otras causas. El tratamiento con glucocorticoides se prescribe para la hepatitis de grado 2 (la dosis inicial es de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona (o equivalente) con reducción gradual posterior de la dosis) y para la hepatitis de grado 3 o superior (1-2 mg/kg/día de prednisona (o equivalente) con reducción gradual posterior de la dosis) y, en función de la severidad de la elevación de las enzimas hepáticas, se debe suspender o interrumpir completamente HIRTECO® (ver sección Posología y modo de administración).

Nefritis inmunomediada

Se han notificado casos de nefritis en pacientes tratados con el HIRTECO®, incluido un caso de grado 3. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar cambios en la función renal, y deben excluirse otras causas de disfunción renal. La terapia con glucocorticoides se prescribe para eventos adversos de grado ≥ 2 eventos (la dosis inicial es de 1-2 mg/kg/día de prednisona o un equivalente con reducción gradual posterior de la dosis). El tratamiento con el HIRTECO® basado en la severidad de las elevaciones de creatinina debe suspenderse en nefritis de grado 2 (moderada) e interrumpirse completamente en nefritis de grado 3 (severa) o grado 4 (potencialmente mortal) (ver sección Posología y modo de administración)

Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario

Se han observado otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario en pacientes que reciben otros mABs anti-PD-1, incluyendo uveítis, artritis, miositis, miocarditis, pancreatitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, anemia hemolítica, sarcoidosis, encefalitis, mielitis, vasculitis, colangitis esclerosante, gastritis, cistitis no infecciosa e hipoparatiroidismo (ver sección: Efectos indeseables, para otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario).

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos y síntomas de reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario y tratados con modificaciones del tratamiento con el HIRTECO® y corticosteroides (ver sección: Posología y modo de administración).

En función de la severidad y el tipo de reacción adversa, debe suspenderse el HIRTECO® en caso de reacciones de grado 2 o 3 y administrarse corticosteroides.

HIRTECO® debe interrumpirse permanentemente en caso de cualquier reacción adversa de grado 3 relacionada con el sistema inmunitario que reaparezca y en caso de cualquier reacción adversa de grado 4 relacionada con el sistema inmunitario.

En caso de miocarditis de grado 3 ó 4, encefalitis o síndrome de Guillain-Barré de grado 2, HIRTECO® debe interrumpirse de forma permanente (ver sección Posología y modo de administración).

Es necesario prescribir inmediatamente glucocorticosteroides (2 mg/kg/día de prednisona o 1-2 mg/kg/día de metilprednisolona), consultar a un cardiólogo y realizar un examen diagnóstico de acuerdo con las recomendaciones clínicas actuales si se sospecha una miocarditis inmunomediada.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se han notificado casos de reacciones severas relacionadas con la infusión en pacientes tratados con el HIRTECO®. Se han notificado casos de reacciones severas relacionadas con la infusión con otros productos de anticuerpos monoclonales anti-PD-1. Dado un mecanismo de acción similar, esta reacción adversa puede desarrollarse con el uso del HIRTECO®. En caso de reacciones relacionadas con la infusión de grado 3 o 4, se debe interrumpir la infusión e interrumpir completamente el tratamiento con el HIRTECO® (ver sección 4.2). En pacientes con reacciones relacionadas con la infusión de grado 1 ó 2, puede considerarse la posibilidad de seguir utilizando HIRTECO® bajo la estrecha supervisión de un oncólogo y con premedicación administrada de acuerdo con las normas para la prevención de reacciones relacionadas con la infusión.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

El HIRTECO® se asocia con mayor frecuencia a reacciones adversas inmunomediadas. La mayoría de ellas, incluidas las reacciones severas, se resolvieron tras el inicio de un tratamiento médico adecuado o la retirada del medicamento. Las frecuencias incluidas a continuación y en la Tabla 2 se basan en todas las reacciones adversas al medicamento notificadas, independientemente de la evaluación de la causalidad por parte del investigador

HIRTECO® en monoterapia

La seguridad del HIRTECO® como monoterapia se ha evaluado en 332 pacientes con distintos tipos de tumores y en cuatro dosis (1 mg/kg, 3 mg/kg y 10 mg/kg) en estudios clínicos. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes con el HIRTECO® fueron hipertiroidismo (9%), hipotiroidismo (8,4%), tiroiditis (7,5%) y anemia (7,5%). La mayoría de las reacciones adversas notificadas en monoterapia fueron de severidad 1 ó 2. Las incidencias de reacciones adversas de grado 3 y grado 4 para la monoterapia con el HIRTECO® fueron del 9,3% y el 0,3%, respectivamente. Las reacciones adversas más severas se produjeron entre las reacciones adversas inmunomediadas (ver sección 4.4), pero las de grado 3 o grado 4 fueron raros casos aislados.

HIRTECO® en combinación con quimioterapia

En caso de que el HIRTECO® se administre en combinación, consulte el SmPC de los respectivos componentes de la terapia de combinación antes de iniciar el tratamiento.

La seguridad del HIRTECO® en combinación con quimioterapia se ha evaluado en 143 pacientes y en dosis de 3 mg/kg en estudios clínicos. En esta población de pacientes, las reacciones adversas más frecuentes con el HIRTECO® fueron aumento de las aminotransferasas (38,5%), náuseas (15,4%), disminución del apetito (14,7%), aumento de la creatinina en sangre (13,3%), anemia (12,6%), aumento de la amilasa (11,9%), vómitos (11,2%) e hipotiroidismo (7%). La mayoría de las reacciones adversas fueron de severidad 1 ó 2. Las incidencias de reacciones adversas de grado 3 y grado 4 para HIRTECO® en combinación con quimioterapia fueron del 25,2% y 4,9% respectivamente.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del HIRTECO® como monoterapia o en combinación con quimioterapia o notificadas en el uso poscomercialización del HIRTECO® se enumeran en la Tabla 2. Estas reacciones se presentan por clase de órgano del sistema y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2. Lista tabulada de reacciones adversas en pacientes tratados con el HIRTECO® (monoterapia)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	neumonía
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Poco frecuentes	hemorragia tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	linfopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, linfocitosis, trombocitopenia
Poco frecuentes	dolor ganglionar, linfadenopatía, leucocitosis, eosinofilia, monocitosis, neutrofilia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes	hipertiroidismo ^a , hipotiroidismo ^b , tiroiditis ^c
Poco frecuentes	hiperprolactinemia, insuficiencia suprarrenal ^d
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuentes	hiperglucemia, disminución del apetito
Poco frecuentes	hipoalbuminemia, diabetes mellitus tipo 1
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	neuropatía periférica ^e
Poco frecuentes	deterioro de la memoria, hemorragia cerebral, mareos, dolor de cabeza

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	insomnio*
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	uveítis
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	palpitaciones, fibrilación auricular, bloqueo de rama izquierda del haz de His, cardiomiopatía, taquicardia, taquicardia sinusal
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión ^f
Poco frecuentes	hiperemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	neumonitis ^g , disnea, tos
Poco frecuentes	edema orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	diarrea, náuseas, vómitos*, dolor abdominal ^h , colitis, estreñimiento*
Poco frecuentes	gastritis, pólipo de intestino grueso, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	hepatitis ⁱ , insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	erupción cutánea ^k , prurito
Poco frecuentes	hiperhidrosis, hiperpigmentación cutánea, vitíligo, eritema, dermatitis ^l
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artralgia, miositismo ^m , dolor musculoesquelético ⁿ
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	nefritis ^o , proteinuria, leucocituria
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	
Frecuentes	astenia, fatiga, pirexia, edema ^p
Poco frecuentes	escalofríos, enfermedad similar a la gripe, malestar general
Investigaciones	
Frecuentes	fosfatasa alcalina sanguínea aumentada, amilasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, gamma glutamiltransferasa aumentada, hormona estimulante del tiroides sanguínea aumentada, hormona estimulante del tiroides sanguínea disminuida, lactato deshidrogenasa sanguínea aumentada, bilirrubina sanguínea aumentada, creatinina sanguínea aumentada, urea sanguínea aumentada, peso disminuido
Poco frecuentes	índice internacional normalizado aumentado, enzima hepática aumentada, transaminasas aumentadas, tiempo de tromboplastina parcial activada acortado, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado

^a. Hipertiroidismo es un término compuesto que incluye el hipertiroidismo inmunomediado y el hipertiroidismo.

^b. Hipotiroidismo es un término compuesto que incluye el hipotiroidismo inmunomediado y el hipotiroidismo.

^c. Tiroiditis es un término compuesto que incluye la tiroiditis autoinmune, la tiroiditis inmunomediada y la tiroiditis.

- d. La insuficiencia suprarrenal es un término compuesto que incluye la insuficiencia suprarrenal primaria y la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.
- e. La neuropatía periférica es un término compuesto que incluye la parestesia, la neuropatía tóxica y la neuropatía periférica.
- f. La hipertensión es un término compuesto que incluye la hipertensión sistólica, la hipertensión diastólica y la hipertensión.
- g. Neumonitis es un término compuesto que incluye la neumonitis por hipersensibilidad, la neumonitis inmunomediada, la neumonitis, la enfermedad pulmonar autoinmune y la enfermedad pulmonar inmunomediada.
- h. Dolores abdominales es un término compuesto que incluye dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y dolor abdominal.
- i. Colitis es un término compuesto que incluye colitis inmunomediada, enterocolitis, enterocolitis inmunomediada y colitis.
- j. Hepatitis es un término compuesto que incluye la hepatitis autoinmune, la hepatitis inmunomediada y la hepatitis.
- k. Erupción cutánea es un término compuesto que incluye erupción popular, erupción maculopapular, urticaria y erupción cutánea.
- l. Dermatitis es un término compuesto que incluye la dermatitis acneiforme, la dermatitis alérgica y la dermatitis.
- m. Miositis es un término compuesto que incluye mialgia, miositis autoinmune, miositis inmunomediada, miositis y debilidad muscular.
- n. El dolor musculoesquelético es un término compuesto que incluye el dolor de espalda, el dolor musculoesquelético torácico, el dolor óseo y el dolor musculoesquelético.
- o. Nefritis es un término compuesto que incluye la nefritis inmunomediada, la lesión renal aguda y la nefritis.
- p. Edema es un término compuesto que incluye el edema periférico, el edema generalizado, el edema localizado, el edema facial, el edema periorbitario y el edema.
- * Observado en combinación con quimioterapia.

Tabla 3. Lista tabulada de reacciones adversas en pacientes tratados con pembrolizumab y nivolumab, otros anticuerpos monoclonales contra PD-1. Estas reacciones adversas no se han observado en pacientes tratados con el HIRTECO®, pero pueden producirse en pacientes que reciben tratamiento con el HIRTECO® debido al mismo mecanismo de acción

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Raras	Enfermedad de Kikuchi
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica, aplasia pura de eritrocitos, linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunitario	
Frecuentes	reacción relacionada con la infusión, hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica)

Raras	sarcoidosis
Frecuencia desconocida	rechazo de trasplante del órgano sólido
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	hipofisitis, hipopituitarismo
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Frecuentes	hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, deshidratación, hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	letargo, disgeusia
Poco frecuentes	epilepsia, parálisis del nervio peroneo
Raras	síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, encefalitis, mielitis, meningitis (aséptica), neuritis óptica
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa, ojo seco
Poco frecuentes	
Raras	Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis
Raras	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	derrame pleural
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	estomatitis
Poco frecuentes	pancreatitis, ulceración gastrointestinal, duodenitis
Raras	perforación del intestino delgado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	reacciones cutáneas severas, piel seca, alopecia
Poco frecuentes	eritema multiforme, psoriasis, eczema, queratosis liquenoide, cambios en el color del cabello
Raras	necrólisis epidérmica tóxica□, síndrome de Stevens-Johnson□
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artritis, dolor en extremidad
Poco frecuentes	tenosinovitis, rabdomiólisis, síndrome de Sjogren
Investigaciones	
Muy frecuentes	aumento de la lipasa, hipercalcemia, hipomagnesemia

□ Incluido el desenlace fatal.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad se evaluó en los estudios clínicos BCD-100-1 y BCD-100-2/MIRACULUM. El análisis de inmunogenicidad incluyó a todos los pacientes que tenían muestras evaluables en

el cribado y al menos en otro punto de muestreo (n=428). Ninguno de los pacientes desarrolló anticuerpos anti-HIRTECO®.

En el estudio BCD-100-3/DOMAJOR en el grupo BCD-100+Chemo sólo se detectaron anticuerpos antimedamento (ADA) en 1 de 114 (0,9%) de los pacientes antes de la primera infusión del producto investigado y se consideraron falsos positivos. También en el grupo Placebo+quimioterapia se detectaron ADA (de unión y neutralizantes) en 1 de 106 (0,9%) de los pacientes en las visitas 17 (Semana 49) y 21 (Semana 61).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación.

Posología y modo de administración:

El medicamento está destinado a su administración tanto en condiciones ambulatorias como hospitalarias. El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer.

Posología

Melanoma

La dosis recomendada del HIRTECO® es de 1 mg/kg cada 2 semanas o de 250 mg cada 3 semanas administrados en infusión intravenosa durante 60 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la siguiente dosis del HIRTECO® puede administrarse en 30 minutos.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

La dosis recomendada del HIRTECO® es de 3 mg/kg, cada 3 semanas o 250 mg cada 3 semanas administrados en infusión intravenosa durante 60 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la siguiente dosis del HIRTECO® puede administrarse en 30 minutos.

Para su uso en combinación, consulte el Resumen de las Características del Producto (SmPC) para las terapias concomitantes.

El tratamiento con el HIRTECO® puede continuarse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento transitorio inicial del tamaño del tumor o pequeñas lesiones nuevas en los primeros meses, seguido de una reducción del tumor). Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que se confirme dicha progresión.

Retraso o interrupción de la dosis (ver también sección 4.4)

No se recomienda aumentar ni reducir la dosis. HIRTECO® debe suspenderse o interrumpirse para tratar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1. Modificaciones recomendadas del tratamiento con el HIRTECO® 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas del tratamiento con el HIRTECO®

Reacciones adversas inmunomediadas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis	Grado 2	Suspender hasta que las reacciones adversas recuperen los grados 0-1
	Grado 3 o 4, o grado 2 recurrente	Interrumpir definitivamente
Colitis	Grado 2 ó 3	Suspender hasta que las reacciones adversas recuperen los grados 0-1
	Grado 4 o recurrente grado 3	Interrumpir definitivamente
Hepatitis	Grado 2 con AST o ALT >3 y $\leq 5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina total >1,5 y $\leq 3 \times \text{LSN}$	Suspender hasta que las reacciones adversas recuperen los grados 0-1
	Grado ≥ 3 con AST o ALT >5 \times LSN o bilirrubina total >3 \times LSN	Interrumpir definitivamente
	En caso de metástasis hepática con elevación basal de grado 2 de AST o ALT, hepatitis con aumentos de AST o ALT $\geq 50\%$ y duración ≥ 1 semana	Interrumpir definitivamente
Nefritis	Grado 2 con creatinina > 1,5 a ≤ 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas recuperen los grados 0-1
	Grado ≥ 3 con creatinina > 3 veces LSN	Interrumpir definitivamente
Endocrinopatías	Insuficiencia suprarrenal de grado 2 e hipofisitis	Suspender el tratamiento hasta que se controle con reemplazo hormonal
	Insuficiencia suprarrenal de grado 3 o 4 o hipofisitis sintomática	Suspender hasta que las reacciones adversas recuperen los grados 0-1
	Diabetes tipo 1 asociada a hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucosa > 250 mg/dL o > 13,9 mmol/L) o asociada a cetoacidosis	Para los pacientes con endocrinopatías de grado 3 o 4 que mejoraron a grado 2 o inferior y están controlados con reemplazo hormonal, si está indicado, se puede

Reacciones adversas inmunomediadas	Severidad	Modificación de la dosis
	Hipertiroidismo grado ≥ 3	considerar la continuación del HIRTECO® después de la disminución de corticosteroides, si es necesario. En caso contrario, debe interrumpirse el tratamiento.
	Hipotiroidismo	El hipotiroidismo puede tratarse con terapia sustitutiva sin interrumpir el tratamiento.
Reacciones cutáneas adversas	Erupción cutánea de grado 3	Suspender hasta que las reacciones adversas recuperen los grados 0-1
	Erupción de grado 4 o síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica confirmados	Interrumpir definitivamente
Otras reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Grado 2 o 3 (nueva aparición)	Suspender hasta que las reacciones adversas recuperen los grados 0-1
	Reacción adversa de grado 4 Reacciones adversas severas recurrentes de grado 3 relacionadas con el sistema inmunitario Encefalitis grados 2-4 Miocarditis de grado 3 o 4 Síndrome de Guillain-Barré de grado 2 o 4 Reacciones adversas persistentes de grado 2 ó 3 si las reacciones continúan a pesar de suspender el tratamiento o de no poder reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg de prednisona o equivalente	Interrumpir definitivamente
ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de lo normal. Nota: los grados de toxicidad se ajustan a los Criterios Terminológicos Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 5.0 (NCI-CTCAE v5.0)		

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años. No se han notificado diferencias de seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes más jóvenes (< 65 años).

Insuficiencia renal

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. HIRTECO® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Deterioro de la función hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. HIRTECO® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia del HIRTECO® en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Vía de administración

HIRTECO® es sólo para uso intravenoso. Debe administrarse mediante infusión intravenosa durante un periodo de 60 minutos (si la primera infusión se tolera bien, la siguiente dosis del HIRTECO® puede administrarse durante 30 minutos). HIRTECO® no debe administrarse como una inyección intravenosa de empuje o en bolo. Se debe preparar un sistema de infusión separado para la administración de HIRTECO® si se ha realizado otra infusión antes de la administración de HIRTECO®.

Para instrucciones sobre la preparación y manipulación del medicamento antes de su administración, ver sección: Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios farmacocinéticos de interacciones medicamentosas con el HIRTECO®. Dado que el HIRTECO® se elimina de la circulación por catabolismo, no se esperan interacciones metabólicas medicamentosas.

Otras formas de interacción

Inmunosupresión sistémica

Debe evitarse el uso de corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de iniciar el tratamiento con el HIRTECO®, excepto en el caso de dosis fisiológicas de corticosteroides sistémicos (≤ 10 mg/día de prednisona o equivalente), debido a su potencial interferencia con la actividad farmacodinámica y la eficacia del HIRTECO®. Sin embargo, pueden utilizarse corticosteroides sistémicos u otros inmunosupresores después de iniciar el tratamiento con el HIRTECO® para tratar las reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario (ver sección: Posología y modo de administración). Los corticosteroides también pueden utilizarse como premedicación, cuando pembrolizumab se utiliza en combinación con quimioterapia, como profilaxis antiemética y/o para aliviar las reacciones adversas relacionadas con la quimioterapia.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso del HIRTECO® en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción con animales con el HIRTECO®. Sin embargo, los estudios preclínicos han demostrado que la inhibición de la vía PD-1/PD-L1 puede conducir a un aumento del riesgo de rechazo inmunomediado del feto en desarrollo, con el resultado de muerte fetal (ver sección: Datos preclínicos sobre seguridad).

Se sabe que la IgG1 humana atraviesa la barrera placentaria y el HIRTECO® es una IgG1; por lo tanto, el HIRTECO® tiene el potencial de transmitirse de la madre al feto en desarrollo. HIRTECO® no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el riesgo potencial.

Lactancia

Se desconoce si el HIRTECO® se secreta en la leche humana. Se sabe que los anticuerpos (incluida la IgG1) se secretan en la leche humana; no puede excluirse un riesgo para los recién nacidos/bebés lactantes. Debe decidirse si se interrumpe la lactancia o si se interrumpe el HIRTECO®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con el HIRTECO® para la mujer. Si una mujer decide ser tratada con HIRTECO®, se le debe indicar que no amamante mientras esté siendo tratada con HIRTECO® y durante al menos 10 semanas después de la última dosis de HIRTECO®.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre los posibles efectos del HIRTECO® en la fertilidad.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con el HIRTECO® y durante al menos 10 semanas después de la última dosis del HIRTECO®.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

HIRTECO® no influye o influye poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se ha notificado fatiga tras el tratamiento con el HIRTECO® (ver sección: Efectos indeseables).

Sobredosis:

No se dispone de información sobre la sobredosis con el HIRTECO®.

En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas, e instaurar un tratamiento sintomático adecuado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01FF08.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - Agentes antineoplásicos, L01F – Anticuerpos monoclonales y conjugado droga anticuerpo, L01FF: inhibidores de PD-1/PD-L1 (proteína 1 de muerte celular programada/ligando 1 de muerte)

Mecanismo de acción

HIRTECO® es un anticuerpo monoclonal totalmente humano contra la muerte celular programada-1 (PD-1) (isotipo IgG1 con mutación L234A/L235A para inactivación de Fc) que se une al receptor PD-1 y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. El acoplamiento de PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2, expresados por las células presentadoras de antígenos y que pueden ser expresados por células tumorales y/u otras células del microambiente tumoral, provoca la inhibición de la función de las células T, como la proliferación, la secreción de citocinas y la actividad citotóxica. El HIRTECO® potencia las respuestas de las células T, incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de la unión de PD-1 a los ligandos PD-L1 y PD-L2.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia del HIRTECO® se ha caracterizado en el estudio clínico de fase I BCD-100-1 en pacientes con tumores sólidos avanzados (n=14), en el estudio clínico de fase II/III BCD-100-2/MIRACULUM en pacientes con melanoma avanzado (n=141) y en el estudio clínico de fase III BCD-100-3/DOMAJOR en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado (n=292)

Estudio clínico de fase I BCD-100-1

El estudio clínico BCD-100-1 es un estudio multicéntrico, abierto, no controlado y de múltiples cohortes sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, la seguridad y la inmunogenicidad del BCD-100 (BIOCAD S.A.C., Rusia) (fase I) en pacientes con diferentes neoplasias malignas avanzadas.

En el estudio participaron 15 pacientes de 18 años o más, tanto hombres como mujeres, con neoplasias malignas sólidas avanzadas (por ejemplo, melanoma, incluido el melanoma coroideo; CPNM; carcinoma de células renales; mesotelioma; carcinoma urotelial; cáncer de mama triple negativo).

El primer paciente recibió una dosis inicial de 0,3 mg/kg cada 2 semanas de BCD-100. En ausencia de DLT, después de 4 semanas, la dosis del paciente se aumentó a 1 mg/kg cada 2 semanas. Después del primer paciente, el resto del estudio se llevó a cabo como un estudio tradicional de escalada de dosis 3+3, es decir, en ausencia de DLT después de 4 semanas, se incluyeron cohortes de 3 pacientes en cada nivel de dosis de forma consecutiva. En cada nivel de dosis, el BCD-100 se administró durante 85 días (unos 3 meses), DLT o progresión de la enfermedad.

La población de eficacia incluyó a 14 de los 15 pacientes tratados con BCD-100. Un paciente interrumpió su participación en el estudio debido a un EAG (fallecimiento); la respuesta tumoral del paciente mediante TC no se había evaluado en el momento del fallecimiento.

La tasa de respuesta global (tasas de respuesta parcial + respuesta completa) y la tasa de control de la enfermedad (enfermedad estable + tasas de respuesta parcial + respuesta completa) se midieron en función de los resultados de la TC tras 85 días de tratamiento con BCD-100. La respuesta tumoral se evaluó según los criterios RECIST 1.1 y los criterios de respuesta relacionadas con el sistema inmunitario (irRC).

Se alcanzó el control de la enfermedad en el 28,57% (4 de 14) de los pacientes, la tasa de respuesta global fue del 7,14% (1 de 14), según los criterios de evaluación del irRC. La tasa de respuesta no difirió significativamente entre las cohortes del estudio.

Tabla 4. Respuesta tumoral (Estudio BCD-100-1)

Paciente	Dosis de BCD-100 (mg/kg)	Diagnóstico	Mutaciones	Respuesta RECIST 1.1	Respuesta irRC
10-01	0,3→1	Melanoma metastásico	BRAF V600E +	Respuesta parcial	Respuesta parcial (irPR)
08-02	1	CPNM localmente avanzado	No probado para EGFR y ALK	Enfermedad progresiva	Enfermedad estable (irSD)
10-03	1	Melanoma metastásico	BRAF V600E +	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)
08-04	1	Mesotelioma pleural metastásico		Enfermedad progresiva	Enfermedad estable (irSD)
12-05	1	Melanoma irresecable	BRAF V600E +	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)
12-06	1	Melanoma metastásico	BRAF V600E +	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)
12-07	3	CPNM metastásico	EGFR+	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)
12-08	3	CPNM metastásico	EGFR +, no probado para ALK	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)

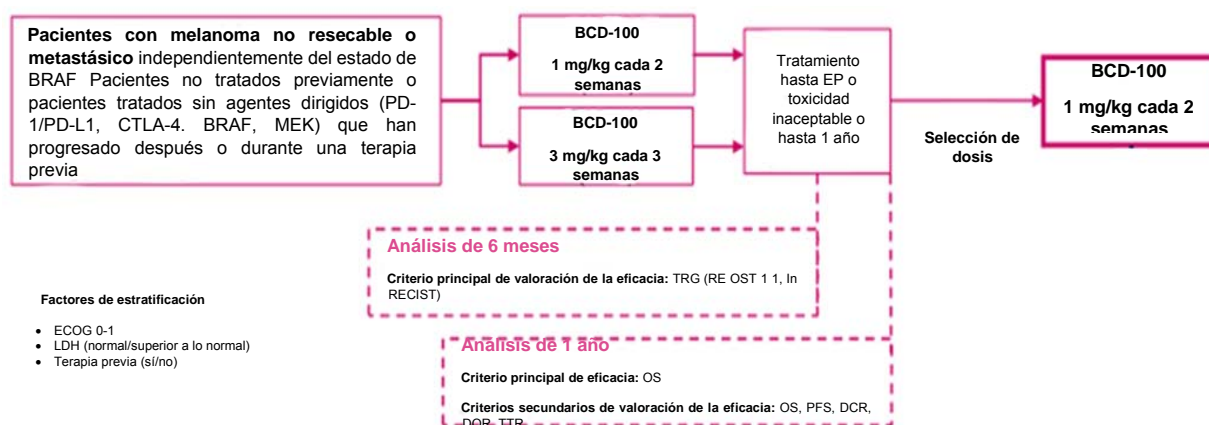
Paciente	Dosis de BCD-100 (mg/kg)	Diagnóstico	Mutaciones	Respuesta RECIST 1.1	Respuesta irRC
13-09	3	Melanoma metastásico	BRAF-	Enfermedad estable	Enfermedad estable (irSD)
13-11	3	Melanoma irresecable	BRAF-	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)
01-12	3	Carcinoma metastásico de células renales		Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)
13-13	10	CPNM metastásico	EGFR-, ALK-	Enfermedad estable	Enfermedad estable (irSD)
13-14	10	Melanoma metastásico	BRAF-	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)
08-15	10	Melanoma metastásico	BRAF-	Enfermedad progresiva	Enfermedad progresiva (irPD)

Estudio clínico de fase II/III BCD-100-2/MIRACULUM

El estudio BCD-100-2 (MIRACULUM, NCT03269565) es un ensayo multicéntrico, abierto y aleatorizado de farmacocinética, eficacia, seguridad e inmunogenicidad de BCD-100 (BIOCAD S.A.C., Rusia) como monoterapia en pacientes sin tratamiento previo y pretratados con melanoma irresecable/metastásico (incluido el melanoma corioideo).

El estudio BCD-100-2/MIRACULUM tenía como objetivo evaluar la eficacia del BCD-100 como monoterapia en dos regímenes (3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas y 1 mg/kg por vía intravenosa cada 2 semanas) en 126 pacientes sin tratamiento y pretratados (hasta el 30 % de los pacientes) con melanoma irresecable/metastásico. El criterio de valoración principal del estudio es la tasa de respuesta global según los criterios irRECIST. Los criterios de valoración secundarios incluyen la PFS y la OS, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, etc.

A continuación se presenta el plan de estudio del BCD-100-2/MIRACULUM.



Evaluación de la tasa de respuesta

La siguiente tabla muestra los resultados de la evaluación de la respuesta tumoral en la población mITT.

Tabla 5. Resultados de la evaluación de la respuesta (población mITT, n=126, irRECIST)

Parámetros de eficacia	irRECIST				Valor p
	BCD-100, 1 mg/kg (n=63)		BCD-100, 3 mg/kg (n=63)		
	n	%	n	%	
Respuesta parcial (RP)	19	30,16	16	25,40	0,691 ¹
Respuesta completa (RC)	5	7,94	2	3,17	0,440 ²
Enfermedad estable (EE)	16	25,40	11	17,46	0,385 ¹
Enfermedad progresiva (EP)	22	34,92	31	49,21	0,148 ¹
Tasa de control de la enfermedad (DCR)	40	63,49	29	46,03	0,074 ¹
Tasa de respuesta global (TRG)	24	38,10	18	28,57	0,345 ¹
Abandono antes del examen de TC por motivos distintos de la EP	1	1,59	3	4,76	0,619 ²
Nota: ¹ Prueba exacta de Fisher bilateral de Pearson ²					

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables de eficacia entre los grupos de tratamiento. La falta de dependencia de la dosis de los parámetros de eficacia de los anticuerpos anti-PD-1 se ve confirmada por los datos de la literatura y las propias observaciones de BIOCAD en un estudio de fase I (BCD-100-1). El estudio BCD-100-2/MIRACULUM también demostró que los efectos del mAb anti-PD-1 son independientes de la dosis. El análisis de subgrupos por líneas de tratamiento mostró que el BCD-100 a la dosis mínima de 1 mg/kg tenía una alta eficacia en pacientes sin tratamiento previo (es decir, como tratamiento de primera línea).

Tabla 6. Resultados de la evaluación de la respuesta (tratamiento de primera línea, población mITT, n=93, irRECIST)

Parámetros de eficacia	irRECIST				
	BCD-100, 1 mg/kg (n=63)		BCD-100, 3 mg/kg (n=63)		Valor p
	Primera línea (n=46; 73,02 %)		Primera línea (n=47; 74,60 %)		
	n	%	n	%	
RP	17	36,96	12	25,53	0,334 ¹
RC	5	10,87	2	4,26	0,267 ²
EE	8	17,39	8	17,02	1,000 ¹
EP	16	34,78	22	46,81	0,333 ¹
DCR	30	65,22	22	46,81	0,114 ¹
TRG	22	47,83	14	29,79	0,116 ¹
Abandono antes del examen de TC por motivos distintos de la EP	0	0,00	3	6,38	0,242 ²
Nota: ¹ Prueba exacta de Fisher bilateral de Pearson ²					

La comparación directa de BCD-100 1 mg/kg frente a BCD-100 3 mg/kg en el contexto de primera línea no reveló diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, se observó una ligera tendencia hacia una mayor eficacia del BCD-100 1 mg/kg

Cabe destacar que los sujetos con factores pronósticos desfavorables también desarrollaron una respuesta objetiva en el estudio BCD-100-2/MIRACULUM. De los 42 respondedores (33,33 %), 9 (21,43 %) tenían LDH elevada en el momento del cribado, 12 (28,57 %) tenían BTS>100 mm, 4 (9,52 %) tenían tumores PD-L1 negativos, 15 respondedores (35,71 %) tenían tumores con mutación de BRAF, 6 (14,29 %) recibieron tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica antes de la inscripción, 22 (52,38 %) tenían enfermedad M1c en el momento de la inscripción y 8 respondedores (19,05 %) tenían metástasis cerebrales.

La *mediana de la duración de la respuesta* no se alcanzó en ninguno de los grupos del estudio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en este parámetro entre los grupos del estudio (p=1,000, prueba de rango logarítmico).

Evaluación de la supervivencia sin progresión

Figura 2. Supervivencia sin progresión de los pacientes del grupo BCD-100, 1 mg/kg (población mITT, n=63, irRECIST)

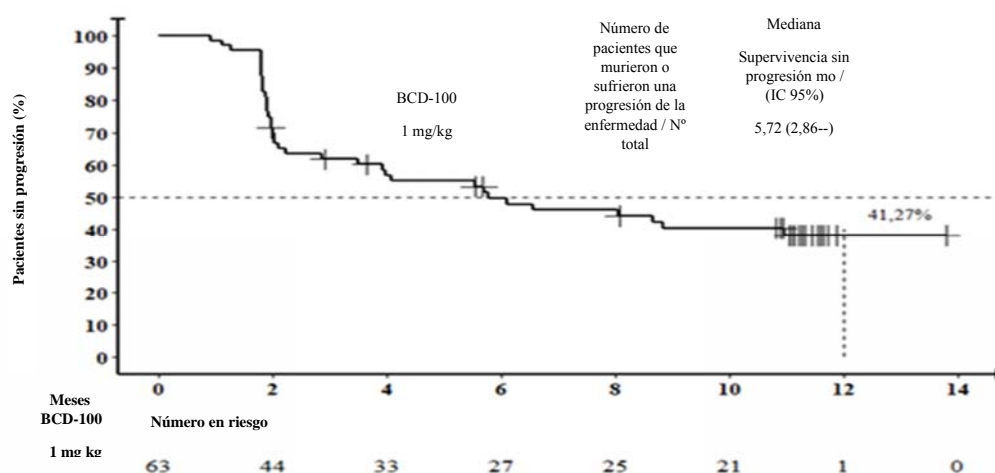
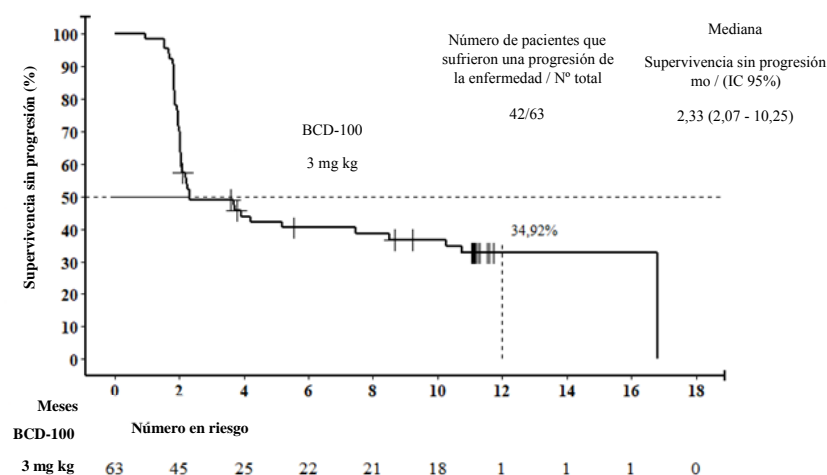


Figura 3. Supervivencia sin progresión de los pacientes del grupo BCD-100, 3 mg/kg (población mITT, n=63, irRECIST)



Según los resultados del estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos del estudio en los valores de PFS ($p=0,400$, prueba de rango logarítmico). La mediana de la PFS fue de 5,78 meses (IC del 95 %: 3,52 - NR) para los pacientes del grupo BCD-100, 1 mg/kg, y de 2,33 meses (IC del 95 %: 2,07 - 10,25) para los pacientes del grupo BCD-100, 3 mg/kg.

En la fecha de corte de los datos, el 58,73 % (37 de 63) de los pacientes del grupo de BCD-100, 1 mg/kg tenían EP o evento mortal. En el grupo de 3 mg/kg, se registró EP o muerte en el 66,67 % (42 de 63) de los pacientes.

La tasa de PFS a los doce meses alcanzó el 41,27 % en el grupo de BCD-100, 1 mg/kg, y el 34,92 % en el grupo de BCD-100, 3 mg/kg.

Una evaluación detallada de la PFS en cada grupo por líneas de tratamiento no reveló una diferencia estadísticamente significativa.

En el grupo del BCD-100, 1 mg/kg, la mediana de la PFS fue de 8,67 meses (IC del 95 %: 3,98 - NR) para los pacientes no tratados y de 3,94 meses (IC del 95 %: 2,00 - NR) para los pacientes tratados previamente ($p=0,100$, prueba de rango logarítmico). En el grupo del BCD-100, 3 mg/kg, la mediana de la PFS fue de 2,33 meses (IC del 95 %: 2,07 - 10,7) para los pacientes sin tratamiento y de 2,89 meses (IC del 95 %: 1,97 - NR) para los pacientes con tratamiento previo ($p=0,900$, prueba de rango logarítmico).

Evaluación de la supervivencia global

Figura 4. Supervivencia global de los pacientes del grupo BCD-100, 1 mg/kg (población mITT, $n=63$)

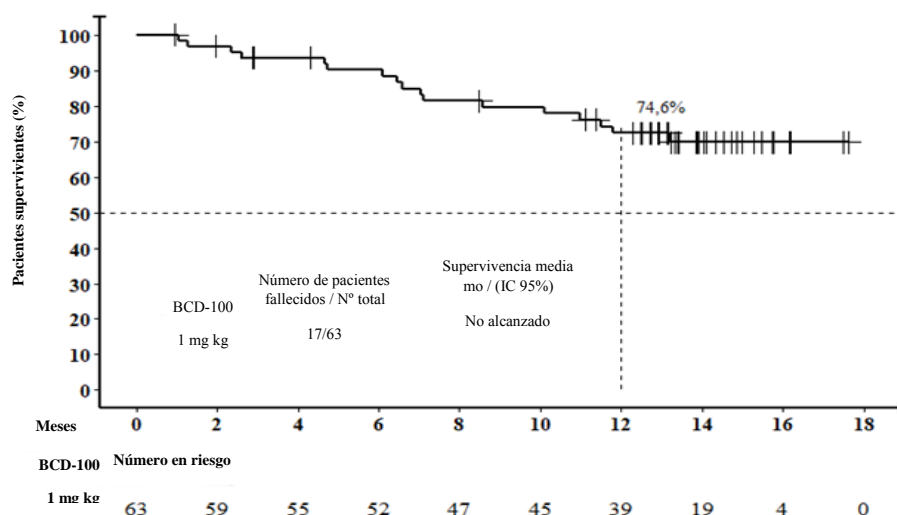
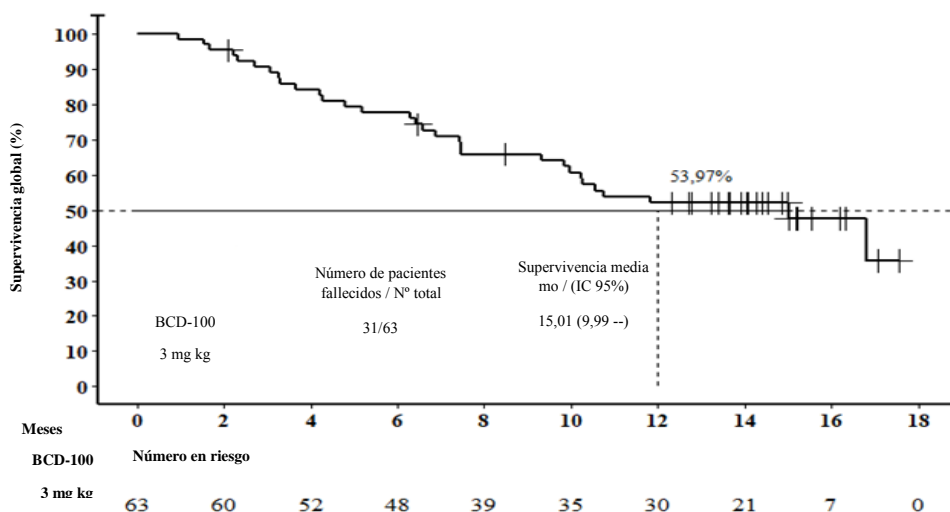


Figura 5. Supervivencia global de los pacientes del grupo BCD-100, 3 mg/kg (población mITT, n=63)



En la mediana de seguimiento de 13,8 meses (IC del 95 %: 13,2-14,7), no se alcanzó la mediana de OS en el grupo de BCD-100, 1 mg/kg. La OS a los doce meses en el grupo de BCD-100, 1 mg/kg alcanzó el 74,60 %.

La mediana de la OS en el BCD-100, 3 mg/kg fue de 15,01 meses (IC del 95 %: 9,99 - NR) en la mediana de seguimiento de 14,5 meses (IC del 95 %: 13,9 - 15,2). La OS a los doce meses en el grupo de BCD-100, 3 mg/kg alcanzó el 53,97 %.

Una evaluación detallada de la OS en cada grupo por líneas de tratamiento no reveló una diferencia estadísticamente significativa.

No se alcanzó la mediana de OS en ninguno de los subgrupos de pacientes de BCD-100, 1 mg/kg ($p=0,800$, prueba de rango logarítmico). En el grupo del BCD-100, 3 mg/kg, la mediana de OS fue de 16,8 meses (IC del 95 %: 9,33 - NR) para los pacientes no tratados y de 15 meses (IC del 95 %: 7,46 - NR) para los pacientes tratados previamente ($p=0,900$, prueba de rango logarítmico).

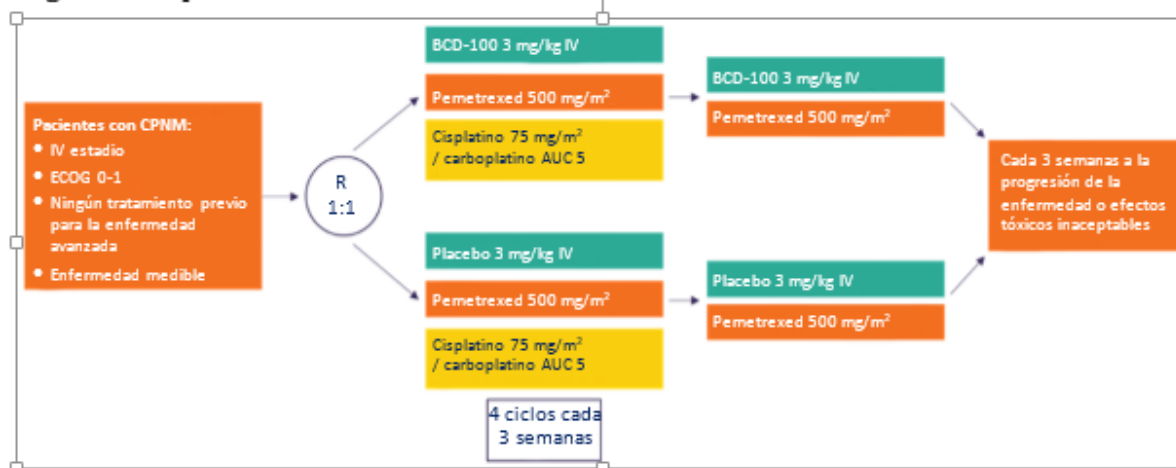
Estudio clínico de fase III BCD-100-3/DOMAJOR

El estudio BCD-100-3 (DOMAJOR, NCT03912389) es un estudio clínico internacional multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de BCD-100 (BIOCAD S.A.C., Rusia) en combinación con pemetrexed+cisplatino/carboplatino en comparación con placebo en combinación con pemetrexed+cisplatino/carboplatino como tratamiento de primera línea en sujetos con cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado.

El criterio de valoración principal del estudio es la supervivencia global. Los criterios de valoración secundarios incluyen la PFS y la TRG, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, etc.

A continuación se presenta el plan de estudio BCD-100-3/DOMAJOR.

Figura 6. El plan del estudio BCD-100-3/DOMAJOR



Evaluación de la supervivencia global

La tabla siguiente muestra los resultados de la evaluación de la supervivencia global en la población FAS.

Tabla 7. Resultados de la evaluación de la supervivencia global. Conjunto de análisis completo (n=292)

Parámetro	BCD-100+quimioterapia (N = 143)	Placebo+quimioterapia (N = 149)	HR (IC 95%) ²	valor p ³	Superioridad de la eficacia del BCD-100 sobre el placebo
Número de sujetos con evento (%)	48 (33,6)	80 (53,7)	0,51 (0,35; 0,73)	0,0001	Mostrada
Mediana de OS (meses) (IC 95%) ¹	NA (22,280; NA)	14,550 (11,730; 19,150)			
Tasa de OS a los 6 meses (%) ¹	87,0	78,1			

Parámetro	BCD-100+quimioterapia (N = 143)	Placebo+quimioterapia (N = 149)	HR (IC 95%) ²	valor p ³	Superioridad de la eficacia del BCD-100 sobre el placebo
Tasa de OS a los 12 meses (%) ¹	75,6	59,0			
Tasa de OS a los 18 meses (%) ¹	64,1	42,2			
Tasa de OS a los 24 meses (%) ¹	59,0	36,3			
Mediana de seguimiento (meses) (IC 95%) ¹ □	18,040 (15,930; 21,650)	17,910 (15,900; 21,950)			

Nota: ¹ estimación de Kaplan-Meier, ² modelo de Cox ajustado por covariables, ³ prueba de rango logarítmico estratificada, □ estimador de Kaplan-Meier inverso. OS: supervivencia global, IC: intervalo de confianza, HR: cociente de riesgo de BCD-100 frente a placebo. Se realizó un análisis estratificado de las variables de estratificación utilizadas en la aleatorización dinámica basada en los datos del IWRS: uso de medicamento basado en platino (carboplatino o cisplatino), expresión de PD-L1 (TPS <1% o ≥1%), raza (asiática o no asiática). NA: no aplicable.

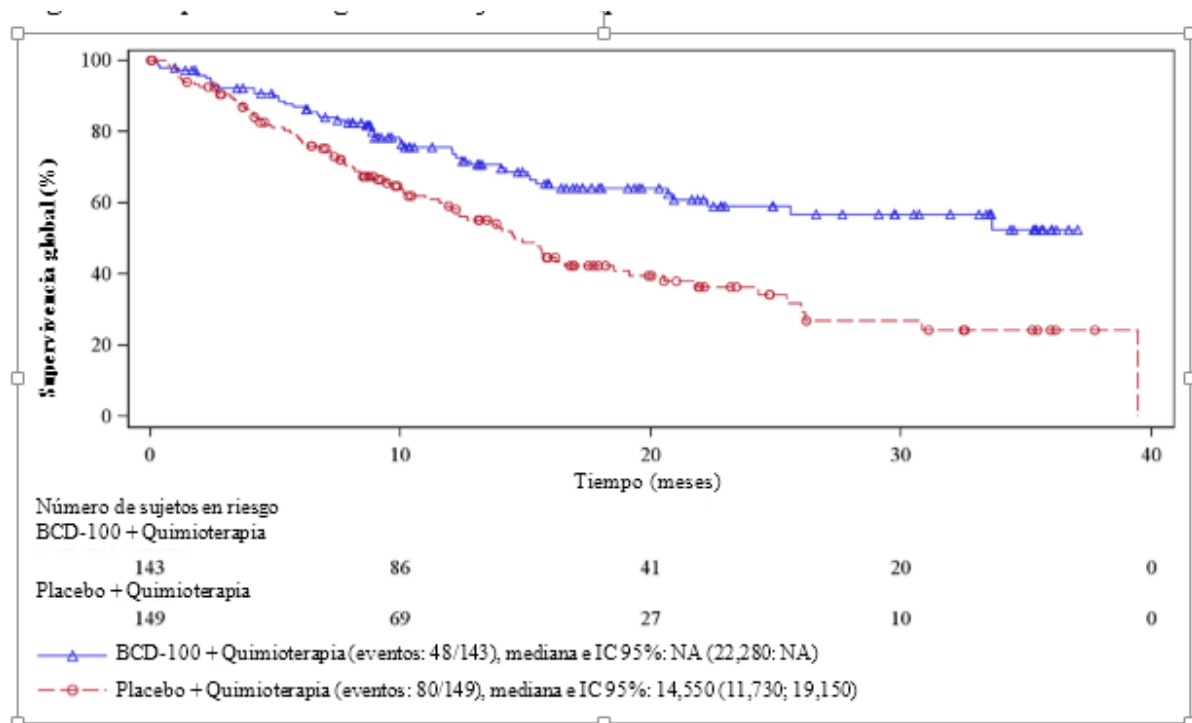
La hipótesis principal del estudio es que el BCD-100 en combinación con quimioterapia prolonga la OS en comparación con el placebo con quimioterapia.

El análisis primario del criterio de valoración primario se planificó en la población FAS, la mediana de OS no se alcanzó en el grupo BCD-100+quimioterapia y fue de 14,550 meses en el grupo Placebo+quimioterapia. La OS a 24 meses fue del 59,0% en el grupo BCD-100+quimioterapia y del 36,3% en el grupo Placebo+quimioterapia.

La comparación mediante una prueba de rango logarítmico estratificada mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$) entre los grupos de tratamiento. El análisis del criterio de valoración primario mostró que el cociente de riesgos del BCD-100 frente al placebo es de 0,51 (IC del 95%: 0,35; 0,73), por lo que el límite superior del IC de la HR en la población FAS es inferior a 1. Por lo tanto, se confirma la superioridad de la terapia utilizada en el grupo BCD-100+quimioterapia sobre el grupo Placebo+quimioterapia.

Por lo tanto, se confirma la hipótesis estadística primaria de superioridad del BCD-100 sobre el placebo.

Figura 7. Supervivencia global. Conjunto completo de análisis



Supervivencia sin progresión

El análisis primario de la PFS se realizó en la población FAS. El análisis se realizó según los criterios RECIST 1.1 e iRECIST.

La tabla siguiente muestra los resultados de la evaluación de la PFS en la población FAS.

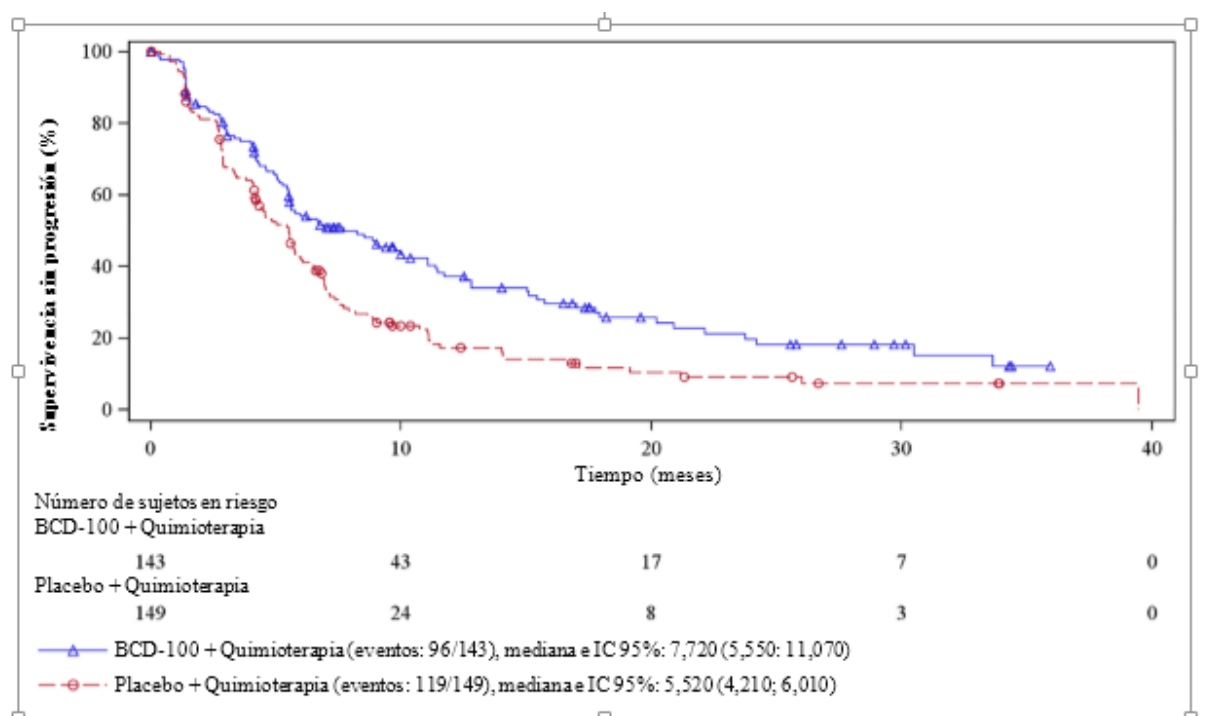
Tabla 8. Supervivencia libre de progresión según los criterios RECIST 1.1 evaluada mediante revisión central independiente ciega (BICR). Conjunto de análisis completo (n=292)

Parámetro	BCD-100+quimioterapia (N = 143)	Placebo+quimioterapia (N = 149)	HR (IC 95%) ²	valor p ³
Número de sujetos con evento (%)	96 (67,1)	119 (79,9)	0,65 (0,49; 0,85)	0,0004
Mediana de PFS (meses) (IC 95%) ¹	7,720 (5,550; 11,070)	5,520 (4,210; 6,010)		
Tasa de PFS a los 6 meses (%) ¹	54,0	42,6		
Tasa de PFS a los 12 meses (%) ¹	37,2	17,3		
Tasa de PFS a los 18 meses (%) ¹	25,7	11,7		
Tasa de PFS a los 24 meses (%) ¹	19,7	9,1		

Nota: ¹ estimación de Kaplan-Meier, ² modelo de Cox ajustado por covariables, ³ prueba de rango logarítmico estratificada. PFS: supervivencia sin progresión, IC: intervalo de confianza, HR: hazard ratio BCD-100 frente a placebo. Se realizó un análisis estratificado de las variables de estratificación utilizadas en la aleatorización dinámica basada en los datos del IWRS: uso de medicamento basado en platino (carboplatino o cisplatino), expresión de PD-L1 (TPS <1% o ≥1%), raza (asiática o no asiática).

En la población FAS, la comparación mediante una prueba de rango logarítmico estratificada ($p=0,0004$ para RECIST 1.1 y $p=0,002$ para iRECIST) mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. El límite superior del IC del HR es inferior a 1. Por lo tanto, la superioridad de la terapia utilizada en el grupo BCD-100+quimioterapia sobre el grupo Placebo+quimioterapia por el valor de la OS se confirma por el análisis de la PFS.

Figura 8. Supervivencia sin progresión según los criterios RECIST 1.1 evaluada por BICR. Conjunto completo de análisis



Tasa de respuesta global

El análisis de TRG se realizó únicamente en la población FAS. La tabla siguiente muestra los resultados de la evaluación de la PFS.

Tabla 9. Resultados de la evaluación de la respuesta al tratamiento según los criterios RECIST 1.1 evaluados por BICR. Conjunto completo de análisis

Parámetro	BCD-100 +quimioterapia (N = 143) n (%)	Placebo +quimioterapia (N = 149) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Diferencia de riesgo (IC 95%) ²	valor p ³
Respuesta completa (RC)	1 (0,7)	0	1 (0,3)		
Respuesta parcial (RP)	71 (49,7)	41 (27,5)	112 (38,4)		
Enfermedad estable (EE)	43 (30,1)	69 (46,3)	112 (38,4)		
Respuesta no completa / Enfermedad no progresiva (Non-CR / Non-PD)	0	1 (0,7)	1 (0,3)		
Enfermedad progresiva (EP)	16 (11,2)	19 (12,8)	35 (12,0)		

Parámetro	BCD-100 +quimioterapia (N = 143) n (%)	Placebo +quimioterapia (N = 149) n (%)	Total (N = 292) n (%)	Diferencia de riesgo (IC 95%) ²	valor p ³
No evaluable (NE)	11 (7,7)	19 (12,8)	30		
Sin enfermedad (SE)	1 (0,7)	0	1 (0,3)		
Tasa de control de la enfermedad (RC+RP+EE) (IC 95% ¹)	115 (80,4) (73,0; 86,6)	110 (73,8) (66,0; 80,7)	225 (77,1) (71,8; 81,8)	0,05 (-0,04; 0,15)	0,2673
Tasa de respuesta objetiva (RC+RP) (IC 95% ¹)	72 (50,3) (41,9; 58,8)	41 (27,5) (20,5; 35,4)	113 (38,7) (33,1; 44,5)	0,21 (0,11; 0,32)	0,0001
Nota: ¹ intervalo de confianza por el método exacto de Clopper-Pearson, ² intervalo de confianza estratificado por el método de Miettinen-Nurminen, ³ prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Sólo se tiene en cuenta la mejor respuesta objetiva.					

Hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tanto según los criterios RECIST 1.1 (p=0,0001, Tabla 11 9) como iRECIST (p<0,0001).

Por lo tanto, la superioridad de la terapia utilizada en el grupo BCD-100+quimioterapia sobre el grupo Placebo+quimioterapia por el valor de OS se confirma por el análisis TRG.

Población pediátrica

HIRTECO® no se estudió en pacientes pediátricos.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética del HIRTECO® se estudió en 241 pacientes con melanoma irresecable o metastásico, que recibieron HIRTECO® en dos regímenes de dosificación: 1 mg/kg cada 2 semanas o 3 mg/kg cada 3 semanas y en 292 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, que recibieron HIRTECO® en régimen de dosificación de 3 mg/kg cada 3 semanas con quimioterapia.

Absorción

El HIRTECO® se administra por vía intravenosa, por lo que su biodisponibilidad es inmediata y completa.

Distribución

En consonancia con una distribución extravascular limitada, el volumen de distribución del HIRTECO® en estado estacionario es bajo (~3,9 L; CV: 88 %). Como era de esperar para un anticuerpo, el HIRTECO® no se une a las proteínas plasmáticas de forma específica.

Biotransformación

HIRTECO® se cataboliza a través de vías no específicas; el metabolismo no contribuye a su eliminación.

Eliminación

El aclaramiento del HIRTECO® es lineal a dosis de 1 mg/kg cada dos semanas a 3 mg/kg cada 3 semanas. El aclaramiento del HIRTECO® tras la primera dosis es de aproximadamente

0,5 L/día (CV: 67 %). El valor medio de la semivida terminal ($T_{1/2}$) del HIRTECO® es de 14 días (CV: 96 %) en estado estacionario.

Linealidad/no linealidad

En los regímenes de dosificación de 1 mg/kg cada dos semanas a 3 mg/kg cada 3 semanas, se observó que la cinética del HIRTECO® era lineal y proporcional a la dosis, lo que sugiere la saturación de la vía mediada por la diana.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos sobre las características PK del HIRTECO® en poblaciones especiales.

Insuficiencia renal

HIRTECO® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave. No se evaluó el efecto de la insuficiencia renal leve o moderada en el aclaramiento del HIRTECO®.

Deterioro de la función hepática

HIRTECO® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. No se evaluó el efecto de la insuficiencia renal leve sobre el aclaramiento del HIRTECO®.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Preparación y administración de la infusión

- Equilibrar el vial a temperatura ambiente (igual o inferior a 25°C).
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de su administración. El HIRTECO® es un líquido incoloro o amarillo claro, de transparente a ligeramente opalescente.
- Extraer el volumen necesario de concentrado y transferirlo a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio 9 mg/mL (0,9 %) o glucosa 50 mg/mL (5 %) para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile entre 0,5 y 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida por inversión suave.
- Administrar la solución de infusión por vía intravenosa durante 60 minutos. La primera infusión del HIRTECO® se administra durante 60 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la siguiente dosis del HIRTECO® puede administrarse en 30 minutos.
- No coadministre otros medicamentos a través de la misma vía de infusión.
- HIRTECO® es de un solo uso. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 2025/12/08