

Polivy

▼ M R EF

Roche

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 140 mg
(Vitt till gråvitt frystorkat pulver (pulverkaka))

Antineoplastiska medel; andra antineoplastiska medel;
monoklonala antikroppar

Aktiv substans:

Polatuzumab vedotin

ATC-kod:

L01FX14

Läkemedel från Roche omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Polivy pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 30 mg och 140 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 24 maj 2022. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny

säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Polivy i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison

(R-CHP) är avsett för behandling av vuxna patienter med tidigare obehandlat diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL).

Polivy i kombination med bendamustin och rituximab är avsett för behandling av vuxna patienter med relapserande/refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom

(DLBCL) som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Aktiva allvarliga infektioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Polivy får endast administreras under noga övervakning av sjukvårdspersonal med erfarenhet av diagnos och behandling av cancerpatienter.

Dosering

Diffust storcelligt B-cellslymfom

Tidigare obehandlade patienter

Den rekommenderade dosen av Polivy är 1,8 mg/kg och ges som en intravenös infusion var 21:e dag i kombination med rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin och prednison (R-CHP) under 6 cykler. Polivy, rituximab, cyklofosfamid och doxorubicin kan administreras i valfri ordning på dag 1 efter administrering av prednison. Prednison administreras på dag 1-5 i varje cykel. I cykel 7 och 8 ges rituximab som monoterapi.

För dosering av de kemoterapeutiska medel som ges i kombination med Polivy till patienter med tidigare obehandlat DLBCL hänvisas till respektive produktresumé.

Relapserande eller refraktära patienter

Den rekommenderade dosen av Polivy är 1,8 mg/kg kroppsvikt, och ges som en intravenös infusion var 21:e dag i kombination med bendamustin och rituximab under 6 cykler. Polivy, bendamustin och rituximab kan administreras i valfri ordning på dag 1 i varje cykel. Vid administrering med Polivy är den rekommenderade dos en av bendamustin 90 mg/m^2 per dag på dag 1 och dag 2 i varje cykel och den rekommenderade dosen av rituximab är 375 mg/m^2 på dag 1 i varje cykel. På grund av begränsad klinisk erfarenhet av patienter som behandlas med 1,8 mg/kg Polivy med en total dos på $>240 \text{ mg}$, rekommenderas det att inte överstiga dosen 240 mg/cykel .

Tidigare obehandlade och relapserande eller refraktära patienter

Om inte premedicinering redan givits, ska premedicinering med antihistamin och antipyretika ges till patienter före administrering av Polivy.

Försenade eller missade doser

Om en planerad dos av Polivy missats, ska den ges så snart som möjligt. Administreringsschemat ska anpassas för att upprätthålla ett 21 dagars intervall mellan doserna.

Dosjusteringar

Infusionshastigheten för Polivy ska minskas eller infusionen avbrytas om patienten utvecklar en infusionsrelaterad reaktion. Infusionen av Polivy ska avbrytas omedelbart om patienten får en livshotande reaktion och därefter inte återupptas.

Möjliga dosjusteringar av Polivy är olika för patienter med tidigare obehandlat DLBCL och för patienter med relapserande eller refraktär sjukdom.

För dosjustering för att hantera perifer neuropati (avsnitt Varningar och försiktighet), se tabell 1 nedan.

Tabell 1 Dosjusteringar av Polivy vid perifer neuropati (PN)

Indikation	Svårhetsgrad av perifer neuropati (PN) på dag 1 i någon cykel	Dosjustering
Tidigare obehandlat DLBCL	Grad 2 ^a	Sensorisk neuropati:

		• Minska dosen av Polivy till 1,4 mg/kg. • Om grad 2 kvarstår eller återkommer på dag 1 i en efterföljande cykel, sänk Polivy till 1,0 mg/kg. • Om dosen redan är 1,0 mg/kg och grad 2 uppstår på dag 1 i en efterföljande cykel, avsluta Polivy-behandling en. Motorisk neuropati: • Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. • Starta om Polivy i nästa cykel med 1,4 mg/kg. • Om dosen redan är 1,4 mg/kg och grad 2 uppstår på dag 1 i en
--	--	--

		efterföljande cykel, avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. Starta om Polivy med 1,0 mg/kg. ● Om dosen redan är 1,0 mg/kg och grad 2 uppstår på dag 1 i en efterföljande cykel, avsluta Polivy-behandling en. Vid samtidig sensorisk och motorisk neuropati, följ de strängaste rekommendationerna ovan.
	Grad 3 ^a	Sensorisk neuropati: ● Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 2. ● Sänk Polivy till 1,4 mg/kg.

		● Om dosen redan är 1,4 mg/kg, sänk Polivy till 1,0 mg/kg. Om dosen redan är 1,0 mg/kg, avsluta Polivy-behandlingen. Motorisk neuropati: ● Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. ● Starta om Polivy i nästa cykel med 1,4 mg/kg. ● Om dosen redan är 1,4 mg/kg och grad 2-3 uppstår, avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. Starta om Polivy med 1,0 mg/kg. ● Om dosen redan är 1,0 mg/kg och grad 2-3 uppstår, avsluta
--	--	--

		Polivy-behandling en. Vid samtidig sensorisk och motorisk neuropati, följ de strängaste rekommendationerna ovan.
	Grad 4	Avsluta Polivy-behandlingen
R/R DLBCL	Grad 2-3	Avvakta med Polivy-behandling tills förbättring till grad ≤ 1. Om återhämtning till grad ≤ 1 sker på eller före dag 14, starta om behandlingen med Polivy med en permanent reducerad dos på 1,4 mg/kg. Om en tidigare dosreduktion till 1,4 mg/kg har skett, avbryt Polivy-behandlingen. Om inte återhämtning till grad ≤ 1 skett på

		eller före dag 14, avsluta Polivy-behandlingen.
	Grad 4	Avsluta Polivy-behandlingen.

^a Administrering av R-CHP kan fortsätta.

För dosjustering för att hantera myelosuppression
(avsnitt Varningar och försiktighet), se tabell 2 nedan.

Tabell 2 Dosjusteringar av Polivy, kemoterapi och rituximab för att hantera myelosuppression

Indikation	Svårhetsgrad av myelosuppression på dag 1 i någon cykel	Dosjustering ¹
Tidigare obehandlat DLBCL	Grad 3-4 Neutropeni	Avvakta med all behandling tills ANC återgår till $>1000/\mu\text{l}$. Om ANC återgår till $>1000/\mu\text{l}$ på eller före dag 7, fortsatt all behandling utan ytterligare dosreduktioner. Om ANC återgår till $>1000/\mu\text{l}$ efter dag 7: • starta om all behandling med en dosreduktion a

		v cyklofosfamid och/eller doxorubicin med 25-50%. • om cyklofosfamid och/eller doxorubicin redan har sänkts med 25%, överväg att sänka det ena eller båda läkemedlen till 50%.
	Grad 3-4 Trombocytopeni	Avvakta med all behandling tills blodplättarna återhämtar sig till $>75000/\mu\text{l}$. Om nivån av blodplättar återhämtar sig till $>75000/\mu\text{l}$ på eller före dag 7, fortsätt all behandling utan dosreduktioner. Om nivån av blodplättar återhämtar sig till $>75000/\mu\text{l}$ efter dag 7:

		• starta om all behandling; överbäg en dosreduktion av cyklofosfamid och/eller doxorubicin med 25-50%. • om cyklofosfamid och/eller doxorubicin redan har sänkts med 25%, överväg att sänka det ena eller båda läkemedlen till 50%.
R/R DLBCL	Grad 3-4 Neutropeni ¹	Avvakta med all behandling tills ANC återgår till >1000/μl. Om ANC återgår till >1000/μl på eller före dag 7, fortsätt all behandling utan ytterligare dosreduktioner. Om ANC återgår till >1000/μl efter dag 7:

		• starta om all behandling med en dosreduktion av bendamustin från 90 mg/m² till 70 mg/m² eller 70 mg/m² till 50 mg /m². • om bendamustin redan dosreducerats till 50 mg/m², avsluta all behandling.
	Grad 3 -4 Trombocytopeni ¹	Avvakta med all behandling tills blodplättarna återhämtar sig till >75000/μl. Om nivån av blodplättar återhämtar sig till >75000/μl på eller före dag 7, fortsätt all behandling utan dosreduktioner. Om nivån av blodplättar återhämtar sig till >75000/μl efter dag 7:

		• starta om all behandling med en dosreduktion av bendamustin från 90 mg/m² till 70 mg/m² eller 70 mg/m² till 50 mg/m². • om bendamustin redan dosreducerats till 50 mg/m², avsluta all behandling.
--	--	---

¹Om den primära orsaken beror på lymfom behöver dosen av bendamustin möjligen inte reduceras.

* ANC: absolut neutrofiltal

För dosjusteringar för att hantera infusionsrelaterade reaktioner (avsnitt Varningar och försiktighet), se tabell 3 nedan.

Tabell 3 Dosjusteringar av Polivy vid infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Indikation	Svårighetsgrad av IRR på dag 1 i någon cykel	Dosmodifiering
	Grad 1-3 IRR	

Tidigare obehandlat och R/R DLBCL		Avbryt infusionen av Polivy och ge symtomlindrande behandling. Vid första uppträdandet av grad 3 av väsande andning, bronkospasm eller urtikaria ska behandling med Polivy avbrytas permanent. Vid återkommande fall av grad 2 av väsande andning eller urtikaria, eller av något återkommande grad-3-symtom ska behandling med Polivy avbrytas permanent. I övriga fall kan, efter fullständig återhämtning från symptom, infusionen återupptas med en halvering av den ursprungliga
--	--	---

		infusionshastigheten. Vid avsaknad av infusionsrelaterade symptom kan infusionshastigheten gradvis ökas med 50 mg/timme var 30:e minut. Vid nästa cykel infunderas Polivy under 90 minuter. Om inga infusionsrelaterade reaktioner uppstår kan efterföljande infusioner administreras under 30 minuter. Premedicinering ska ges före varje cykel.
	Grad 4 IRR	Avbryt infusionen med Polivy omedelbart. Ge symtomlindrande behandling. Behandling med Polivy avbryts permanent.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Polivy är nödvändig hos patienter ≥ 65 år (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av Polivy är nödvändig hos patienter med kreatininclearance (KrCl) > 30 ml/min. En rekommenderad dos har inte fastställts för patienter med KrCl < 30 ml/min på grund av begränsade data.

Nedsatt leverfunktion

Administrering av Polivy hos patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (bilirubin högre än $1,5 \times$ övre normalvärdet (ULN) ska undvikas).

Ingen dosjustering av startdosen för Polivy krävs för patienter med mild leverfunktionsnedsättning (bilirubin högre än ULN till lägre än eller upp till $1,5 \times$ ULN eller aspartattransaminas [ASAT] högre än ULN).

I en studerad population med mild leverfunktionsnedsättning (definierad som ASAT eller ALAT $> 1,0$ till $2,5 \times$ ULN eller totalbilirubin $> 1,0$ till $1,5 \times$ ULN), sågs en ökning på inte mer än 40% av exponeringen av okonjugerat MMAE, vilket inte bedömdes vara kliniskt signifikant.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Polivy är avsett för intravenös användning.

Den initiala dosen av Polivy ska ges som en intravenös infusion under 90 minuter. Patienterna ska övervakas för överkänslighet/infusionsrelaterade reaktioner under infusionen och i minst 90 minuter efter den initiala dosen har avslutats.

Om den tidigare infusionen tolererats väl kan efterföljande infusioner av Polivy administreras under 30 minuter. Patienten ska övervakas under infusionen och i minst 30 minuter efter avslutad infusion.

Polivy måste beredas och spädas aseptiskt under överinseende av sjukvårdspersonal. Den ska administreras som en intravenös infusion med hjälp av en särskild infusionsslang utrustad med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande, inbyggt eller monterat filter (0,2 eller 0,22 mikrometer porstorlek) och kateter. Polivy får inte administreras som intravenös stötdos eller bolusinjektion.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Polivy innehåller en cytotoxisk komponent som är kovalent bunden till den monoklonala antikroppen. Följ anvisningar om korrekt beredning och destruktion (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet för biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Myelosuppression

Allvarlig och svår neutropeni samt febril neutropeni har rapporterats hos patienter som behandlats med Polivy så tidigt som i första behandlingscykeln. Profylaktisk administrering av granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF) krävdes vid den kliniska utvecklingen och ska övervägas. Trombocytopeni av grad 3, grad 4 eller vid anemi kan också inträffa vid behandling med Polivy. Fullständig blodstatus ska monitoreras före varje dos av Polivy. Mer frekvent övervakning av laboratorieresultat och/eller uppskjutande eller avbrytande av Polivy ska övervägas för patienter med neutropeni av grad 3 eller grad 4 och/eller vid trombocytopeni (se avsnitt Dosering).

Perifer neuropati (PN)

PN har rapporterats hos patienter som behandlats med Polivy så tidigt som i första behandlingscykeln och risken ökar med sekventiella doser. Patienter med redan existerande PN kan

uppleva försämring av detta tillstånd. PN som rapporterats vid behandling med Polivy är övervägande sensorisk PN. Emellertid har även motor- och sensorimotorisk PN rapporterats. Patienterna ska övervakas för symptom på PN såsom hypoestesi, hyperestesi, parestesi, dysestesi, neuropatisk smärta, brännande känsla, muskelsvaghet eller gångstörning. Patienter som upplever ny eller en försämring av PN kan kräva en senareläggning, dosminskning eller avbrytande av behandlingen med Polivy (se avsnitt Dosering).

Infektioner

Allvarliga, livshotande eller dödliga infektioner, inklusive opportunistiska infektioner, såsom pneumoni (inklusive *pneumocystis jirovecii* och övrig fungoral pneumoni), bakteriemi, sepsis, herpesinfektion och cytomegalovirusinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med Polivy (se avsnitt Biverkningar). Reaktivering av latenta infektioner har rapporterats. Patienterna ska övervakas noggrant under behandlingen för tecken på bakterie-, svamp- eller virusinfektioner och kontakta sjukvården om tecken eller symtom uppträder. Antiinfektiv profylax ska övervägas under hela behandlingstiden med Polivy. Polivy ska inte ges vid en aktiv svår infektion. Polivy och eventuell samtidig kemoterapi ska avbrytas hos patienter som utvecklar allvarliga infektioner.

Humant immunbristvirus (HIV)

Polivy har inte utvärderats hos patienter med HIV. Avseende samtidig administrering av CYP3A-hämmare, se avsnitt Interaktioner.

Immunisering

Levande eller levande försvagade vacciner ska inte ges samtidigt med behandlingen. Studier har inte utförts på patienter som nyligen fått levande vacciner.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

PML har rapporterats vid behandling med Polivy (se avsnitt Biverkningar). Patienter ska övervakas noggrant för nya eller förvärrade neurologiska, kognitiva eller beteendeförändringar som tyder på PML. Polivy och eventuell samtidig kemoterapi ska avvaktas om PML misstänks och permanent avbrytas om diagnosen är bekräftad.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Patienter med stor tumörbörda och snabbt prolifererande tumör kan ha ökad risk för TLS. Lämpliga åtgärder/profylax i enlighet med lokala riktlinjer ska vidtas före behandling med Polivy. Patienter ska övervakas noga för TLS under behandling med Polivy.

Infusionsrelaterade reaktioner (IRR)

Polivy kan orsaka IRR, inklusive allvarliga fall. Fördröjda IRR har inträffat så sent som 24 timmar efter Polivyadministrering. Ett antihistamin och antipyretikum ska administreras innan Polivy ges och patienter ska hållas under noggrann uppsikt under infusionen. Om en IRR uppstår, avbryt infusionen och vidta nödvändiga medicinska åtgärder (se avsnitt Dosering).

Embryo-fostertoxicitet

Baserat på verkningsmekanism och prekliniska studier kan Polivy vara skadligt för fostret när det administreras till gravida kvinnor (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Gravida kvinnor ska informeras om risk för fostret.

Fertila kvinnor rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med Polivy och i minst 9 månader efter den sista dosen (se avsnitt Graviditet). Manliga patienter med kvinnliga partners i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med Polivy och i minst 6 månader efter den sista dosen (se avsnitt Graviditet).

Fertilitet

I prekliniska studier har polatuzumab vedotin visat på testikeltoxicitet och kan försämra manlig reproduktiv förmåga och fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför ska män som behandlas med Polivy rådas att lämna spermaprov för förvaring innan behandlingen inleds (se avsnitt Graviditet).

Äldre

Av 435 tidigare obehandlade DLBCL-patienter som behandlades med Polivy i kombination med R-CHP i studie GO39942 var 227 (52,2%) ≥ 65 års ålder. Allvarliga biverkningar hos patienter ≥ 65 förekom med en incidens på 39,2% medan incidensen hos patienter < 65 år var 28,4%. En liknande incidens av allvarliga biverkningar sågs hos äldre patienter i behandlingsarmen med R-CHOP.

Av 151 tidigare behandlade DLBCL-patienter som behandlades med Polivy i kombination med bendamustin och rituximab (BR) i studie GO29365 var 103 (68%) ≥ 65 års ålder. Patienter i åldern ≥ 65 hade liknande incidens av allvarliga biverkningar (55%) som patienter i åldern < 65 (56%). Kliniska studier med Polivy inkluderade inte tillräckligt antal patienter i åldern ≥ 65 år för att fastställa om de svarar annorlunda jämfört med yngre patienter.

Levertoxicitet

Allvarliga fall av levertoxicitet som överensstämde med hepatocellulär skada, inklusive förhöjda transaminaser och/eller bilirubin, har inträffat hos patienter som behandlats med Polivy (se avsnitt Biverkningar). Tidigare leversjukdom, förhöjda leverenzymvärden innan behandlingen inleds samt samtidig behandling med andra läkemedel kan öka risken. Leverenzymmer och bilirubinnivån ska övervakas (se avsnitt Dosering).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Inga specifika kliniska läkemedelsinteraktionsstudier med polatuzumab vedotin hos människor har utförts.

Läkemedelsinteraktioner med samtidig användning av andra läkemedel som är CYP3A4-hämmare, substrat eller inducerare och andra läkemedel som är P-gp-hämmare

Baserat på fysiologiska farmakokinetiska (PBPK) modellsimuleringar av MMAE som frigörs från polatuzumab vedotin kan starka CYP3A4- och P-gp-hämmare (t ex ketokonazol) öka arean under koncentration-tidskurvan (AUC) för okonjugerat MMAE med 48%. Försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med CYP3A4-hämmare. Patienter som samtidigt får starka CYP3A4-hämmare (t ex boceprevir, klaritromycin, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodon, nelfinavir, posakonazol, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, telitromycin, vorikonazol) ska monitoreras noggrant för tecken på toxicitet.

Okonjugerad MMAE förväntas inte förändra AUC för samtidigt administrerade läkemedel som är CYP3A4-substrat (t ex midazolam).

Starka CYP3A4-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan minska exponeringen för okonjugerat MMAE.

Läkemedelsinteraktioner med rituximab, bendamustin, cyklofosfamid och doxorubicin i kombination med polatuzumab vedotin

Samtidig administrering med polatuzumab vedotin påverkar inte farmakokinetiken för rituximab, bendamustin, cyklofosfamid och doxorubicin. Samtidig behandling med rituximab är förknippat med en ökning av antikroppskonjugerad MMAE (acMMAE) plasma AUC

med 24% och en minskning av okonjugerad MMAE plasma AUC med 37%, baserat på populationsfarmakokinetisk analys. AUC i plasma för acMMAE och okonjugerat MMAE för Polivy plus R-CHP överensstämmer med andra studier av Polivy. Ingen dosjustering krävs.

Bendamustin påverkar inte acMMAE och okonjugerad MMAE plasma AUC.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder / preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor

Kvinnor i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med polatuzumab vedotin och i minst 9 månader efter sista dosen.

Män

Manliga patienter med kvinnliga partners i fertil ålder ska rekommenderas att använda effektivt preventivmedel under behandling med polatuzumab vedotin och i minst 6 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data för gravida kvinnor som använder Polivy. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på verkningsmekanismen och prekliniska studier kan polatuzumab vedotin vara skadligt för fostret då det ges till en gravid kvinna. För kvinnor i fertil ålder ska

graviditetstest utföras före behandling. Polivy rekommenderas inte under graviditet eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel, såvida inte den potentiella nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om polatuzumab vedotin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för spädbarn som ammas kan inte uteslutas. Kvinnor ska sluta amma under behandling med Polivy och i minst 3 månader efter den sista dosen.

Fertilitet

I prekliniska studier har polatuzumab vedotin resulterat i toxicitet i testiklar och kan försämra reproduktiv funktion och fertilitet hos män (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Därför ska män som ska behandlas med detta läkemedel rådas att lämna spermaprov för förvaring innan behandlingen inleds. Män som behandlas med Polivy ska avrådas från att medverka till en graviditet under behandlingen och upp till 6 månader efter sista dosen.

Trafik

Polivy har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. IRR, PN, trötthet och yrsel kan uppstå under behandling med Polivy (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för Polivy har utvärderats hos 435 patienter i studie GO39942 (POLARIX). Biverkningarna som beskrivs i avsnitt Biverkningar identifierades:

- under behandling och uppföljning av tidigare obehandlade DLBCL-patienter från den pivotala kliniska studien GO39942 (POLARIX), som fick Polivy plus R-CHP (n=435) eller R-CHOP (n=438). I gruppen som fick Polivy plus R-CHP fick 91,7% 6 cykler med Polivy medan 88,5% av patienterna i R-CHOP-gruppen fick 6 cykler med vinkristin.

Hos tidigare obehandlade DLBCL-patienter behandlade med Polivy plus R-CHP:

- De mest frekvent rapporterade ($\geq 30\%$) biverkningarna hos patienter behandlade med Polivy plus R-CHP för tidigare obehandlat DLBCL var perifer neuropati (52,9%), illamående (41,6%), neutropeni (38,4%) och diarré (30,8%).
- Allvarliga biverkningar rapporterades hos 24,1% av patienterna som behandlades med Polivy plus R-CHP.
- De vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades hos $\geq 5\%$ var febril neutropeni (10,6%) och pneumoni (5,3%).
- Biverkningen som ledde till att behandlingen avbröts hos $>1\%$ av patienterna behandlade med Polivy plus R-CHP var pneumoni (1,1%).

Säkerheten för Polivy har utvärderats hos 151 patienter i studie GO29365. Biverkningarna som beskrivs i avsnitt Biverkningar identifierades:

- under behandling och uppföljning av tidigare behandlade DLBCL-patienter (n=151) från den pivotala kliniska prövningen

GO29365. Detta inkluderar patienter i "run-in"-fasen (n = 6), randomiserade patienter (n = 39), och "extension"-kohortpatienterna (n=106) som fick Polivy plus BR jämfört med randomiserade patienter (n = 39) som enbart fick BR. Patienter i behandlingsarmarna fick en median av 5 behandlingscykler medan randomiserade patienter i den jämförande behandlingsarmen fick en median av tre behandlingscykler.

Hos tidigare behandlade DLBCL-patienter behandlade med Polivy plus BR:

- De mest frekvent rapporterade ($\geq 30\%$) biverkningarna (oavsett grad) hos patienter som behandlades med Polivy plus BR för tidigare behandlad DLBCL var neutropeni (45,7%), diarré (35,8%), illamående (33,1%), trombocytopeni (32,5%), anemi (31,8%) och perifer neutropati (30,5%).
- Allvarliga biverkningar rapporterades hos 41,7% av patienterna som behandlades med Polivy plus BR.
- De vanligaste allvarliga biverkningar som rapporterades hos $\geq 5\%$ av patienterna var febril neutropeni (10,6%), sepsis (9,9%), pneumoni (8,6%) och pyrexia (7,9%).
- Biverkningen som ledde till att behandlingen avbröts hos $>5\%$ av patienterna som behandlades med Polivy plus BR var trombocytopeni (7,9%).

Sammanfattande tabell av biverkningar från kliniska studier

Biverkningarna hos 586 patienter behandlade med Polivy redovisas i tabell 4. Biverkningarna är uppdelade efter MedDRA organsystemklass och frekvens. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$), mindre vanliga

($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Tabell över biverkningar hos patienter som behandlats med Polivy i kliniska studier

Infektioner och infestationer	
Mycket vanliga	pneumoni ^a , övre luftvägsinfektion
Vanliga	sepsis ^a , herpesvirusinfektion ^a , cytomegalovirusinfektion, urinvägsinfektion ^c
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	febril neutropeni, neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni
Vanliga	lymfopeni, pancytopeni
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	hypokalemi, hypokalcemi, hypoalbuminemi, minskad aptit
Vanliga	hypokalcemi, hypoalbuminemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	perifer neuropati
Vanliga	yrsel
Ögon	
Mindre vanliga	dimsyn ^b
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	hosta
Vanliga	pneumonit, dyspné ^c

Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	diarré, illamående, förstoppning, kräkningar, mukosit ^c , magsmärtor
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	alopeci ^c
Vanliga	klåda (pruritus), hudinfektioner ^c , hudutslag ^c , torr hud ^c
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	artralgi, myalgi ^c
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	pyrexia, fatigue, asteni
Vanliga	perifert ödem ^c , frossa
Undersökningar	
Mycket vanliga	viktminskning
Vanliga	transaminasökning, lipasökning ^b , hypofosfatemi
Skador, förgiftning och behandlingskomplikationer	
Mycket vanliga	infusionsrelaterad reaktion

^a Biverkningar kopplade till dödlig utgång

^b Biverkningar som endast observerats vid relapserande eller refraktärt DLBCL.

^c Biverkningar som endast observerats vid tidigare obehandlat DLBCL.

De förtecknade biverkningar observerades vid både tidigare obehandlat DLBCL och relapserande eller refraktärt DLBCL utom de med fotnoter.

Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar: inga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Myelosuppression

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) avbröt 0,5% av patienterna i behandlingsarmen med Polivy plus R-CHP studiebehandlingen på grund av neutropeni. I behandlingsarmen med R-CHOP avbröt ingen patient studiebehandlingen på grund av neutropeni. Fall av trombocytopeni ledde till att studiebehandlingen avbröts hos 0,2% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med ingen patient i R-CHOP-armen. Ingen patient avbröt behandlingen på grund av anemi i varken Polivy plus R-CHP-armen eller R-CHOP-armen.

I den öppna studien GO29365 avbröt 4% av patienterna i behandlingsarmarna med Polivy i plus BR Polivy-behandlingen på grund av neutropeni jämfört med 2,6% av patienterna i BR-armen som avbröt behandling på grund av neutropeni. Fall av trombocytopeni ledde till att behandlingen avbröts hos 7,9% av patienterna i Polivy plus BR-armarna och 5,1% av patienterna i BR-armen. Inga patienter avbröt behandling på grund av anemi varken i Polivy plus BR-armarna eller BR-armen. I behandlingsarmarna med Polivy plus BR rapporterades neutropeni, trombocytopeni och anemi av grad 3 eller högre hos 40,4%, 25,8% respektive 12,6% av patienterna.

Perifer neuropati (PN)

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades PN av grad 1, 2 och 3 hos 39,1%, 12,2% respektive 1,6% av patienterna i behandlingsarmen med Polivy plus R-CHP. I R-CHOP-armen rapporterades PN av grad 1, 2 och 3 hos 37,2%, 15,5% respektive 1,1% av patienterna. Inga fall av PN av grad 4-5 rapporterades i varken Polivy plus R-CHP-armen eller R-CHOP-armen. 0,7% av patienterna avbröt studiebehandlingen i Polivy plus R-CHP-armen på grund av PN jämfört med 2,3% i R-CHOP-armen. Hos 4,6% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen sänktes dosen av studiebehandlingen på grund av PN jämfört med hos 8,2% i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen var mediantiden till debut av första fallet av PN 2,27 månader jämfört med 1,87 månader i R-CHOP-armen. Fall av PN hade avklingat hos 57,8% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen vid det kliniska brytdatumet jämfört med hos 66,9% i R-CHOP-armen. Mediantiden till återhämtning av perifer neuropati var 4,04 månader i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med 4,6 månader i R-CHOP-armen.

I den öppna studien GO29365 rapporterades PN av grad 1 och grad 2 hos 15,9% respektive 12,6% av patienterna i behandlingsarmen med Polivy plus BR. I BR-armen rapporterades PN av grad 1 och grad 2 hos 2,6% respektive 5,1% av patienterna. En händelse av PN av grad 3 rapporterades i armarna med Polivy plus BR och inga patienter rapporterade händelser av PN i BR-armen. Inga händelser av PN av grad 4-5 rapporterades varken i Polivy plus BR-armarna eller i BR-armen. Behandlingen med Polivy avbröts hos 2,6% av patienterna på grund av PN och 2,0% av patienterna fick dosreducerad Polivy på grund av PN. Inga patienter i BR-armen avbröt behandlingen eller krävde dosreduktion på

grund av PN. För Polivy plus BR-armarna var mediantiden till debut av första händelsen av PN 1,6 månader och 39,1% av patienterna med PN-händelser rapporterade en återgång av besvär.

Infektioner

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades infektioner, inklusive pneumoni och andra typer av infektioner, hos 49,7% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen och hos 42,7% av patienterna i R-CHOP-armen. Infektioner av grad 3-4 förekom hos 14,0% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen och hos 11,2% av patienterna i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen rapporterades allvarliga infektioner hos 14,0% av patienterna och dödliga infektioner rapporterades hos 1,1% av patienterna. I R-CHOP-armen rapporterades allvarliga infektioner hos 10,3% av patienterna och infektioner med dödlig utgång rapporterades hos 1,4% av patienterna. 7 patienter (1,6%) i Polivy plus R-CHP-armen avbröt behandlingen på grund av infektion jämfört med 10 patienter (2,3%) i R-CHOP-armen.

I den öppna studien GO29365 rapporterades infektioner, inklusive pneumoni och andra typer av infektioner, hos 48,3% av patienterna i Polivy plus BR-armarna och 51,3% av patienterna i BR-armen. I Polivy plus BR-armarna rapporterades allvarliga infektioner hos 27,2% av patienterna och infektioner med dödlig utgång rapporterades hos 6,6% av patienterna. I BR-gruppen rapporterades allvarliga infektioner hos 30,8% av patienterna och infektioner med dödlig utgång rapporterades hos 10,3% av patienterna. Fyra patienter (2,6%) i Polivy plus BR-armarna avbröt behandlingen på grund av infektion jämfört med 2 patienter (5,1%) i BR-armen.

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades inga fall av PML.

I den öppna studien GO29365 inträffade ett fall av PML, med dödlig utgång, hos en patient som behandlades med Polivy i kombination med bendamustin och obinutuzumab. Denna patient hade tre tidigare behandlingar som inkluderade anti-CD20-antikroppar.

Levertoxicitet

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades levertoxicitet hos 10,6% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen och hos 7,3% av patienterna i R-CHOP-armen. I Polivy plus R-CHP-armen var de flesta händelserna av grad 1-2 (8,7%); fall av grad 3 rapporterades hos 1,8% av patienterna. Inga fall av grad 4 eller 5 förekom. Händelser med allvarlig levertoxicitet rapporterades hos 1 patient (0,2%) och var reversibla.

I en annan studie rapporterades två fall av allvarlig levertoxicitet (hepatocellulär skada och leversteatos) som var reversibla.

Gastrointestinal toxicitet

I den placebokontrollerade studien GO39942 (POLARIX) rapporterades fall av gastrointestinal toxicitet hos 76,1% av patienterna i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med hos 71,9% av patienterna i R-CHOP-armen. De flesta händelserna var av grad 1-2, och fall av grad ≥ 3 rapporterades hos 9,7% av

patienterna i Polivy plus R-CHP-armen jämfört med hos 8,2% av patienterna i R-CHOP-armen. De vanligaste händelserna med gastrointestinal toxicitet var illamående och diarré.

I den öppna studien GO29365 rapporterades fall av gastrointestinal toxicitet hos 72,8% av patienterna i Polivy plus BR-armarna jämfört med hos 66,7% av patienterna i BR-armen. De flesta händelserna var av grad 1-2 och händelser av grad 3-4 rapporterades hos 16,5% av patienterna i Polivy plus BR-armarna jämfört med hos 12,9% av patienterna i BR-armen. De vanligaste händelserna med gastrointestinal toxicitet var diarré och illamående.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen erfarenhet av överdosering i humana kliniska studier. Den högsta dosen som hittills testats är 2,4 mg/kg administrerad som en intravenös infusion, och den var associerad

med en högre frekvens och svårighetsgrad av perifer neuropati (PN). Vid händelse av överdosering ska infusionen omedelbart avbrytas och patienten övervakas noggrant.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Polatuzumab vedotin är ett CD79b-riktat antikropps-konjugat som företrädesvis avger en potent anti-mitotisk substans (monometyl-auristatin E eller MMAE) till B-celler, vilket resulterar i dödande av maligna B-celler. Polatuzumab vedotinmolekylen består av MMAE kovalent bundet till en humaniserad immunoglobulin G1 monoklonal antikropp via en klyvbar bindning. Den monoklonala antikroppen binder med hög affinitet och selektivitet till CD79b, en komponent på cellytan i B-cellsreceptorn. CD79b-uttryck är begränsat till normala celler inom B-cells-stammen (med undantag för plasmaceller) och maligna B-celler; det uttrycks i > 95% av diffust storcelligt B-cellslymfom. Vid bindning av CD79b, internaliseras polatuzumab vedotin snabbt och bindningen klyvs av lysosomala proteaser för att möjliggöra intracellulär tillförsel av MMAE. MMAE binder till mikrotubuli och dödar delande celler genom att hämma celldelningen och inducera apoptos.

Farmakodynamiska effekter

Hjärtelektrofysiologi

Polatuzumab vedotin förlängde inte det genomsnittliga QTc-intervallet i någon kliniskt relevant utsträckning baserat på

EKG-data från två öppna studier på patienter med tidigare behandlade B-cell-maligniteter vid rekommenderad dosering.

Klinisk effekt och säkerhet

Tidigare obehandlat DLBCL

Effekten av Polivy utvärderades i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie (POLARIX, GO39942) på 879 patienter med tidigare obehandlat DLBCL.

Deltagarna var i åldern 18-80 år och hade IPI-riskpoäng på 2-5 och en ECOG performance status på 0-2. Histologier inkluderade DLBCL (utan närmare specifikation (UNS), aktiverade B-celler (ABC), B-celler från germinalcentrum (GCB), HGBL (UNS, dubbelträff, trippelträff) och andra undertyper av storcelligt B-cellslymfom (EBV-positivt, T-cellsrikt/histiocytiskt). Patienterna hade inte känt CNS-lymfom eller perifer neuropati grad > 1.

Patienterna randomiserades 1:1 till att få Polivy plus R-CHP eller R-CHOP i sex 21-dagarscykler följt av två ytterligare cykler med enbart rituximab i båda armarna. Patienterna stratifierades efter IPI-riskpoäng (2 kontra 3-5), förekomst eller frånvaro av bulkig sjukdom (lesion $\geq 7,5$ cm) och geografisk region.

Polivy administrerades intravenöst i dosen 1,8 mg/kg på dag 1 i cykel 1-6. R-CHP eller R-CHOP administrerades med början dag 1 i cykel 1-6 följt av enbart rituximab på dag 1 i cykel 7-8. Doserna i vardera behandlingsarm administrerades enligt följande:

- Polivy + R-CHP-armen: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², och prednison 100 mg/dag, på dag 1-5 i varje cykel, peroralt.
- R-CHOP-armen: rituximab 375 mg/m², cyklofosamid 750 mg/m², doxorubicin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m², och prednison 100 mg/dag, på dag 1-5 i varje cykel, peroralt.

De två behandlingsarmarna var generellt väl balanserade vad gäller demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart. Medianåldern var 65 år (intervall 19 till 80 år), 53,6% av patienterna var vita och 53,8% var män. 43,8% hade bulkig sjukdom, 38,0% hade IPI-riskpoäng 2, 62,0% hade IPI-riskpoäng 3-5 och 88,7% hade sjukdom i stadium 3 eller 4. 211 patienter hade inte något rapporterat resultat för ursprungscell (cell-of-origin, COO). I populationen med utvärderingsbar COO (n=668) hade 33,1% av patienterna ABC-liknande DLBCL och 52,7% av patienterna hade GCB-liknande DLBCL enligt genuttrycksprofilering.

Studiens primära effektmått var prövarbedömd progressionsfri överlevnad. Medianduration för uppföljningen var 28,2 månader. Effekresultaten sammanfattas i tabell 5 och figur 1.

Tabell 5 Sammanfattning av effekt hos patienter med tidigare obehandlat DLCBL från studien GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP n=440	R-CHOP n=439
<i>Primärt effektmått</i>		
Progressionsfri överlevnad ^{1,*}		

Antal (%) patienter med händelser	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (95% KI)	0,73 [0,57; 0,95]	
p-värde ^{3,**}	0,0177	
2-års PFS-estimat (%)	76,7	70,2
[95% KI]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
Viktiga sekundära effektmått		
Händelsefri överlevnad (EFS _{eff}) ¹		
Antal (%) patienter med händelse	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [95% KI]	0,75 [0,58; 0,96]	
p-värde ^{3,**}	0,0244	
Objektiv responsfrekvens (ORR) vid behandlingens slut ²		
Responders (%) (CR, PR)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	1,63 [-3,32; 6,57]	
Komplett responsfrekvens (%) (CR) ^{2,*}		
Responders (%)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
	3,92 [-1,89; 9,70]	

Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]		
Partiell respons (%) (PR)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
95% KI Clopper-Pearson	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

BICR: Blindad oberoende central granskning; KI: Konfidensintervall; HR: Hazardkvot; PFS: Progressionsfri överlevnad; EFSeff: Effekt avseende händelsefri överlevnad: används för att spegla EFS-händelser som beror på effekt och definieras som tid från dagen för randomisering till första förekomst av något av följande: sjukdomsprogression/relaps, död av någon orsak, av prövaren insatt annan lymfombehandling än den som specificeras i protokollet (NALT) på grund av annat effektrelaterat skäl än sjukdomsprogression/relaps, om biopsi togs efter behandlingens slut och var positiv för kvarvarande sjukdom oavsett om NALT initierades eller ej; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

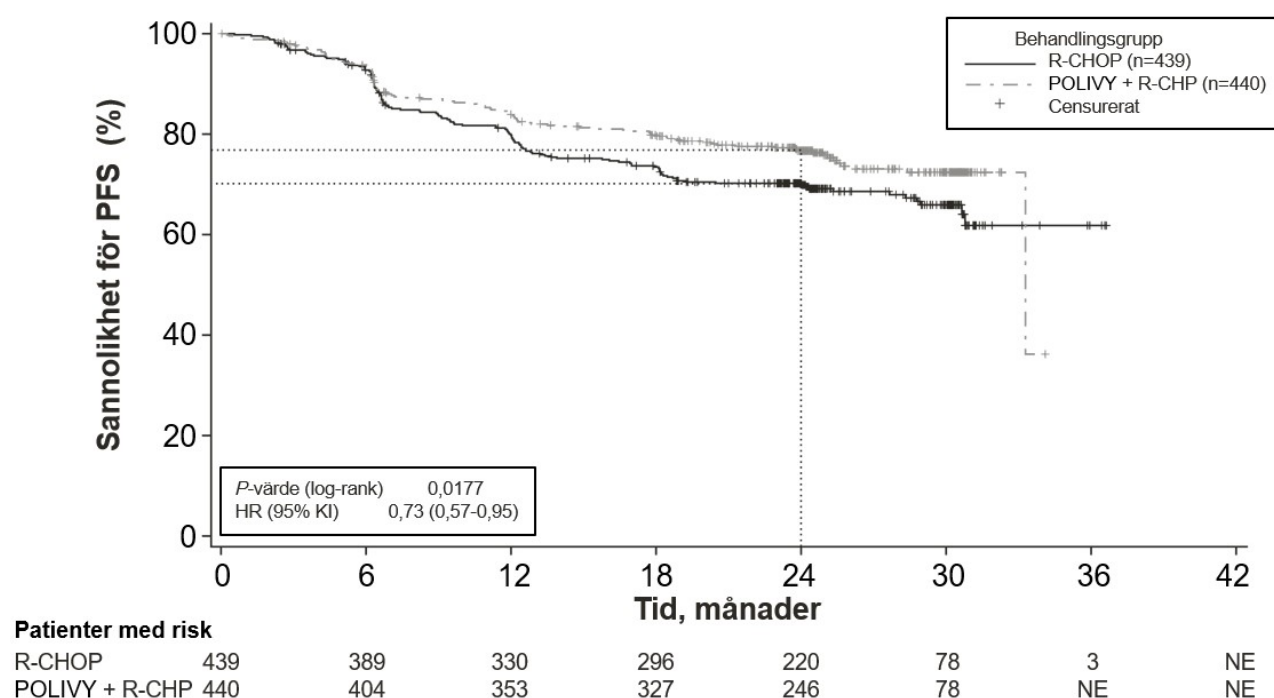
- 1) Prövarbedömd
- 2) BICR-bedömd
- 3) Log-ranktest, stratifierat

*Per Lugano 2014 responskriterier

**Stratifierat efter IPI (2 kontra 3-5), förekomst eller frånvaro av bulkig sjukdom, geografi

Vid interimsanalysen var det sekundära effektmåttet OS inte moget och skiljde sig inte statistiskt [stratifierad hazardkvot 0,94 (95% KI, 0,65; 1,37); $p=0,7524$].

Figur 1 Kaplan-Meierkurva över prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) i studien GO39942 (POLARIX)



Relapserande eller refraktärt DLBCL

Effekten av Polivy utvärderades i en internationell, öppen multicenterstudie (GO29365) som inkluderade en randomiserad kohort av 80 patienter med tidigare behandlad DLBCL. Patienter randomiserades 1:1 för behandling med Polivy i kombination med BR eller enbart BR under sex 21-dagarscykler. Patienterna stratifierades efter responsduration för tidigare behandling till ≤ 12 månader eller >12 månader.

Lämpliga patienter var inte kvalificerade kandidater för autolog hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) eller hade recidiv eller refraktär sjukdom efter att ha fått minst en tidigare behandling med systemisk kemoterapi. Studien exkluderade patienter med tidigare allogent HSCT, lymfom i centrala nervsystemet, transformerat indolent lymfom, grad 3b av follikulärt

lymfom (FL), betydande kardiovaskulär sjukdom eller lungsjukdom, aktiva infektioner, ASAT eller alanintransaminas (ALAT) $>2,5 \times \text{ULN}$ eller totalbilirubin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$, kreatinin $>1,5 \times \text{ULN}$ (eller $\text{KrCl} < 40 \text{ ml/min}$) om inte orsakad av underliggande lymfom.

Polivy gavs intravenöst med en dos på $1,8 \text{ mg/kg}$ administrerat på dag 2 i cykel 1 och på dag 1 i cykel 2-6. Bendamustin administrerades intravenöst dagligen med en dos på 90 mg/m^2 dag 2 och 3 i cykel 1 och dag 1 och 2 i cykel 2-6. Rituximab administrerades med en dos på 375 mg/m^2 på dag 1 i cykel 1-6.

Bland de 80 patienter som randomiserades för behandling med Polivy i kombination med BR ($n = 40$) eller enbart BR ($n = 40$) var majoriteten vita (71%) och män (66%). Medianåldern var 69 år (intervall: 30-86 år). Sextiofyra av 80 patienter (80%) hade ECOG performance status (PS) på 0-1 och 14 av 80 patienter (18%) hade ECOG PS på 2. Majoriteten av patienterna (98%) hade DLBCL, inte annat specificerat (NOS). Sammantaget hade 48% av patienterna aktiverad B-cell (ABC) DLBCL och 40% hade germinalcenter B-cellsliknande (GCB) DLBCL. De primära skälen till att patienterna inte var kandidater till HSCT inkluderade ålder (40%), otillräckligt svar på konsoliderande behandling (26%) och tidigare misslyckat transplantationsresultat (20%). Medianantalet av tidigare terapier var 2 (intervall: 1-7), med 29% ($n=23$) som fått en tidigare terapi, 25% ($n=20$) som fått 2 tidigare terapier och 46% ($n=37$) som fått 3 eller flera tidigare terapier. Alla utom en patient i Polivy+BR-armen i den randomiserade fas II studien var behandlingsnaiva till bendamustin. 80% av patienterna hade refraktär sjukdom. För patienter som fick polatuzumab vedotin plus BR där antalet CD3^+ lymfocyter utvärderades, var det absoluta antalet CD3^+ lymfocyter $> 200 \text{ celler}/\mu\text{l}$ hos 95%, 79% respektive 83% av patienterna

analyserade före behandling (n=134), vid avslutad behandling (n=72) och 6 månader efter avslutad behandling (n=18).

Studiens primära effektmått var komplett respons (complete response, CR) vid behandlingens slut (6-8 veckor efter dag 1 i cykel 6 eller sista studiebehandling) som bedömts med PET-CT av en oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee, IRC).

Tabell 6 Sammanställning över effekt hos patienter med tidigare behandlad DLBCL från studie GO29365

	Polivy + bendamustin + rituximab n = 40	Bendamustin + rituximab n = 40
	Medianvärde för observationstid 22 månader	
Primärt effektmått		
Komplett responsfrekvens* (IRC-bedömd) vid End of treatment**		
Responders (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	22,5 [2,6; 40,2]	
p-värde (CMH chikvadrattest***)	0,0261	
Viktiga sekundära och exploratoriska effektmått		

Responsduration (INV-bedömd)		
Antal patienter inkluderade i analysen	28 17 (60,7)	13 11 (84,6)
Antal (%) patienter med händelser		
Medianvärde responsduration (95% KI), månader	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [95% KI]	0,44 [0,20; 0,95]	
p-värde (log-rank test, stratifierat***)	0,0321	
Komplett responsfrekvens* (INV-bedömd) vid End of Treatment**		
Responders (%) (CR, PR)	19 (47,5)	7 (17,5)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	30,0 [9,5; 47,4]	
p-värde (CMH chikvadratfördelning* **)	0,0036	
Komplett respons (%) (CR)	17 (42,5)	6 (15,0)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	27,5 [7,7; 44,7]	

p-värde (CMH chikvadrattest***)	0,0061	
Partiell respons (%) (PR) 95% KI Clopper-Pearson	2 (5,0) [0,6; 16,9]	1 (2,5) [0,06; 13,2]
Bästa totala responsfrekvens* (INV -bedömd)		
Responders (%) (CR, PR)	28 (70,0)	13 (32,5)
Skillnad i responsfrekvens (%) [95% KI]	37,5 [15,6; 54,7]	
Total respons (%) (CR)	23 (57,5)	8 (20,0)
95% KI Clopper-Pearson	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Partiell respons (%) (PR) 95% KI Clopper-Pearson	5 (12,5) [4,2; 26,8]	5 (12,5) [4,2; 26,8]

KI: Konfidensintervall; CMH Cochran-Mantel-Haenszel; CR: Komplet respons; DOR: Responsduration; HR: Hazardkvot (Hazard Ratio); INV: Prövare (investigator); IRC: Oberoende granskningskommitté (Independent Review Committee); NE: Går ej att utvärdera (Not evaluable); PR: Partiellt svar

*Per modifierade Lugano 2014 kriterier: Bekräftelse av benmärg med PET-CT total respons krävdes. Det krävdes att PET-CT partiell respons uppfyllde både PET-CT kriterier och CT kriterier.

****6-8 veckor efter dag 1 i cykel 6 eller den sista studiebehandlingen**

***** Stratifiering avseende responsduration för tidigare behandling (≤ 12 månader jämfört med > 12 månader)**

Total överlevnad (OS) var ett explorativt effektmått som inte var kontrollerat för typ 1-fel. Median OS i Polivy plus BR armen var 12,4 månader (95% KI: 9,0, NE) jämfört med 4,7 månader (95% KI: 3,7, 8,3) i kontrollarmen. Ojusterat estimat för OS HR var 0,42. Vid beräkning av påverkan från kovariater vid studiestart justerades OS HR till 0,59. Kovariater inkluderade primär refraktär status, antal tidigare behandlingslinjer, IPI och tidigare stamcellstransplantation.

Prövarbedömd progressionsfri överlevnad (PFS) var ett explorativt effektmått som inte var kontrollerat för typ 1-fel. Median PFS i Polivy plus BR armen var 7,6 månader (95% KI: 6,0, 17,0) jämfört med 2,0 månader (95% KI: 1,5, 3,7) i kontrollarmen. Ojusterat estimat för PFS HR var 0,34.

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns möjligheten att patienter som behandlas med polatuzumab vedotin utvecklar immunsvär. I studierna GO39442 (POLARIX) och GO29365 testades 1,4 % (6/427) respektive 5,2% (12/233) av patienterna positivt för antikroppar mot polatuzumab vedotin, varav ingen var positiv för neutraliserande antikroppar. På grund av det begränsade antalet patienter positiva för anti-polatuzumab-vedotin antikroppar kan inga slutsatser dras avseende en potentiell effekt av immunogenicitet vad gäller effekt eller säkerhet.

Analysresultat av immunogenicitet är högst beroende av flera faktorer innefattande analyskänslighet och specificitet, analysmetodik, provhantering, tidpunkt för provuppsamling, samtidig medicinering och bakomvarande sjukdom. Av dessa skäl kan jämförelse av förekomsten av antikroppar mot polatuzumab vedotin med förekomsten av antikroppar mot andra produkter vara vilseledande.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Polivy i alla undergrupper av den pediatrika populationen för behandling av mogna B-cell-neoplasmer (se avsnitt Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

Plasma exponeringen av antikroppskonjugerad MMAE (acMMAE) ökade dosproportionellt inom dosintervallet 0,1 till 2,4 mg/kg polatuzumab vedotin. Efter den första dosen 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin var medelvärdet av den maximala koncentrationen (C_{max}) av acMMAE 803 ($\pm$ 233) ng/ml och arean under koncentrations-tidskurvan från tid noll till oändlighet (AUC_{inf}) var 1860 ($\pm$ 966) ng/ml x dag. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys ökade AUC för acMMAE i cykel 3 med cirka 30% över AUC i cykel 1 och uppnådde mer än 90% av AUC i cykel 6. Den terminala halveringstiden vid cykel 6 var ungefär 12 dagar (95% konfidensintervall, KI var 8,1-19,5 dagar) för acMMAE. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys

var den predikterade acMMAE-koncentrationen i slutet av cykel 6 cirka 80% av det teoretiska steady-statevärdet.

Exponering av okonjugerad MMAE, den cytotoxiska komponenten av polatuzumab vedotin, ökade dosproportionellt i dosintervallet 0,1 till 2,4 mg/kg av polatuzumab vedotin. Plasmakoncentrationerna för MMAE följde formationshastighetsbegränsad kinetik. Efter första dosen med 1,8 mg/kg polatuzumab vedotin var C_{max} 6,82 ($\pm$ 4,73) ng/ml, tiden till maximal plasmakoncentration var ungefär 2,5 dagar och den terminala halveringstiden är cirka 4 dagar. Plasmaexponeringar av icke-konjugerad MMAE är <3% av exponeringar för acMMAE. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys ses en minskning av okonjugerad MMAE-exponering (AUC) i plasma efter upprepade dosering var tredje vecka.

Baserat på populationsfarmakokinetiska simuleringar predikterar en post hoc-analys att exponering av okonjugerad MMAE ökar med högst 55% för patienter med kroppsvikt över 100 kg.

Absorption

Polivy administreras som en intravenös infusion. Inga studier har utförts med andra administreringsvägar.

Distribution

Den estimerade centrala distributionsvolymen för populationen av acMMAE var 3,15 l, vilket approximerade plasmavolymen. *In vitro* är MMAE måttligt bundet (71-77%) till humana plasmaproteiner. MMAE fördelar sig inte signifikant i humana röda blodkroppar *in vitro*; blod/plasma-kvoten är 0,79 till 0,98.

In vitro-data indikerar att MMAE är ett P-gp-substrat men inte en hämmare av P-gp vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Metabolism

Polatuzumab vedotin förväntas genomgå katabolism i patienter, vilket resulterar i produktion av små peptider, aminosyror, icke-konjugerad MMAE och icke-konjugerade MMAE-relaterade kataboliter. Nivåer av MMAE-metaboliter har inte mätts i humanplasma.

In vitro-studier indikerar att MMAE är ett substrat till CYP3A4/5, men inducerar inte viktiga CYP-enzymmer. MMAE är en svag tidsberoende hämmare av CYP3A4/5, men inhiberar inte CYP3A4/5 kompetitivt i kliniskt relevanta koncentrationer.

MMAE inhiberar inte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6.

Eliminering

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys elimineras konjugatet (acMMAE) huvudsakligen genom icke-specifikt linjärt clearance med ett värde på 0,9 l/dag. *In vivo*-studier på råttor doserade med polatuzumab vedotin (radioaktivmärkning på MMAE) visar att huvuddelen av radioaktiviteten utsöndras i avföring och minoriteten av radioaktiviteten utsöndras i urinen.

Pediatrik population

Inga studier har utförts för att undersöka farmakokinetiken för polatuzumab vedotin hos den pediatrika populationen (<18 år).

Äldre

Ålder hade ingen effekt på farmakokinetiken för acMMAE och icke-konjugerad MMAE baserat på populationsfarmakokinetiska analyser med patienter i åldrarna 19-89 år. Ingen signifikant skillnad observerades i farmakokinetiken för acMMAE och icke-konjugerad MMAE bland patienter <65 år (n=394) och patienter ≥ 65 år (n=495) baserat på populationsfarmakokinetiska analyser.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med milt (KrCl 60-89 ml/min, n=361) eller måttligt (KrCl 30-59 ml/min, n=163) nedsatt njurfunktion, är acMMAE- och okonjugerade MMAE-exponeringar liknande hos patienter med normal njurfunktion (KrCl ≥ 90 ml/min, n=356), baserat på populationsfarmakokinetiska analyser. Det finns otillräckliga data för att bedöma effekterna av svårt nedsatt njurfunktion (KrCl 15-29 ml/min, n=4) på farmakokinetiken. Inga data finns tillgängliga för patienter med njursjukdom i slutstadiet och/eller som får dialys.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild nedsättning av leverfunktionen [ASAT eller ALAT >1,0 till 2,5 × ULN eller totalbilirubin >1,0 till 1,5 × ULN], n=133], är acMMAE-exponeringar liknande medan icke-konjugerat AMA AUC är högst 40% högre jämfört med patienter med normal

leverfunktion (n=737), baserat på populationsfarmakokinetiska analyser.

Det finns otillräckliga data för att bedöma inverkan av måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin $>1,5-3 \times \text{ULN}$, n=11) på farmakokinetiken. Begränsade data finns tillgängliga för patienter med svårt nedsatt leverfunktion eller levertransplantation.

Prekliniska uppgifter

Systemisk toxicitet

Hos både råttor och cynomolgusapor, var de mest framträdande systemiska toxiciteterna som associerades med administrering av MMAE och polatuzumab vedotin reversibel benmärgstoxicitet och associerade effekter på perifera blodceller.

Genotoxicitet

Inga specifika mutagenicitetsstudier har utförts med polatuzumab vedotin. MMAE var inte mutagent i bakteriell omvänd mutationsanalys (Ames-test) eller L5178Y muslymfom framåtdrivande mutationsanalys.

MMAE var genotoxisk i en studie med råttors benmärgsmikronukleus troligen genom en aneugenisk mekanism. Denna mekanism överensstämmer med den farmakologiska effekten av MMAE som ett mikrotubuli-förstörande medel.

Karcinogenicitet

Inga specifika karcinogenicitetsstudier har utförts med polatuzumab vedotin och/eller MMAE.

Nedsatt fertilitet

Inga specifika fertilitetsstudier på djur har utförts med polatuzumab vedotin. Resultaten av en 4-veckors toxicitetsstudie hos råttor indikerar emellertid att polatuzumab vedotin kan försämra manlig reproduktionsfunktion och fertilitet. Testikulär sädesledardegeneration var inte reversibelt efter en sexveckors behandlingsfri period och korrelerade med minskad testikelvikt och totalfynden vid obduktion, som visade små och/eller mjuka testiklar hos hanar givna ≥ 2 mg/kg.

Reproduktionstoxicitet

Inga specifika teratogenicitetsstudier på djur har utförts med polatuzumab vedotin. Emellertid behandlades dräktiga råttor med MMAE i dosen 0,2 mg/kg vilket orsakade fosterdöd och missbildningar (inklusive utskjutande tunga, malroterade extremiteter, gastroschisis och agnati) hos fostren. Systemisk exponering (AUC) hos råttor med en dos på 0,2 mg/kg MMAE är cirka 50% av AUC hos patienter som fick den rekommenderade dos en på 1,8 mg/kg Polivy var 21:e dag.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Polivy 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 30 mg polatuzumab vedotin.

Efter beredning innehåller varje ml 20 mg polatuzumab vedotin.

Polivy 140 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller 140 mg polatuzumab vedotin.

Efter beredning innehåller varje ml 20 mg polatuzumab vedotin.

Polatuzumab vedotin är ett antikropps-konjugat sammansatt av den antimitotiska substansen monometyl-auristatin E (MMAE), kovalent konjugerat till en CD79b-riktad monoklonal antikropp (rekombinant humaniserad immunoglobulin G1 (IgG1), som produceras i ovarieceller från kinesisk hamster med rekombinant DNA-teknik).

Förteckning över hjälpämnen

Bärnstenssyra

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Sackaros

Polysorbat 20 (E 432)

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas eller spädas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Polatuzumab vedotin

Miljörisk: Användning av polatuzumab vedotin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Polatuzumab vedotin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Polatuzumab vedotin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Identification and characterisation

Brand name: Polivy [1]

Polatuzumab vedotin (Anti-CD79b vcMMAE), an antibody-drug conjugate (ADC), is an anti-human CD79b monoclonal antibody conjugated to monomethyl auristatin E (MMAE). Polatuzumab vedotin is the pharmaceutical active substance in the Roche product Polivy. Polivy is currently approved in combination with bendamustine plus rituximab in the US for the treatment of adults with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, who have received at least two prior therapies, and in Europe for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for a haematopoietic stem cell transplant. Polatuzumab vedotin is a conjugate of an antibody with small-molecule entities (approximately 3.4–3.5 linker-drug complex vcMMAE units per molecule) of the antibody Polatuzumab, with the latter making up just about 3.17% of the whole molecular mass. The drug MMAE alone makes up 1.73% of the molecular mass of the ADC

Polatuzumab vedotin: [1]

Substance	CAS number	Molecular mass	
-----------	------------	----------------	--

Polatuzumab vedotin (ADC)	1313206-42-6		[1]
Polatuzumab (Antibody)	2279068-37-8	96,8300% of ADC	[1]
linker-drug complex (vcMMAE)	646502-53-6	3,17% of ADC	[1]
Monomethyl auristatin E (MMAE)	474645-27-7	1,73% of ADC	[1]

Since the ADC Polatuzumab vedotin is readily biodegradable and only part of the drug Monomethyl auristatin E (MMAE) remains at the end of the ready biodegradability test with Polatuzumab vedotin, the environmental assessment is made for MMAE. [1, 13, 15]

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the formula:

$$\begin{aligned} \text{PEC } (\mu\text{g/l}) &= (A \times 1'000'000'000 \times (100-R)) / (365 \times P \times V \times D \times 100) \\ &= 1.37 \times 10^{-6} \times A \times (100 - R) = 0.0000001 \mu\text{g/l} \\ &(\text{PEC is given for MMAE}) \end{aligned}$$

Where:

Polatuzumab vedotin (ADC) 0,04212 kg/y, sales data 2022 (Roche internal information)

A Sold quantity = 0.00073 kg/y as: MMAE

R Removal rate = 0% Default [2]

P Population of Sweden = 10 000 000

V Volume of Wastewater = 200 l/day Default [2]

D Factor for Dilution = 10 Default [2]

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological Studies

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*): [3]

72 h ErC50 (growth rate) >100 mg/l nominal concentration (OECD 201) ADC

72 h EyC50 (yield) >100 mg/l nominal concentration (OECD 201) ADC

72 h NOEC = 100 mg/l nominal concentration (OECD 201) ADC

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*): [4]

72 h ErC50 (growth rate) >100 mg/l nominal concentration (OECD 201) Antibody

72 h EyC50 (yield) >100 mg/l nominal concentration (OECD 201) Antibody

72 h NOEC = 100 mg/l nominal concentration (OECD 201) Antibody

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*): [5]

72 h ErC50 (growth rate) = 65.8 mg/l initial concentration (OECD 201) vcMMAE

72 h ErC10 (growth rate) = 9.48 mg/l initial concentration (OECD 201) vcMMAE

72 h EyC50 (yield) = 15.6 mg/l initial concentration (OECD 201) vcMMAE

72 h EyC10 (yield) = 3.86 mg/l initial concentration (OECD 201) vcMMAE

72 h NOEC = 4.30 mg/l initial concentration (OECD 201) vcMMAE

vcMMAE was unstable within a short time period. Complete transformation was observed. The transformation product is presumably the drug MMAE. Therefore, evaluation was made based on the initially measured concentration of vcMMAE.

Water-flea (*Daphnia magna*): [6]

48 h EC50 >100 mg/l nominal concentration (OECD 202) ADC

48 h NOEC = 100 mg/l nominal concentration (OECD 202) ADC

Water-flea (*Daphnia magna*): [7]

48 h EC50 >100 mg/l nominal concentration (OECD 202) Antibody

48 h NOEC = 100 mg/l nominal concentration (OECD 202) Antibody

Water-flea (*Daphnia magna*): [8]

48 h EC50 = 24.2 mg/l initial concentration (OECD 202) vcMMAE 1st test series

48 h NOEC = 6.8 mg/l initial concentration (OECD 202) vcMMAE 1st test series

vcMMAE was unstable within a short time period. Complete transformation was observed. Later studies confirmed that the transformation product is the drug MMAE. Therefore, evaluation in the 1st test series was made based on the initially measured concentration of vcMMAE.

Water-flea (*Daphnia magna*): [8]

48 h EC50 = 4.1 mg/l initial concentration (OECD 202) MMAE 2st test series

48 h NOEC <3.2 mg/l initial concentration (OECD 202) MMAE 2st test series

Since the test item vcMMAE was unstable within a short time period, complete transformation was attained before the 2nd test series was started. Later studies confirmed that the transformation

product is the drug MMAE. The evaluation was made based on the initially measured concentration of the transformation product MMAE.

Daphnia magna reproduction test [9]

21 d LOEC = 1.20 mg/l mean measured (OECD 211) MMAE

21 d NOEC = 0.348 mg/l mean measured (OECD 211) MMAE

Since the test item vcMMAE was unstable within a short time period, complete transformation was attained before the test was started. Later studies confirmed that the transformation product is the drug MMAE. The evaluation was made for the transformation product MMAE.

Zebrafish (*Danio rerio*): [10]

96 h LC50 >100 mg/l nominal concentration (OECD 203) ADC

96 h NOEC = 100 mg/l nominal concentration (OECD 203) ADC

Zebrafish (*Danio rerio*): [11]

96 h LC50 >100 mg/l nominal concentration (OECD 203) Antibody

96 h NOEC = 100 mg/l nominal concentration (OECD 203) Antibody

Zebrafish (*Danio rerio*): [12]

96 h LC50 >47.7 mg/l mean measured (OECD 203) MMAE

96 h NOEC = 47.7 mg/l mean measured (OECD 203) MMAE

The test item vcMMAE was unstable during the course of the study. Complete transformation was observed after 96 h of exposure. Later studies confirmed that the transformation product is the drug MMAE. Therefore, evaluation was made based on the geometric mean measured concentration of the transformation product MMAE.

PNEC Derivation

The PNEC is based on the following data:

PNEC (µg/l) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor used. An overall NOEC of 348 µg/l, observed in the *Daphnia magna* reproduction test with the transformation product MMAE of the test item vcMMAE, has been used for this calculation. [1]

$$\text{PNEC} = 348 \mu\text{g/l} / 50 = 6.96 \mu\text{g/l}$$

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC Ratio)

PEC Predicted Environmental Concentration = 0.0000001 µg/l MMAE [1]

PNEC Predicted No Effect Concentration = 6.96 µg/l MMAE [1]

Ratio PEC/PNEC = 0.00000001 MMAE [1]

PEC/PNEC = 0.0000001/6.96 = 0.00000001 for the drug MMAE which justifies the phrase 'Use of Polatuzumab vedotin has been considered to result in insignificant environmental risk.'

Degradation

Biotic Degradation

Ready biodegradability: [13]

77% after 28 days BOD/ThOD (OECD 301 F) ADC

70% at the end of the 10-d window BOD/ThOD (OECD 301 F) ADC

97% after 28 days DOC/TOC (OECD 301 F) ADC

readily biodegradable

Substance specific HPLC analyses were performed with respect to vcMMAE and the drug MMAE. The analyses showed that all the measurements for vcMMAE were below the limit of quantification (LOQ) of 0.0629 mg/l while the MMAE concentrations steadily increased with time, from 0.192 mg/l after 7 days to 0.274 mg/l after 28 days. Compared to the initial (nominal) concentration of 1.43 mg/l vcMMAE and 0.81 mg/l MMAE, these data suggest that

vcMMAE was completely metabolized to MMAE, and that a significant part of the resulting (and initial) MMAE was degraded. [1]

Ready biodegradability: [14]

77% after 28 days BOD/ThOD (OECD 301 F) Antibody

66% at the end of the 10-d window BOD/ThOD (OECD 301 F)

Antibody

98% after 28 days DOC/TOC (OECD 301 F) Antibody

readily biodegradable

Inherent biodegradability: ND [15]

13% after 28 days BOD/ThOD (OECD 302 C) vcMMAE

40% after 28 days DOC/TOC (OECD 302 C) vcMMAE

Not inherently biodegradable

The HPLC analyses revealed that vcMMAE dissolved in the test medium during the first day, to reach a maximum of about 19 mg/l, but it never reached its nominal concentration (ca. 30 mg/l). After 7 days, vcMMAE was almost entirely primarily degraded and the degradation product - later studies revealed that this is the drug MMAE - reached a maximum concentration of up to about 17 mg/l. Interestingly, the concentration of this degradation product decreased again after day 7, down to about 7 mg/l, while the DOC concentration remained almost constant and the biodegradation based on O₂ consumption hardly increased. This suggests that further transformation products were formed. [1]

The ADC Polatuzumab vedotin and the antibody Polatuzumab alone are readily degradable. The linker-drug complex vcMMAE is not inherently biodegradable. However, complete primary degradation to the drug MMAE occurred and MMAE was further transformed to

unknown transformation products to a significant extend. Based on O₂ consumption the following phrase applies: 'Polatuzumab vedotin is potentially persistent.'

Bioaccumulation/Adsorption

logD _{OW}	= 2.45	pH 5, 25 °C	(OECD 117)	vcMMAE	[16]
	= 2.35	pH 7, 25 °C	(OECD 117)	vcMMAE	[16]
	= 2.42	pH 9, 25 °C	(OECD 117)	vcMMAE	[16]
logD _{OW}	= -0.08	pH 5, 25 °C	(OECD 117)	MMAE	[17]
	= 1.17	pH 7, 25 °C	(OECD 117)	MMAE	[17]
	= 1.97	pH 9, 25 °C	(OECD 117)	MMAE	[17]

The environmentally relevant moieties of Polatuzumab vedotin, vcMMAE and MMAE, have a low potential for bioaccumulation (logD_{OW} <4). This justifies the phrase 'Polatuzumab vedotin has low potential for bioaccumulation.'

Excretion/metabolism

In a preclinical characterization of the distribution, catabolism, and elimination in Sprague Dawley Rats dosed with [3H]-MMAE-Polatuzumab vedotin eight catabolites were detected in the urine and bile samples, of which seven were identified. Unconjugated MMAE was the most abundant catabolite detected.

For unconjugated MMAE, based on in vitro, preclinical, and clinical data, the elimination of was assumed to be predominantly through the CYP3A4/5-mediated metabolic pathway and biliary/faecal excretion. Limited renal excretion (<10%) of MMAE has been reported. [1]

References

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd (2021): Environmental Risk Assessment Summary for Polatuzumab vedotin.
<https://www.roche.com/sustainability/environment/environmental->
2. European Medicines Agency (EMA) (2006/2015): Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 01 June 2006, EMA/CHMP/SWP/447/00 corr 2
3. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): DCDS4501S (aCD79b vcMMAE) Drug Product (Ph III). Fresh water algal growth inhibition test with *Desmodesmus subspicatus*; limit test with 100 mg Polatuzumab vedotin/L. ACH study no. A18-00488
4. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): Polatuzumab AB, MCDS4409A Bulk Intermediate. Fresh water algal growth inhibition test with *Desmodesmus subspicatus*; limit test with 100 mg Polatuzumab Ab/L. ACH study no. A18-00484
5. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2016): SGD-1006 (vcMMAE). Fresh water algal growth inhibition test with *Desmodesmus subspicatus*. ACH study no. A15-00558

6. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): DCDS4501S (aCD79b vcMMAE) Drug Product (Ph III). 48-Hour acute toxicity to *Daphnia magna*; limit test with 100 mg Polatuzumab vedotin/L. ACH study no. A18-00489
7. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): Polatuzumab AB, MCDS4409A Bulk Intermediate 48-Hour acute toxicity to *Daphnia magna*; limit test with 100 mg Polatuzumab Ab/L. ACH study no. A18-00485
8. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2016): SGD-1006 (vcMMAE). 48-Hour acute toxicity to *Daphnia magna*. ACH study no. A15-00559
9. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2016): SGD-1006 (vcMMAE). *Daphnia magna* reproduction test ACH study no. A15-00561
10. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): DCDS4501S (aCD79b vcMMAE) Drug Product (Ph III). 96-Hour acute toxicity to *Danio rerio* (Zebrafish); limit test with 100 mg Polatuzumab vedotin/L. ACH study no. A18-00490
11. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): Polatuzumab AB, MCDS4409A Bulk Intermediate. 96-Hour acute toxicity to *Danio rerio* (Zebrafish); limit test with 100 mg Polatuzumab Ab/L. ACH study no. A18-00486
12. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2016): SGD-1006 (vcMMAE). 96-Hour acute toxicity to *Danio rerio* (Zebrafish). ACH study no. A15-00560
13. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): DCDS4501S (aCD79b vcMMAE) Drug Product (Ph III). Ready biodegradability – evaluation of the

aerobic biodegradability in an aqueous medium: manometric respirometry test. ACH study no. A18-00491

14. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): Polatuzumab AB, MCDS4409A Bulk Intermediate. Ready biodegradability – evaluation of the aerobic biodegradability in an aqueous medium: manometric respirometry test. ACH study no. A18-00487
15. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2016): SGD-1006 (vcMMAE). Inherent biodegradability – evaluation of the aerobic biodegradability in an aqueous medium: modified MITI test (II). ACH study no. A15-00562
16. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2016): SGD-1006 (vcMMAE). Determination of the partition coefficient between octanol and water by high performance liquid chromatography (HPLC). ACH study no. A15-00557
17. Arcadis Schweiz Ltd, on behalf of F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland (2018): MMAE. Determination of the partition coefficient between octanol and water by high performance liquid chromatography (HPLC). ACH study no. A18-00492

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Oöppnad flaska:

30 månader

Beredd lösning:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den beredda lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är det den som administrerar som är ansvarig för (in-use) förvaringstider och förhållanden före förbrukning och det är normalt inte längre än 24 timmar i kylskåp (2°C – 8°C), såvida inte beredning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kemisk och fysikalisk (in-use) stabilitet i den beredda lösningen har visats i upp till 72 timmar i kylskåp (2°C – 8°C) och upp till 24 timmar vid rumstemperatur (9°C – 25°C).

Utspädd lösning:

Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdiga infusionslösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är det den som administrerar som är ansvarig för (in-use) förvaringstider och förhållanden före förbrukning och det är normalt inte längre än 24 timmar i kylskåp (2°C – 8°C), såvida inte spädning skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Kemisk och fysikalisk stabilitet av den färdiga infusionslösningen har påvisats under de tidsperioder som anges i tabell 6. Den beredda lösningen måste kastas om förvaringstiden överstiger gränserna som anges i tabell 6.

Tabell 7 Hållbarhetstider för vilka kemisk och fysisk stabilitet hos den färdiga infusionslösningen har påvisats

Spädningsmedel som använts för att bereda infusionsvätska	Infusionsvätska lagringsförhållanden¹
--	---

Natriumklorid 9 mg/ml (0.9%)	Upp till 72 timmar i kylskåp (2°C - 8°C) eller upp till 4 timmar vid rumstemperatur (9°C - 25°C)
Natriumklorid 4.5 mg/ml (0.45%)	Upp till 72 timmar i kylskåp (2°C - 8°C) eller upp till 8 timmar vid rumstemperatur (9 °C - 25 °C)
5% Glukos	Upp till 72 timmar i kylskåp (2°C - 8°C) eller upp till 8 timmar vid rumstemperatur (9°C - 25°C)

¹ För att säkerställa produktstabilitet ska inte angiven lagringstid överskridas.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Särskilda anvisningar för destruktion

Allmänna försiktighetsåtgärder

Polivy innehåller en cytotoxisk komponent och ska administreras under överinseende av en läkare med erfarenhet av användning av

cytotoxiska ämnen. Anvisningar om korrekt hantering och destruktion av antineoplastiska och cytotoxiska läkemedel ska användas.

Den beredda produkten innehåller inget konserveringsmedel och är endast avsedd för engångsbruk. Korrekt aseptisk teknik ska genomgående följas vid hantering av detta läkemedel.

Polivy måste beredas med sterilt vatten för injektion och spädas i en intravenös infusionspåse innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionslösning, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%) injektionslösning eller 5% glukos före administrering.

Den rekonstituerade lösningen och infusionslösningen får inte frysas eller utsättas för direkt solljus.

Instruktioner för beredning

- Polivy 30 mg: Använd en steril spruta, injicera långsamt 1,8 ml sterilt vatten för injektion i 30 mg Polivy-injektionsflaskan för att erhålla en singeldos-lösning innehållande 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Rikta vätskan mot flaskans vägg och inte direkt på den frystorkade pulverkakan.
- Polivy 140 mg: Använd en steril spruta, injicera långsamt 7,2 ml sterilt vatten för injektion i 140 mg Polivy-injektionsflaskan för att erhålla en singeldos-lösning innehållande 20 mg/ml polatuzumab vedotin. Rikta vätskan mot flaskans vägg och inte direkt på den frystorkade pulverkakan.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt tills pulvret är upplöst. Skaka inte.

- Inspektera den beredda lösningen med avseende på missfärgningar och partiklar. Den beredda lösningen ska vara färglös till lätt brunaktig, klar till lätt opaliserande och fri från synliga partiklar. Använd inte den beredda lösningen om den är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga partiklar.

Instruktioner för spädning

1. Polivy måste spädas till en slutlig koncentration av 0,72-2,7 mg/ml i en intravenös infusionspåse med en minsta volym på 50 ml innehållande 9 mg/ml natriumklorid injektionslösning, 4,5 mg/ml natriumklorid injektionslösning eller 5% glukos.
2. Bestäm volymen av 20 mg/ml beredd lösning som behövs baserat på den dos som krävs (se nedan):

Total dos Polivy (ml) som ska spädas ytterligare =	$\frac{\text{Polivy dos (mg/kg)} \times \text{kroppsvikt (kg)}}{\text{Koncentration i injektionsflaskan av beredd lösning (20 mg/ml)}}$
--	---

3. Dra ut den önskade volymen beredd lösning från injektionsflaskan med Polivy med en steril spruta och späd i den intravenösa infusionspåsen. Kasta oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan.
4. Blanda försiktigt den intravenösa infusionspåsen genom att vända den långsamt. Får ej skakas.
5. Inspektera den intravenösa infusionspåsen med avseende på partiklar och kassera vid partikelförekomst.

Undvik transport av den färdiga infusionslösningen, eftersom påfrestningar vid rörelse kan leda till ihopklumpning (aggregering). Om den färdiga infusionen ska transporteras, ta ur luften ur

infusionspåsen och begränsa transporten till 30 minuter vid rumstemperatur (9°C - 25°C) eller 24 timmar i kylskåpstemperatur (2°C - 8°C). Om luft avlägsnas krävs ett infusionsaggregat med en ventilerad spike för att säkerställa korrekt dosering under infusionen. Den totala förvarings- och transporttiden för produkten efter spädning ska inte överstiga förvaringstiden som specificeras i tabell 7.

Polivy måste administreras med hjälp av en särskilt infusionsslang utrustad med ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande, inbyggt eller monterat filter (0,2 eller 0,22 mikrometer porstorlek) och kateter.

Polivy är kompatibelt med intravenösa infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) eller polyolefiner, såsom polyeten (PE) och polypropen. Dessutom har inga inkompatibiliteter observerats mellan infusionsset eller infusionshjälpmedel med material av PVC, PE, polyuretan, polybutadien, akrylnitrilbutadienstyren, polykarbonat, polyeteruretan, fluorerad etylenpropylen, eller polytetrafluoretylen och med filtermembran som består av polyetersulfon eller polysulfon.

Avfall

Polivy är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vitt till gråvitt frystorkat pulver (pulverkaka).

Förpackningsinformation

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 30 mg Vitt till gråvitt frystorkat pulver (pulverkaka)

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning 140 mg Vitt till gråvitt frystorkat pulver (pulverkaka)

1 styck inj.-fl., glas (fri prissättning), EF