

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE
POLATUZUMAB-VEDOTIN (POLIVY®) EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULAS GRANDES (LBDCG)
REFRACTARIO O EN RECAÍDA**

1. RESUMEN

El linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) supone el 40% de los linfomas no Hodgkin (LNH) siendo el más prevalente del grupo¹. Se caracteriza por su agresividad con una mediana de edad de presentación de 60 años, lo que puede comprometer los tratamientos debido a la presencia de comorbilidades². El tratamiento estándar de primera línea es el Rituximab asociado Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona (R-CHOP) con una tasa de supervivencia a los 5 años del 60%³. Sin embargo, un tercio de los pacientes experimentan recaídas (20-25%) o son refractarios (10-15%)(R/R) a R-CHOP⁴. La mediana de supervivencia global (SG) de este grupo de mal pronóstico tras el tratamiento de rescate es de 6,3 meses [IC 95% 5.9-7m] con una supervivencia a 2 años del 20%⁵. El tratamiento estándar para el LBDCG R/R es el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) tras obtener quimiosensibilidad con un esquema de rescate (R-DHAP, R-ICE, R-ESHAP etc..) obteniéndose una SG del 53% a los cinco años⁶. A pesar de ello, menos de la mitad de los pacientes con LBDCG R/R serán candidatos a trasplante (no quimiosensibilidad, edad, comorbilidades etc...) con una supervivencia mediana para aquellos que no responden al tto de rescate de 4.4m y supervivencias a dos años inferiores al 16% con los tratamientos disponibles hasta el momento (R-GEMOX, Rituximab-Bendamustina, Pixantrona, etc...) Recientemente, la terapia con células CAR-T se añade al arsenal terapéutico con índices de RO 52-83% y RC del 40-58%, pudiendo encajarlas tanto en pacientes que han progresado a un TAPH como en pacientes R/R que no han sido candidatos a TAPH y han progresado a una segunda línea de tratamiento. Estas opciones van a depender del estado funcional del paciente, comorbilidades, accesibilidad, urgencia de iniciar un tratamiento y perfil de toxicidad de cada una de ellas⁷⁻¹¹.

Los anticuerpos inmunoconjugados (AIC) son fármacos compuestos por un agente citotóxico conjugado mediante un enlazador a una inmunoglobulina que introduce el agente citotóxico a nivel celular a unas dosis que de otra manera no podrían ser toleradas por el paciente. El anticuerpo monoclonal se internaliza en la célula mediante endocitosis tras unirse a su receptor específico y el agente citotóxico es liberado a nivel intracelular penetrando en el núcleo y produciendo la destrucción celular (anti-microtúbulo, daño en DNA etc...)¹².

Polatuzumab Vedotina (Polivy®) es un AIC compuesto por una inmunoglobulina del grupo IgG1 frente a CD-79b conjugada mediante un enlazador degradable a la monometilauristatina (MMAE) que es un agente citotóxico antimetabólico¹³. En un estudio fase II randomizado (ROMULUS NCT01691898) se comparó R-Polatuzumab Vedotina vs R-Pinatuzumab Vedotina (375 mg / m² de rituximab más 2.4 mg / kg de AIC) cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable durante 1 año. Se randomizaron 81 pacientes con LBDCG y 42 pacientes con linfoma folicular (78% y 44% refractarios al último tratamiento respectivamente) que habían recibido hasta 4 líneas de tratamiento. Los

resultados en el subgrupo de LBDCG demostraron RO del 54 vs 60% (Pola vs Pina) con RC 21 vs 26% con un perfil de toxicidad desfavorable para la combinación con pinatuzumab (muertes tóxicas 21 vs 0% a favor de Polatuzumab). La duración de respuesta tanto en el grupo completo (6.2 vs 13.4m) como en el grupo de refractarios (4 vs 13.4m) y el riesgo-beneficio también favoreció al brazo de R-Pola, por lo que Polatuzumab Vedotin fue seleccionado para continuar su desarrollo en LNH. En este mismo estudio también se testó la combinación de Polatuzumab Vedotin y Obinutuzumab en pacientes con LBDCG y LF. En el grupo de LBDCG (n=21) se objetivaron un 52% de RO (29% RC)¹⁴.

En el estudio pivotal GO29365 (NCT02257567) que se describe con más detalle posteriormente, se obtuvieron resultados positivos tanto en la fase 1b como en la fase de expansión de cohortes por lo que posteriormente se aleatorizaron 2 cohortes de 80 pacientes (LBDCG y LF) a recibir Polatuzumab Vedotina-Rituximab-Bendamustina vs Rituximab Bendamustina. En el grupo de LF los resultados no consiguieron reproducir los buenos datos de las fases iniciales, sin embargo, en el grupo de LBDCG R/R los resultados fueron favorables a la rama experimental en el corte de datos de abril de 2018. Se objetivaron un índice de RC de 48 vs 18% (p=0.026), RO 45 vs 18% (p no reportada). La DOR también fue superior en la rama experimental (10.3 vs 4.1m) y hasta el 48% de los pacientes que obtuvieron RC la mantuvieron >12m. Tanto la SLP (7.6 vs 2m [p<0.0001]) como la SG (12.4 vs 4.7m [p=0.0023]) fueron favorables a la rama de Polatuzumab y esto fue independientemente del origen celular o del estado de doble expresor (Myc/BCL-2)¹⁵⁻¹⁶. Actualmente está en marcha un ensayo de fase III (NCT03274492; POLARIX) en pacientes con LBDCG en primera línea de tratamiento que compara Polatuzumab Vedotin más rituximab y CHP versus rituximab-CHOP. También están en marcha numerosos ensayos en fase Ib/II que están evaluando Polatuzumab Vedotina en combinación con diferentes combinaciones de fármacos en pacientes con LBDCG en diferentes líneas de tratamiento¹⁷.

En junio de 2019 la FDA aprobó Polatuzumab Vedotin en combinación con Rituximab y Bendamustina para el tratamiento de pacientes con LBDCG R/R tras, al menos, dos líneas de tratamiento y posteriormente por la EMA en enero de 2020 para pacientes adultos con LBDCB R/R que no sean candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas con la categoría de medicamento huérfano. Esta autorización de comercialización es “condicional” y será revisada anualmente con la actualización de los nuevos datos disponibles.

2. TÍTULO

Polatuzumab Vedotin (Polivy®) en el tratamiento de pacientes con Linfoma B Difuso de Células Grandes (LBDCG) refractario o en recaída.

3. FECHA DE EVALUACIÓN

Abril 2020

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO¹⁸

4.1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Polivy® 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

4.2. INDICACIONES TERAPEÚTICAS

Polivy® está indicado en combinación con Bendamustina y Rituximab en el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG R/R no candidatos a un TAPH.

4.3. COMPOSICIÓN

Polivy® es un anticuerpo conjugado compuesto por el agente antimitótico monometil auristatina E (MMAE) unido de forma covalente con un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD79b (IgG1 humanizada recombinante, producida en células del ovario del hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante). Cada vial de polvo concentrado contiene 140 mg de Polatuzumab Vedotina para perfusión. Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de Polatuzumab Vedotina.

4.4. FORMA FARMACEÚTICA Y PREPARACIÓN

Polvo para concentrado para solución para perfusión. Polvo liofilizado de color blanco a blanco grisáceo. Polivy® debe ser reconstituido y diluido utilizando una técnica aséptica bajo la supervisión de un profesional sanitario. Se debe administrar como una perfusión intravenosa utilizando una vía específica con un filtro estéril en línea, o complementario, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micras) y con catéter. Polivy® no se deben administrar en perfusión rápida o en bolo intravenoso.

4.5. POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Polivy® sólo se debe administrar bajo supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos.

4.5.1. Posología

La dosis recomendada de Polivy® es de 1,8 mg/kg en perfusión intravenosa cada 21 días, combinado con Bendamustina y Rituximab durante 6 ciclos. La dosis recomendada de Bendamustina cuando se administra con Polivy® es de 90 mg/m²/día los días 1 y 2 de cada ciclo. La dosis recomendada de rituximab es de 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo.

Polivy®, Bendamustina y Rituximab se pueden administrar en cualquier orden en el día 1 de cada ciclo. Si los pacientes no han recibido premedicación previa a la administración de Polivy®, se debe administrar un antihistamínico y un antipirético. Debido a la experiencia clínica limitada en pacientes tratados con 1,8 mg/kg de Polivy® en una dosis total de > 240 mg, se recomienda no exceder la dosis de 240 mg/ciclo.

4.5.2. Modo de administración

Polivy® se administra por vía intravenosa. La dosis inicial de Polivy® se debe administrar como perfusión de 90 minutos vigilando a los pacientes durante la perfusión y al menos 90 minutos después de la completar la dosis inicial para

detectar reacciones de hipersensibilidad. Si la perfusión inicial fue bien tolerada, la dosis posterior se puede administrar en 30 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 30 minutos después de la finalización de la perfusión.

4.5.3. Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis planificada de Polivy®, ésta, se debe administrar lo antes posible tratando de mantener un intervalo de 21 días entre las dosis.

4.5.4. Modificación de la dosis

La velocidad de perfusión de Polivy® debe ralentizarse o interrumpirse si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. Se debe interrumpir inmediata y definitivamente la administración de Polivy® si el paciente experimenta una reacción potencialmente mortal. (Tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1 Modificación de la dosis de Polivy en caso de neuropatía periférica (NP)

Gravedad de la NP el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
Grado 2-3	Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado  Si se ha recuperado a Grado  el Día 14 o antes, reiniciar la administración de Polivy a una dosis reducida fija de 1,4 mg/kg. Si ha habido una reducción anterior de la dosis a 1,4 mg/kg, interrumpir la administración de Polivy. Si no se ha recuperado a Grado  el Día 14 o antes, interrumpir la administración de Polivy.
Grado 4	Interrumpir la administración de Polivy.

Tabla 2 Modificación de la dosis de Polivy, bendamustina y rituximab en caso de mielosupresión

Gravedad de la mielosupresión el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis ¹
Neutropenia Grado 3-4	Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN se recupere a $>1000/\mu\text{L}$. Si el RAN se recupera a $>1000/\mu\text{L}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si el RAN se recupera a $>1000/\mu\text{L}$ después del Día 7: - reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina de 90 mg/m^2 a 70 mg/m^2 o 70 mg/m^2 a 50 mg/m^2. - si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a 50 mg/m^2, interrumpir todo el tratamiento.
Trombocitopenia de Grado 3-4	Interrumpir todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a $>75.000/\mu\text{L}$. Si las plaquetas se recuperan a $>75.000/\mu\text{L}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis. Si las plaquetas se recuperan a $>75.000/\mu\text{L}$ después del Día 7: - reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina desde 90 mg/m^2 a 70 mg/m^2 o 70 mg/m^2 a 50 mg/m^2. - si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a 50 mg/m^2, interrumpir todo el tratamiento.

¹Si la causa principal se debe al linfoma, puede no ser necesaria la reducción de la dosis de bendamustina.

Tabla 3: Modificación de la dosis de Polivy, bendamustina y rituximab debido a reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

Gravedad de RRP el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
RRP Grado 1-3	Interrumpir la perfusión de POLIVY y administrar tratamiento de soporte. Con la aparición de sibilancias de Grado 3, broncoespasmo o urticaria generalizada, interrumpir permanentemente el tratamiento con Polivy. Para sibilancias o urticaria de grado 2 recurrentes, o en caso de recurrencia de cualquier síntoma de Grado 3, interrumpir permanentemente el tratamiento con Polivy. Tras la resolución completa de los síntomas, la perfusión puede reanudarse al 50% de la velocidad alcanzada antes de la interrupción. En ausencia de síntomas relacionados con la perfusión, la velocidad de perfusión puede incrementarse en incrementos de 50 mg/hora cada 30 minutos. En el siguiente ciclo, perfundir Polivy durante 90 minutos. Si no se produce una reacción relacionada con la perfusión, se pueden administrar perfusiones posteriores durante 30 minutos. Administrar premedicación para todos los ciclos.
RRP Grado 4	Interrumpir la perfusión Polivy inmediatamente. Administrar tratamiento de soporte. Discontinuar Polivy permanentemente.

4.5.5. Poblaciones especiales

4.5.5.1. Pacientes de edad avanzada

Polivy® no requiere ajuste de dosis en pacientes de ≥ 65 años

4.5.5.2. Insuficiencia renal

CrCL ≥ 30 ml/min: No se requiere ajuste de dosis de Polivy®.

CrCL < 30 ml/min: No hay datos disponibles de recomendación de dosis.

4.5.5.3. Insuficiencia hepática

Evitar la administración de Polivy® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina superior a 1,5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]).

No se requiere ajuste de dosis de carga cuando se administra Polivy® en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina mayor que LSN menor o igual a $1,5 \times$ LSN o aspartato transaminasa [AST] mayor que LSN).

En la población estudiada con insuficiencia hepática leve (definida como AST o ALT $> 1,0$ a $2,5 \times$ LSN o bilirrubina total $> 1,0$ a $1,5 \times$ LSN), el aumento del 40% en la exposición de MMAE no conjugado, no se consideró clínicamente relevante.

4.5.5.4. Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años

4.6. INTERACION CON OTROS MEDICAMENTOS

No se existen estudios clínicos específicos de interacción farmacológica con Polatuzumab Vedotina en seres humanos, los datos proceden de estudios “in vitro”.

Polivy® interacciona con medicamentos inhibidores, inductores o sustratos de CYP3A e inhibidores de la glicoproteína-P.

Se recomienda precaución en caso de tratamientos concomitantes (p. ej. boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol) con inhibidores del CYP3A4 ya que pueden aumentar el área bajo la curva (AUC) del MMAE no conjugado en un 48 %. Los pacientes deben ser monitorizados de manera más exhaustiva ante posibles signos de toxicidad. No se prevé que el MMAE no conjugado altere la AUC de los medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP3A (p. ej., midazolam).

Los inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) pueden reducir la exposición del MMAE no conjugado.

La farmacocinética (FC) de Rituximab y Bendamustina no se ve afectada por la administración concomitante de Polatuzumab Vedotina.

La administración concomitante de rituximab se asocia con el aumento de AUC plasmático de MMAE conjugado con anticuerpo (acMMAE) en un 24 % y la

disminución del AUC plasmático del MMAE no conjugado en un 37 %, basándose en el análisis de la FC poblacional. No es necesario un ajuste de dosis. Bendamustina no afecta el AUC plasmático del acMMAE no del MMAE no conjugado.

4.7 REACCIONES ADVERSAS

Durante el desarrollo clínico de Polivy® 588 pacientes han recibido el fármaco. Los datos de seguridad se han extraído del estudio pivotal GO29365 y los estudios GO27834, GO29044 y DCS4968g.

Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) más frecuentes recogidas en la ficha técnica corresponden al ensayo clínico pivotal GO29365 en pacientes con LBDCG tratados previamente. Se incluyen pacientes de la fase de preinclusión (n = 6) y pacientes aleatorizados (n = 39) que recibieron Polivy® en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en comparación con los pacientes aleatorizados (n = 39) que recibieron BR. (Tabla 4)

RAMs notificadas con mayor frecuencia (≥ 30 %): anemia (46,7%), trombocitopenia (46,7%), neutropenia (46,7%), fatiga (40,0%), diarrea (37,8%), náuseas (33,3%) y fiebre (33,3%).

RAMs Grado 3 o superior: neutropenia 40%, trombocitopenia 37.8% y anemia en el 24,4% de los pacientes.

Reacciones adversas graves : 27% [neutropenia febril (6,7%), fiebre (4,4%) y neumonía (4,4%)].

A continuación se presentan las RAMs de acuerdo con la clasificación por órgano y sistema (SOC) del MedDRA y categorías de frecuencia. La categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa al fármaco se basa en la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$) muy raras($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en el orden de disminución de gravedad (Tabla 4).

Tabla 4 Resumen de las RAM al medicamento observadas en pacientes con LBDCG en recaída o refractarios con Polivy en combinación con BR

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	neumonía ^a infección por herpes ^a , infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	sepsis, infección por citomegalovirus
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	neutropenia febril, neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenia, linfopenia
Frecuentes	pancitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	hipopotasemia, hipocalcemia hipoalbuminemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, mareos
Frecuentes	trastornos de la marcha, parestesia, hipoestesia
Trastornos oculares	
Frecuentes	visión borrosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	tos
Frecuentes	neumonitis
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, dolor abdominal superior
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	prurito
Trastornos musculoesqueléticos	
Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	fatiga, fiebre, astenia, escalofríos
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	pérdida de peso
Frecuentes	Elevación de transaminasas, elevación de la lipasa, hipofosfatemia
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	
Muy frecuentes	reacciones relacionadas con la perfusión ^b

^a RAM asociada con desenlace mortal.^b Se definen como todas las reacciones adversas notificadas como relacionadas con el tratamiento del estudio en el plazo de 24 horas después de la perfusión.

Reacciones adversas al medicamento poco frecuentes, raras y muy raras: ninguna.

4.7.1 Descripción de reacciones adversas

Mielosupresión

El 8,9 % de los pacientes en el grupo de Polatuzumab-RB interrumpieron el tratamiento con Polivy® debido a neutropenia, frente al 2,6 % de los pacientes del grupo de RB. La trombocitopenia provocó la interrupción del tratamiento en el 11,1 % de los pacientes del grupo de Polatuzumab-RB vs el 5,1 %, en el grupo de RB. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemia.

Neuropatía periférica (NP)

En el grupo de Polatuzumab-RB se notificó NP Grados 1 y 2 en el 26,7 % y el 13,3 % de los pacientes, respectivamente. En el grupo de RB, se notificaron casos de NP de Grados 1 y 2 en el 2,6 % y el 5,1 % de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de NP de Grado 3-5 en ninguno de los dos grupos. El 2,2 % de los pacientes interrumpió el tratamiento con Polivy® debido a NP y el 4,4 % de los pacientes tuvo una reducción de la dosis de Polivy® debido a NP. Ninguno de los pacientes en el grupo de BR interrumpió el tratamiento ni tuvo reducciones de la dosis debido a NP. En el grupo de Polatuzumab-RB, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de NP fue de 1,8 meses y el 61,1 % de los pacientes con acontecimientos de NP notificaron la resolución del acontecimiento.

Infecciones

Se notificaron infecciones, que incluyen neumonía en el 53,3 % de los pacientes en el grupo de Polatuzumab-RB y en el 51,3 % de los pacientes en el grupo de RB. En el grupo de Poltuzumab-RB se notificaron infecciones graves en el 28,9 % de los pacientes e infecciones mortales en el 8,9 %. En el grupo de RB se notificaron infecciones graves en el 30,8 % de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3 %. Un paciente (2,2 %) en el grupo de Polatuzumab-RB interrumpió el tratamiento debido a infección, en comparación con el 5,1 % de los pacientes en el grupo de RB.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se produjo un caso de LMP, que fue mortal, en un paciente tratado con Polatuzumab-Obinutuzumab-Bendamustina. Este paciente había recibido tres líneas de tratamiento previas incluyendo anticuerpos anti-CD20.

Toxicidad hepática

En pacientes tratados con Polivy®, se han producido casos graves de toxicidad hepática compatibles con daño hepatocelular, incluyendo aumento de concentraciones de transaminasas y/o de bilirrubina. Si existe una enfermedad hepática anterior, elevación del valor inicial de las enzimas hepáticas y la utilización de medicamentos concomitantes pueden aumentar el riesgo. Deben monitorizarse las concentraciones de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Toxicidad gastrointestinal

Los acontecimientos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas. Se notificaron acontecimientos de toxicidad gastrointestinal en el 80,0 % de los pacientes en el grupo de Polatuzumab-RB, en comparación con el 64,1 % de los pacientes en el grupo de RB. La mayoría de acontecimientos fueron de

Grado 1-2 y se notificaron acontecimientos de Grado 3-4 en el 22,2 % de los pacientes en el grupo de Polatuzumab-RB, en comparación con el 12,8 % de los pacientes en el grupo de BR.

4.7.2 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos en humanos. La dosis más alta probada de 2,4 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa fue asociada con una mayor frecuencia y gravedad de casos de NP. A los pacientes que experimenten una sobredosis, se les interrumpirá inmediatamente la perfusión y se les monitorizará estrechamente.

4.8 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.8.1 Grupo Fármacoterapéutico

Agentes antineoplásicos; otros agentes antineoplásicos; anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC37

4.8.2 Mecanismo de Acción

Polivy® es un anticuerpo conjugado formado por MMAE unida covalentemente a una inmunoglobulina G1 humanizada a través de un enlazador escindible. La inmunoglobulina se une con gran afinidad y selectividad a CD79b, un componente de la superficie celular del receptor de linfocitos B. La expresión de CD79b se limita a las células normales dentro de la línea de linfocitos B (con la excepción de las células plasmáticas) y a los linfocitos B malignos; se expresa en el 95 % de los linfomas B difusos de células grandes. Tras la unión a CD79b, Polatuzumab Vedotina se internaliza rápidamente por endocitosis y el enlazador se escinde por medio de las proteasas lisosómicas para permitir la liberación intracelular del MMAE. El MMAE se une a los microtúbulos y destruye las células en división a través de la inhibición de la división celular y la inducción de la apoptosis.

4.8.3 Farmacodinámica

Polivy® ha demostrado actividad frente a la mayoría de las líneas celulares de LBDCG in vitro, independientemente del origen celular activado (ABC), centro germinal (GC) o mutaciones en CD79B asociadas a peor supervivencia en LBDCG. Mejoró la apoptosis y redujo la proliferación de las líneas celulares maduras de células B de CD79b + B (linfoma de Burkitt y linfoma mediastínico primario de células B grandes) y aumentó la supervivencia global en xenoinjertos de ratón. La utilización de Polivy® con otros fármacos como Obinutuzumab o Venetoclax aumenta su efecto antineoplásico.

En los ensayos de fase I/II, Polivy® (dosis de 1–2.4 mg / kg cada 21 días) solo o en combinación con Rituximab, se asoció con aumentos medios en el intervalo QT corregido de <10 ms, sin observarse cambios de > 60 ms en ningún paciente. No se produjeron aumentos relevantes en el intervalo QT.

4.8.4 Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Polivy® se evaluó en un estudio internacional, multicéntrico, abierto GO29365 (NCT02257567) que incluyó una cohorte aleatorizada de 80 pacientes con LBDCG tratados previamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para

recibir Polatuzumab-RB o RB solo durante seis ciclos cada 21 días. Los pacientes se estratificaron según la duración de la respuesta al último tratamiento previo (≤ 12 meses o > 12 meses)

Los criterios de selección fueron pacientes con LBDCG R/R no candidatos para TAPH tras recibir al menos una pauta de quimioterapia sistémica previa. Se excluyeron pacientes con TPH alogénico previo, linfoma del sistema nervioso central, y linfoma indolente transformado, linfoma folicular grado 3b, enfermedad cardiovascular o pulmonar significativa, infecciones activas, AST o alanina transferasa (ALT) $> 2,5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina total $\geq 1,5 \times \text{LSN}$, creatinina $> 1,5 \times \text{LSN}$ (o CrCl < 40 ml/min) a menos que sea debido a un linfoma subyacente. La dosis intravenosa de Polatuzumab administrada fue de 1,8 mg/kg el día 2 del primer ciclo y, posteriormente el día 1 de los ciclos 2-6. La dosis de Bendamustina fue de 90 mg/m² al día por vía intravenosa los días 2 y 3 del ciclo 1 y los días 1 y 2 de los ciclos 2-6. Rituximab se administró en dosis de 375 mg/m² el Día 1 de los Ciclos 1-6. La mayoría de los pacientes en ambas ramas eran de raza blanca (71 %) y hombres (66 %). La mediana de edad fue de 69 años (30-86 años). 64 de los 80 pacientes (80 %) presentaron ECOG de 0 -1 y 14 de los 80 pacientes (18 %) ECOG 2. El 98 % correspondieron histológicamente a LBDCG no especificado (NOS). El 48 % ABC y el 40 % CG. Los motivos por los que los pacientes no eran candidatos para el TAPH incluían la edad (40 %), la respuesta insuficiente al tratamiento de rescate (26 %) y el fracaso del trasplante previo (20 %). La mediana del número de tratamientos previos fue de 2 (rango: 1-7), el 29 % (n = 23) habían recibido un tratamiento previo, el 25 % (n = 20) 2 tratamientos previos y el 46 % (n = 37) 3 o más tratamientos previos. El 80 % de los pacientes presentaron una enfermedad refractaria. Sólo un paciente en el brazo Polatuzumab-RB había recibido previamente tratamiento con Bendamustina. El objetivo principal del estudio fue la tasa de respuesta completa (RC) al final de tratamiento (6-8 semanas después del día 1 del ciclo 6 o la última dosis del tratamiento del estudio) evaluada por PET-TAC por un comité de revisión independiente (CRI). Como objetivos exploratorios no controlados por error tipo 1 se determinaron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP).

El estudio cumple con su objetivo primario objetivándose diferencias clínica y estadísticamente significativas a favor de Polatuzumab-RB en términos de RC. Con una mediana de seguimiento de 22.3 meses, la tasa de RC evaluada PET-TAC fue del 40% en el brazo de Polatuzumab-RB frente al 17,5% en el brazo RB (p=0,026). Además, el beneficio en respuestas con Polatuzumab-RB se mantuvo en el tiempo, se observó que el 23% de los pacientes tratados con Polatuzumab-RB mantenían la respuesta, alcanzándose una mediana de duración de la respuesta de 12,7 meses frente a 4,1 meses con RB (HR=0,42; p=0,0245). Polatuzumab-RB redujo el riesgo de progresión en un 64% frente a RB (mediana SLP 9.5 v 3.7 m [HR 0.36 IC 95% 0.21-0.63]; p<0 .001). La mediana de SG en el grupo de Polatuzumab-RB fue de 12,4 meses (IC 95%: 9,0-NE) frente a 4,7 meses (IC 95%: 3,7-8,3) en el grupo control. La estimación no ajustada para el HR de SG fue de 0,42. Al tener en cuenta la influencia de las covariables basales, la HR se ajustó a 0,59. Las covariables incluyeron estado refractario primario, número de líneas de terapia anteriores, IPI y TPH previo. El beneficio en SG es

muy relevante ya que supone una reducción del riesgo de muerte en un 58% (HR=0,42 p=0.002) y un incremento en más del doble de la mediana de supervivencia global. El perfil de seguridad de la combinación de Polatuzumab-RB fue aceptable, manejable y consistente con lo previamente observado. En general se observaron con más frecuencia que con RB: citopenias (sin que suponga mayor número de transfusiones e infecciones), diarrea, náuseas, pirexia, disminución del apetito y neuropatía periférica (de grado 1-2 y mayormente reversible).

4.8.5 Inmunogenicidad

Las pruebas de inmunogenicidad de Polivy® fueron positivas en el 6% de los recipientes del estudio pivotal fase Ib/II (GO29365) y en el 2.6% de pacientes evaluables en los ensayos clínicos realizados sin poderse extraer conclusiones claras sobre su impacto en la seguridad y eficacia del fármaco.

4.8.6 Población Pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de ensayos realizados con Polivy® en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de neoplasias de linfocitos B maduros puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años por lo que no hay datos disponibles.

4.9 FARMACOCINÉTICA¹⁹

Los estudios farmacocinéticos de Polivy® demuestran que la exposición plasmática es dependiente de la dosis en el rango de dosis de pola de 0.1 a 2.4 mg / kg, que corresponde a 0.06 a 1.33 veces la dosis recomendada aprobada. El AUC del fármaco aumenta con cada ciclo llegando a ser en el ciclo 6 más del 90% respecto al primer ciclo cuando se administra cada 21 días. La exposición plasmática a MMAE no conjugada es inferior al 3% de la exposición a Polivy® y continúa disminuyendo con la administración repetida. El volumen medio de distribución se estima en 3.15 L y parece que se metaboliza en péptidos, aminoácidos componentes y catabolitos no conjugados relacionados con MMAE. El metabolismo primario de MMAE es a través de la oxidación por CYP3A4. La vida media de Polivy® es de aproximadamente 12 días, y la del MMAE no conjugado es de aproximadamente 4 días. El CrCL es de 0.9 L / día.

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico

La valoración de beneficio clínico de Polatuzumab Vedotina según la escala ESMO-Magnitud Clinical Benefit Score version 1.1 todavía no ha sido publicada²⁰. El objetivo principal del estudio pivotal GO29365 son las RC, siendo la eficacia el valor más adecuado para evaluar el beneficio clínico. Según el Form 2 de la escala ESMO correspondiente a terapias que probablemente no sean curativas con un criterio de valoración primario que no es OS o PFS o estudios equivalentes (no de inferioridad) el máximo beneficio clínico de Polatuzumab Vedotina estaría en un grado 2. No se disponen de datos de calidad de vida con Polatuzumab Vedotina en combinación con RB que puedan aportar datos para

evaluar el beneficio clínico. Existen datos del estudio ROMULUS donde se muestra que la combinación de Polatuzumab-Rituximab no supone una interferencia en las actividades diarias ni un deterioro significativo la sintomatología de los pacientes²¹.

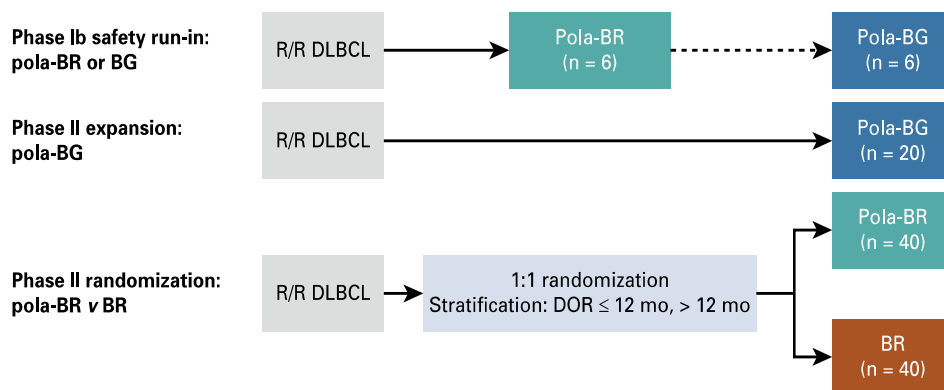
5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)

La aprobación de Polivy® está basada en los resultados del estudio fase Ib/II pivotal GO29365 (NCT02257567) en combinación con RB que representa un nivel de evidencia científica IIb. Es un estudio con una primera fase de Ib escalada de dosis cuyo objetivo era la seguridad y tolerabilidad de la combinación (Brazos A y B), una segunda parte fase II randomizada para LF y LBDCG por separado cuyo objetivo primario fue un índice de eficacia (RC) frente a la combinación de RB (Brazos C y D). En una tercera parte fase II de expansión se incluyeron pacientes diagnosticados de LF y LBDCG donde se administró Polivy® asociado a Bendamustina y Obinutuzumab (G) (Fig. 1). Además, el estudio incluye dos cohortes de expansión (G y H) con la formulación liofilizada de Polatuzumab, tal como se comercializa, y en combinación con Rituximab y Bendamustina (datos no mostrados).

RB fue elegido esquema de comparación válida para el tratamiento de rescate del LBDCG R/R dado que no presenta como acontecimiento adverso la NP frente a otros regímenes de rescate (p.ej. R-GEMOX) y dado que esta toxicidad es característica y esperada con los AIC cuyo agente mitótico es la MMAE como es el caso de Polatuzumab Vedotina.

Fig. 1: Diseño del estudio GO29365



En resumen, la indicación de Polatuzumab Vedotina evaluada en este informe se basa en el balance beneficio-riesgo observado en los brazos C y D del estudio GO29365.

Los criterios de inclusión y el esquema de tratamiento ya han sido expuestos en el apartado 4.8.4 Eficacia y seguridad clínica. Se incluyeron pacientes que habían recibido al menos una línea de tratamiento y pacientes con ECOG 0-2. Quizá el mayor desbalance entre ambas ramas sea el mayor porcentaje de pacientes con

IPI ≥ 3 al comienzo del tratamiento (55 vs 73%) en rama experimental vs control y ligero mayor número de ECOG 2 en la rama control, aunque no significativo (Tabla 1).

Tabla 1: Características de los pacientes

Características	Brazo C Polatuzumab-RB (n=40)	Brazo D RB (n=40)
Mediana de edad, años (intervalo)	67 (33-86)	71 (30-84)
Sexo hombres, n (%)	28 (70%)	25 (63%)
ECOG PS 2, n (%)	6 (15%)	8 (20%)
IPI ≥ 3 al comienzo, n (%)	22 (55%)	29 (73%)
Estadio de la enfermedad III/IV, n (%)	34 (85%)	36 (90%)
Líneas de tratamiento previas, mediana (rango)	2 (1-7)	2 (1-5)
1 línea	11 (27%)	12 (30%)
≥ 2 línea	29 (73%)	28 (70%)
Refractario al tratamiento previo, n (%)	30 (75%)	34 (85%)
Fracaso a trasplante previo, n (%)	10 (25%)	6 (15%)
Insuficiente respuesta a la QT de rescate intensiva previa a trasplante, n (%)	12 (30%)	9 (23%)

Con respecto al objetivo principal del estudio (tasa de RC evaluada por PET-TAC al finalizar el tratamiento), el estudio es positivo con resultados estadísticamente significativos (RC 40% vs 17.5%, $p=0.026$) favorable a la rama experimental. La RC evaluada por el investigador (INV) concuerda en más del 90% con la evaluación del comité independiente (IRC)(Polatuzumab-RB 42,5% vs RB 15%) indicando la robustez de los datos. Este beneficio en respuestas con Polatuzumab-RB se observa tanto al finalizar el tratamiento como si se mide la respuesta en cualquier momento del estudio (BORR y best complete response). Previamente, en la fase Ib del estudio ya se observó un 50% de respuestas con Polatuzumab-RB en 6 pacientes de LBDCG R/R.

Cuando se realiza el análisis de subgrupos, el tratamiento con Polatuzumab-RB permite alcanzar RC del 64% en segunda línea (frente a un 8% con RB) y un 31% en tercera línea (frente a un 15%) con RB, datos que mejoran los resultados reportados con otros esquemas en esta misma situación.

Por tanto, la fase II aleatorizada en LBDCG R/R del estudio GO29365 cumple su objetivo primario y demuestra diferencias clínica y estadísticamente significativas a favor de Polatuzumab-RB frente a RB en términos de respuestas completas al finalizar el tratamiento (Tabla. 2)

Tabla.2: Datos de respuestas, duración de la respuesta, SLP y SG.

Outcome	Phase Ib Safety Run-In	Phase Ib/II Expansion	Phase II Randomized	
	Pola-BR (n = 6)	Pola-BG (n = 27)*	Pola-BR (n = 40)	BR (n = 40)
End of treatment				
IRC, objective response	3 (50.0)	11 (40.7)	18 (45.0)	7 (17.5)
Complete response	3 (50.0)	8 (29.6)	16 (40.0)	7 (17.5)
Partial response	0	3 (11.1)	2 (5.0)	0
Stable disease	0	2 (7.4)	6 (15.0)	1 (2.5)
Progressive disease	1 (16.7)	6 (22.2)	8 (20.0)	10 (25.0)
Missing or unevaluable†	2 (33.3)	8 (29.6)	8 (20.0)	22 (55.0)
INV-assessed objective response	3 (50.0)	10 (37.0)	19 (47.5)	7 (17.5)
Complete response	2 (33.3)	9 (33.3)	17 (42.5)	6 (15.0)
Partial response	1 (16.7)	1 (3.7)	2 (5.0)	1 (2.5)
Stable disease	0	0	1 (2.5)	0
Progressive disease	3 (50.0)	10 (37.0)	12 (30.0)	26 (65.0)
Missing or unevaluable	0	7 (25.9)	8 (20.0)	7 (17.5)
Best responses (INV)				
Objective response	3 (50.0)	16 (59.3)	28 (70.0)	13 (32.5)
Complete response	2 (33.3)	11 (40.7)	23 (57.5)	8 (20.0)
Partial response	1 (16.7)	5 (18.5)	5 (12.5)	5 (12.5)
Stable disease	0	2 (7.4)	1 (2.5)	2 (5.0)
Progressive disease	3 (50.0)	6 (22.2)	7 (17.5)	22 (55.0)
Missing or unevaluable	0	3 (11.1)	4 (10.0)	3 (7.5)
Best responses (IRC)				
Objective response	3 (50.0)	13 (48.1)	25 (62.5)	10 (25.0)
Complete response	3 (50.0)	10 (37.0)	20 (50.0)	9 (22.5)
Partial response	0	3 (11.1)	5 (12.5)	1 (2.5)
Stable disease	2 (33.3)	5 (18.5)	5 (12.5)	9 (22.5)
Progressive disease	1 (16.7)	4 (14.8)	6 (15.0)	8 (20.0)
Missing or unevaluable	0	5 (18.5)	4 (10.0)	13 (32.5)
Median duration of response, months (95% CI)				
IRC	NE (NE)	28.4 (15.0 to 31.9)	12.6 (7.2 to NE)	7.7 (4.0 to 18.9)
INV assessed	NE (NE)	28.4 (3.0 to 31.9)	10.3 (5.6 to NE)	4.1 (2.6 to 12.7)
Median progression-free survival, months (95% CI)				
IRC	NE (5.6 to NE)	6.3 (3.5 to 30.4)	9.5 (6.2 to 13.9)	3.7 (2.1 to 4.5)
INV assessed	NE (1.8 to NE)	5.4 (2.8 to 30.4)	7.6 (6.0 to 17.0)	2.0 (1.5 to 3.7)
Median overall survival, months (95% CI)	NE (5.6 to NE)	10.8 (5.8 to 33.8)	12.4 (9.0 to NE)	4.7 (3.7 to 8.3)

NOTE. Data are no. (%) unless otherwise specified.

Abbreviations: BR, bendamustine-rituximab; INV, investigator; IRC, independent review committee; NE, not estimable; pola-BG, polatuzumab vedotin combined with bendamustine-obinutuzumab; pola-BR, polatuzumab vedotin combined with bendamustine-rituximab.

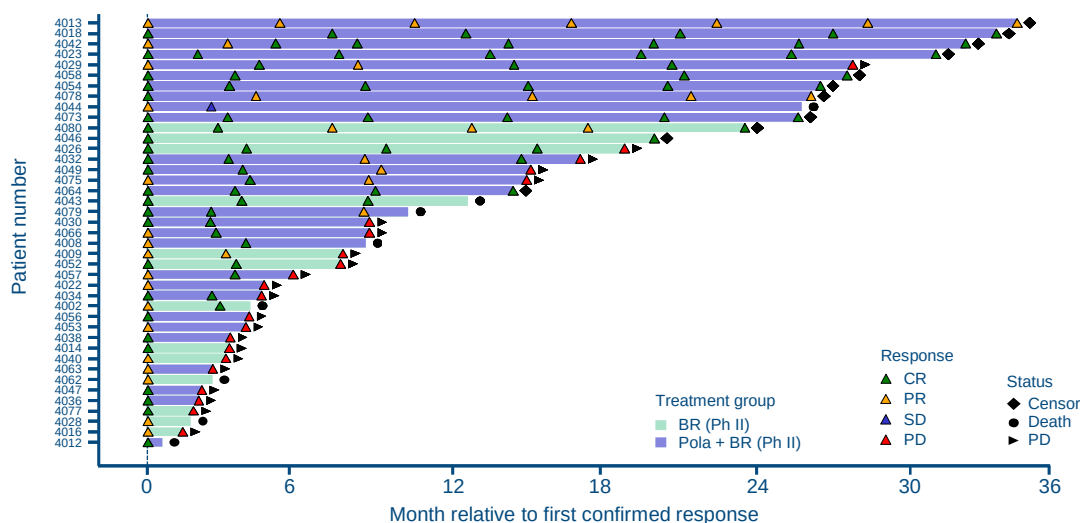
*Phase Ib and II cohorts combined.

†Reasons for unevaluable patients are provided in the Appendix (Table A1).

Para la interpretación de los objetivos secundarios hay que tener en cuenta que el pequeño tamaño de la muestra (40 pacientes por rama) y el propio diseño del estudio no permiten sacar conclusiones sobre el impacto real de la combinación en términos de supervivencia. Destaca la duración de la respuesta (DOR) con Polatuzumab-RB frente a RB que favorece a la rama experimental. Según IRC la DOR fue de 12.6 vs 7.1 meses [HR, 0.47; 95% CI, 0.19-1.14-ns] y según INV de 10.3 frente a 4,1 meses [HR, 0.44, 95% CI, 0.20 to 0.95; p=0.0245], siendo esta

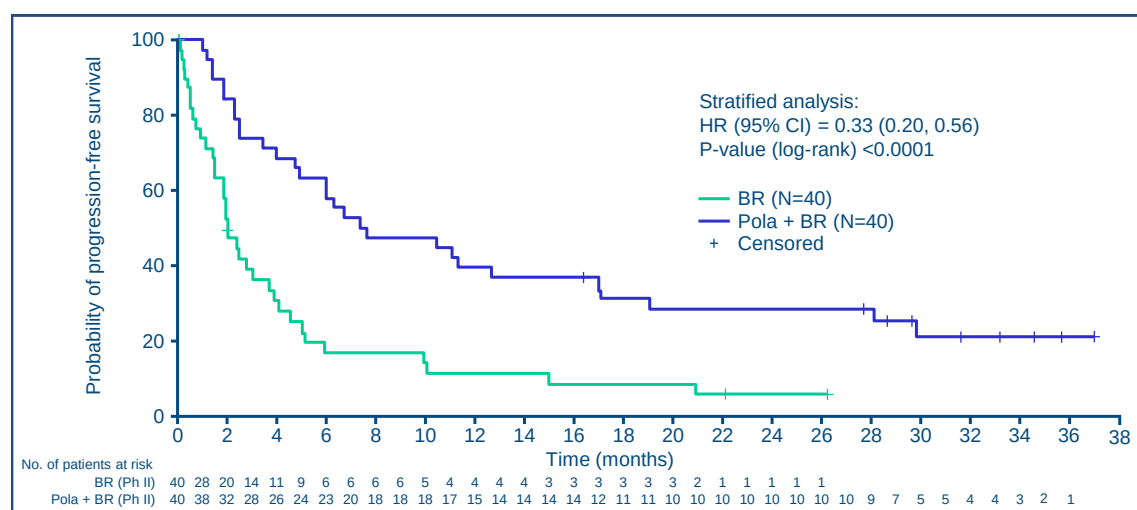
última estadísticamente significativa. Existen diferencias entre la evaluación realizada por IRC y el INV debidas, según los autores, a un retraso en la obtención de exploraciones confirmatorias o no realizar exploraciones requeridas para la revisión del IRC después de la progresión clínica determinada por INV. Sin embargo, aproximadamente el 23% de los pacientes tratados con Polatuzumab-RB mantuvieron la respuesta con una mediana de seguimiento de 30 meses (Fig.2).

Fig. 2: Duración de la respuesta²²



Respecto a los datos de supervivencia, Polatuzumab-RB redujo el riesgo de progresión en un 64% frente a RB con un HR=0,36 (IC 95%: 0,21-0,63, $p < 0,001$). La rama de Polatuzumab-RB alcanzó una mediana de SLP de 9,5 meses frente a 3,7 meses con RB (Fig.3).

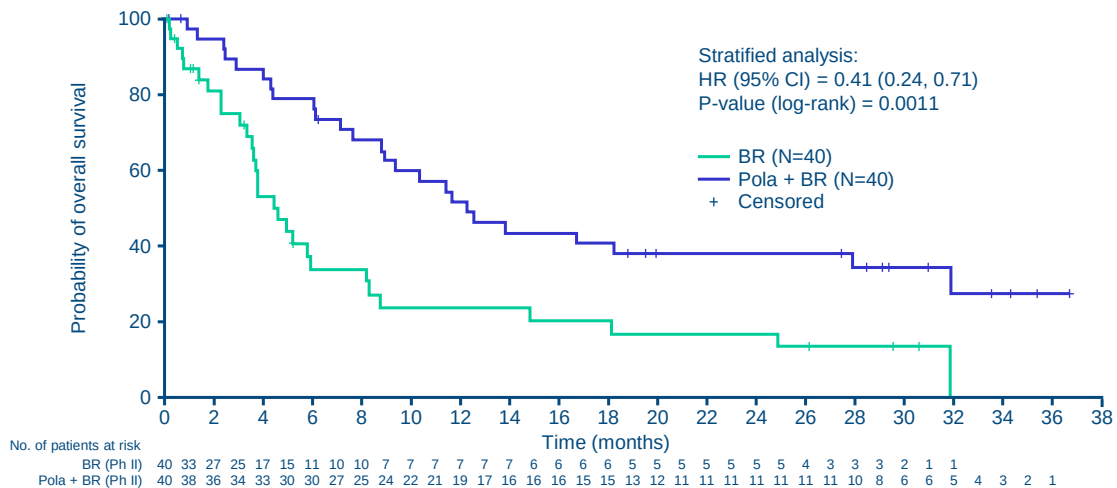
Fig.3: SLP (mediana de seguimiento 30 meses)²²



En cuanto a SG, también se observa una reducción del riesgo de muerte del 58% en la rama de Polatuzumab-RB frente a RB. De tal manera que, tras 2,5 años de

seguimiento, un 22,5% de pacientes (9/40) que siguen vivos. El beneficio en SG es parece así, muy relevante (HR=0,42 [IC 95%: 0,24-0,71], p=0.002) ya que incrementa en más del doble la mediana de supervivencia global, de tal manera que se alcanza una mediana de 12,4 meses en la rama de Polatuzumab-RB frente a 4,7 meses en el brazo RB. Esto podría estar relacionado, según los autores, con el mayor número de RC obtenidas, que en LBDCG se relaciona con la supervivencia de estos pacientes. Además, los análisis “post hoc” demostraron un beneficio de supervivencia consistente en todos los subgrupos tanto clínicos como biológicos. Por lo tanto, a pesar de las limitaciones, este es el primer estudio fase II randomizado que objetiva un beneficio en SG en pacientes con LBDCG R/R no elegibles para TAPH.

Fig.4: SG (mediana de seguimiento 30 meses)²²



Acerca del perfil de seguridad hay que decir que la adición de polatuzumab a RB supuso una mayor exposición al fármaco en comparación con el brazo RB (mediana de 5 ciclos de polatuzumab-RB vs 3 ciclos de RB) posiblemente debido principalmente a una menor eficacia del brazo control (15 vs 20% de progresiones).

Con ello, el perfil de seguridad de la combinación de polatuzumab-RB se observó que era aceptable, manejable y consistente con lo previamente observado por lo que también demuestra un buen manejo de la toxicidad por parte de los investigadores. En general se observaron con más frecuencia que con RB: citopenias, diarrea, náuseas, pirexia, disminución del apetito y neuropatía periférica.

En relación a las citopenias, no se observaron mayor número de transfusiones de concentrados de hematíes (26% vs 21%) o plaquetas (15% vs 15%) ni de infecciones o infestaciones (23% vs 21%) en el brazo de polatuzumab-RB en comparación con el brazo control RB.

En cuanto a la neuropatía periférica, se reportaron un 43.6 % vs un 7.7% siendo únicamente grados 1-2 en ambas ramas. Esta toxicidad específica de polatuzumab fue la causa única de reducción de dosis del fármaco en el brazo

experimental (5.1%) pero la neuropatía se resolvió por completo en el 59% de los casos.

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

La calidad de vida de Polatuzumab en combinación con rituximab y bendamustina no ha sido evaluada. Hay que tener en cuenta que, generalmente, en los estudios fase Ib/II, la calidad de vida no suele considerarse dentro de los objetivos del estudio. Según el perfil de seguridad de la combinación observado en el estudio GO29365 es de esperar que la calidad de vida de estos pacientes no se vea afectada. Actualmente los estudios en marcha con Polatuzumab en combinación en el tratamiento de LBDCG incorporan evaluaciones de calidad de vida y proporcionarán más información al respecto.

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

No existen revisiones ni metanálisis respecto al tratamiento con Polivy® en LBDCG.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo con ellos.

En los estudios realizados hasta el momento actual con Polivy® no se han biomarcadores que puedan predecir las respuestas o utilizarse como factores pronósticos. Se han evaluado como potenciales biomarcadores la expresión y estado mutacional de CD79b y el tipo de célula de origen. Estudios “in vitro” sugieren que Polatuzumab tendría la misma eficacia frente a CD79b mutado o no mutado. Las mutaciones de CD79b se producen principalmente en el dominio intracitoplasmático ITAM mientras que Polatuzumab Vedotina se une al dominio extra citoplasmático de CD79b²³, esto podría explicar la ausencia de resultados. CD79b se expresa en >95% de los linfocitos B tumorales y no se ha considerado la determinación de CD79b como requisito previo al tratamiento con Polatuzumab Vedotin en los estudios realizados. En el estudio GO29365, no se objetivó un incremento de eficacia de Polatuzumab-RB a mayor expresión de CD79b y tampoco se encontraron diferencias en el análisis por subgrupos en función del tipo de célula de origen (CG y ABC) aunque, en este último grupo, el índice de RC (47.1 vs 26.7%) y los datos de supervivencia (SLP 10.7 vs 2.5m; SG 15.3 vs 7.23m) son favorables. La ausencia de significación podría deberse al reducido número de pacientes y a que el estudio no estaba diseñado para demostrar diferencias entre ambos grupos por lo que no se pueden sacar conclusiones. Tampoco se encontraron diferencias entre los doble expresores BCL-2/MYC vs no doble expresores. En este estudio no se aportan datos de pacientes con doble o triple hit (DH/TH) que presentan un peor pronóstico, aunque el 90% de los pacientes con linfomas (DH/TH) están dentro del grupo del CG. Globalmente podemos decir que en todos los subgrupos se observó mayor índice de respuestas completas con Polatuzumab-RB frente a RB.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Polatuzumab Vedotina en combinación con Bendamustina y Rituximab está indicado, para pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH y, por tanto, debería utilizarse en esta situación siempre y cuando no existan contraindicaciones relacionadas con cada uno de los fármacos. La toxicidad hematológica podría ser un hándicap si el paciente ha llevado varias líneas de tratamiento, aunque, según el estudio GO29365, ésta no compromete la administración del esquema puesto que no precisa de mayor soporte transfusional y tampoco aumenta el porcentaje de infecciones o infestaciones. La neuropatía parece un efecto tolerable y reversible no habiéndose reportado grados 3-4 y teniendo en cuenta que estos pacientes politratados ya han recibido previamente fármacos neurotóxicos (vincristina, oxaliplatino.etc). También sería una buena opción para aquellos pacientes que, siendo candidatos a trasplante, no demuestran quimiosensibilidad con esquemas de rescate clásicos, aunque no existen datos de TAPH tras respuesta a Pola-RB. Polivy® asociado a RB, aporta SLP y SG a lo largo de la enfermedad R/R y podría incluso utilizarse como terapia “puente” para aquellos pacientes que puedan llegar a ser candidatos a TAPH o células CAR-T. En estos últimos, sin embargo, la bendamustina debe usarse con precaución a menos que sea inmediatamente antes de la terapia con células CAR-T, ya que podría afectar el éxito de la recolección de células T del paciente²⁴.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

Como se ha comentado en el resumen inicial, Polatuzumab Vedotina recibió la designación de medicamento prioritario (PRIME) por la EMA el 23 de junio de 2017²⁵. El programa PRIME de la EMA se creó para apoyar el desarrollo de medicamentos dirigidos a una necesidad médica no satisfecha mediante asesoría científica y regulatoria sobre fármacos prometedores. Con este programa se mejora la interacción y el diálogo con los diferentes implicados en el desarrollo de medicamentos para optimizar la generación de evidencia científica robusta acerca de los beneficios y riesgos de dichos medicamentos y acelerar así la evaluación de los fármacos para que puedan llegar antes a los pacientes. Esta asesoría se articula mediante reuniones periódicas entre expertos de la EMA y representantes de las compañías farmacéuticas y finaliza cuándo hay una decisión de presentar el fármaco a aprobación europea o se desestima seguir su desarrollo clínico. Las nuevas indicaciones de un fármaco no son motivo suficiente para ser incluido en el programa PRIME. Actualmente se han aceptado únicamente el 24% de las solicitudes presentadas y en el caso de oncohematología, han sido incluidos otro anticuerpo conjugado y los diferentes CAR-T aprobados y en desarrollo. Polatuzumab Vedotina fue incluido en PRIME por los buenos resultados obtenidos en el inicio de su desarrollo y dada la gran necesidad médica existente para los pacientes con LBDCG R/R con un pobre pronóstico.

También la FDA le concedió el 28 de septiembre de 2017 la designación de terapia innovadora (Breakthrough Therapy) fórmula cuyo objetivo persigue que los pacientes accedan al fármaco lo antes posible dentro de la indicación que se aprueba.

Asimismo, EMA y FDA coincidieron en designar Polatuzumab como medicamento huérfano en abril de 2018 y diciembre de 2016 respectivamente. La primera

indicación de Polivy® la concedió la FDA tras una revisión acelerada (priority review) el 10 de junio de 2019 en combinación con bendamustina y rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con LBDCG NOS R/R después de al menos dos líneas de tratamiento previas²⁶. En Europa, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) emitió opinión positiva para Polivy® el 14 de noviembre de 2019 y la comisión europea emitió su decisión el 16 de enero de 2020. Se consideró que Polatuzumab cubre una necesidad médica no cubierta y el beneficio para la salud pública de hacer disponible cuánto antes el fármaco es más importante que disponer de información adicional, en estos casos se opta por aprobaciones condicionadas. Desde entonces, Polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario (LBDCG R/R) que no sean candidatos a un TAPH²⁷.

b. Guías de práctica clínica internacionales

La única guía que incluye hoy en día la combinación de Polatuzumab-RB es la de la NCCN que recogen su utilización de acuerdo con la indicación aprobada por la FDA en junio de 2019²⁸.

b. Guía SEOM más reciente:

Las guías SEOM más recientes son de 2010 y no incluyen las nuevas opciones de tratamiento aprobadas posteriormente, entre ellas Polatuzumab²⁹.

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

La adición de Polatuzumab Vedotina a RB en pacientes con LBDCG R/R mejora significativamente todos los parámetros de eficacia evaluados en el ensayo clínico pivotal GO29365: tasas y duración de respuestas, SLP y SG. Esta mejora, según el análisis multivariante, es independiente del número de líneas previas a las que se haya sometido al paciente y se produce en todos los subgrupos analizados. Además, los resultados se obtienen con un perfil de seguridad aceptable, manejable y consistente con los datos previamente conocidos de los diferentes componentes de la combinación. Dado que en esta situación existen escasas alternativas de tratamiento, el uso de Polatuzumab Vedotina-RB en LBDCG R/R no candidato a trasplante no supone la pérdida de oportunidades con respecto a otros tratamientos susceptibles de ser utilizados en esta situación como R-GEMOX con una SLP 4m, R-Bendamustina SLP 6m, Pixantrona SLP 5m, Lenalidomida etc) dado que sus resultados son modestos y teniendo en cuenta que no existen estudios randomizados que demuestren la superioridad de uno respecto al otro.

Recientemente se ha aprobado la indicación en 2018 dos tipos de células CAR-T (tisangelecleucel y axicabtagene ciloleucel) para el tratamiento del LBDCG R/R con al menos dos líneas previas de tratamiento. En España hay varios centros autorizados para su administración de forma centralizada a los que deben remitirse los pacientes que cumplan criterios desde las diferentes provincias del área geográfica correspondiente. Sin embargo, su complejidad de manejo, el

riesgo que conllevan para el paciente, los efectos adversos y su coste pueden limitar su administración de manera generalizada.

La combinación Polatuzumab-RB podría utilizarse, en casos muy seleccionados, como terapia puente al tratamiento con células CAR-T en el caso de que el paciente fuera candidato y lo precisara, teniendo la precaución del efecto linfodepletivo que se ha descrito con Bendamustina por lo que la linfoaféresis debería realizarse previamente a la administración del tratamiento.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

Los resultados de seguridad del estudio GO29365, demuestran que Polatuzumab Vedotina puede ser administrado a dosis plenas y de manera segura en combinación con bendamustina y rituximab. La toxicidad reportada globalmente es mayor que con RB a nivel hematológico, pero sin que esto suponga un aumento en el soporte transfusional de los pacientes. En cuanto a las complicaciones infecciosas graves, fueron similares en ambas ramas, lo que indica que esta toxicidad más es atribuible a la combinación con RB que a Polatuzumab propiamente dicho. Además, la neuropatía periférica (toxicidad específica y conocida) reportada en el estudio pivotal es grado < 3 y recuperable en más del 60% de los pacientes. Por tanto, a falta de más datos con mayor número de pacientes y mayor seguimiento, el balance beneficio-riesgo de la combinación Polatuzumab-RB, parece positivo dado el beneficio clínico obtenido en una situación de enfermedad grave con escasas expectativas de supervivencia y la escasez de tratamientos eficaces para esta indicación.

d. Definición de subgrupos, de acuerdo con los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

En todos los subgrupos analizados en el estudio GO29365 según características basales, potenciales factores pronósticos (expresión de CD79b, tipo de célula de origen), situación de recaída o refractario a tratamiento previo y línea de tratamiento, se observó beneficio clínico en favor de Polatuzumab-RB frente a RB para todas las variables de eficacia analizadas (RC, ORR, SLP y SG). Debemos considerar que estos análisis de subgrupos tienen sus limitaciones debido al pequeño número de pacientes incluidos en el estudio GO29365.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Polatuzumab-RB, representa un régimen terapéutico novedoso dado que Polivy® es el primer anticuerpo conjugado con un potente agente antimitótico dirigido contra la diana terapéutica CD79b aprobado para el tratamiento del LBDCG. Por tanto, se diferencia de otro tipo de estrategias terapéuticas anti-CD20, anti-CD19 y quimioterápicas ya existentes. Además, Polatuzumab-RB es el primer régimen en LBDCG R/R que ha demostrado beneficio tanto en RO como en SG en un estudio fase II randomizado con lo que tiene además un impacto social ya que este subgrupo de pacientes presentaba históricamente un pronóstico muy desfavorable con escasas alternativas terapéuticas y mediana de supervivencia muy pobre.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente.

Debido a los limitados datos de calidad de vida de Polatuzumab en combinación es difícil evaluar el impacto en cuidadores y en la carga económica asociada. Se precisan datos a largo plazo de su utilización en vida real y del resto de ensayos clínicos en marcha para poder medir dicho impacto.

c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

El tratamiento con Polatuzumab-BR se administra en 2 días con una periodicidad de 21 días y una duración total del tratamiento de 6 ciclos que no supone una utilización mayor de recursos hospitalarios (hospital de día, extracciones de sangre, evaluaciones etc..) respecto a RB u otros esquemas de tratamientos aprobados para esta misma situación (R-GEMOX, pixantrona etc). En el estudio pivotal no existe una mayor utilización de soporte transfusional para los pacientes con toxicidad hematológica en la rama experimental, por lo que su utilización no debe suponer un gasto adicional al sistema sanitario, aunque es cierto que es un número limitado de pacientes para sacar conclusiones. En cuanto a la hospitalización de los pacientes por complicaciones infecciosas no están reportados pero dado que estas complicaciones fueron similares en ambas ramas tampoco parece que vaya a suponer un mayor gasto de recursos en la práctica clínica habitual. Globalmente y a falta de estudios de eficiencia, la combinación de Polatuzumab-RB no parece que vaya a tener un impacto negativo para el sistema sanitario.

d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

Según los datos de la OMS de 2018 la incidencia de LNH en España estaría en 9.8/100000 habitantes que se traducen en 7811 nuevos casos en un año³⁰. Teniendo en cuenta que el LBDCG supone aproximadamente un 40% del total de LNH esto supondría 3124 casos nuevos de los que el 40% serían refractarios o en recaída, es decir, aproximadamente 1249 pacientes y, de ellos, sólo la mitad o menos serían candidatos a TAPH. Por tanto, se puede estimar que unos 624 pacientes en todo el país podrían cumplir, en condiciones ideales, los requisitos para ser candidatos a tratamiento con Polatuzumab-RB. Generalmente y debido a otras cuestiones como edad comorbilidad, performance etc. hay que pensar que no todos podrían recibir la combinación por diferentes circunstancias (PS, comorbilidad, toxicidad acumulada etc...), por lo que, probablemente el número total de pacientes que recibirían el fármaco sería menor de 600 al año con un beneficio clínico potencial relevante según se ha descrito en secciones previas.

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

El diseño del estudio pivotal y el tamaño de la muestra son limitaciones importantes que obligan a revisar su indicación de acuerdo con resultados más consolidados. En el estudio GO29365 únicamente el 25% de los pacientes

tratados con Polatuzumab RB habían recibido TAPH previo por lo que no se pueden sacar conclusiones en este el contexto y quizás sería interesante conocerlo a través de estudios observacionales prospectivos diseñados para ello. Del mismo modo queda por definir el papel de Polatuzumab Vedotina-RB como terapia puente al tratamiento con células CAR-T ya que las dificultades administrativas, de coste y de manufacturación y tiempo para su administración inherentes a este tratamiento podrían dificultar la accesibilidad de pacientes debido a la propia progresión de la enfermedad. Es posible que otras combinaciones de Polatuzumab que no contengan Bendamustina puedan ser más recomendables para evitar problemas de linfodeplección. No existen datos de calidad de vida y no se han identificado biomarcadores que nos sirvan para seleccionar subgrupos de pacientes que se puedan beneficiar más de la combinación. Actualmente existen en marcha ensayos clínicos con Polatuzumab en distintas combinaciones y líneas de tratamiento de LBDCG que incorporan evaluaciones tanto de calidad de vida como de biomarcadores que, sin duda, proporcionarán más información al respecto.

6. CONCLUSIONES

El LBDCG R/R es una enfermedad muy agresiva con una SG de menos de 6 meses con escasas alternativas de tratamiento cuando los pacientes no son candidatos a TAPH.

En enero de 2020, la EMA aprobó Polatuzumab Vedotina en combinación con Bendamustina y Rituximab para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario (LBDCG R/R) no candidatos a un TAPH que engloba la segunda línea y posteriores. Polatuzumab Vedotin es el primer anticuerpo conjugado con un potente agente antimetabólico (MMAE) dirigido a CD79b expresado en la mayoría de los linfocitos B tumorales y que forma parte del receptor de la célula B (BCR). El beneficio clínico en eficacia y seguridad de Polatuzumab en pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH se ha objetivado en el estudio fase Ib/II randomizado GO29365 que comparó Polatuzumab-RB frente a RB en pacientes que habían recibido al menos una línea previa de tratamiento. Polatuzumab Vedotin se administró a dosis completas (1,8 mg/kg) combinado con Rituximab y Bendamustina en ciclos de 21 días durante un máximo de 6 ciclos. El estudio cumplió su objetivo principal con resultados estadísticamente significativos consiguiendo más del doble de RC frente a RB (40% vs 17,5%; $p=0,026$). Además, la mediana de duración de la respuesta también fue favorable a la rama experimental 12,7 vs 4,1 meses ($HR=0,42$ $p=0,0245$). En cuanto a los objetivos secundarios (SLP y SG) y con un seguimiento de 2,5 años Polatuzumab-RB redujo el riesgo de progresión en un 64% frente a RB con un $HR=0,36$ ($p<0,001$) alcanzando una mediana de SLP de 9,5 meses frente a 3,7 meses. Se redujo el riesgo de muerte en un 58% con una mediana de SG de 12,4 vs 4,7 meses ($HR=0,42$ $p=0,002$) favorable al brazo de Polatuzumab-RB.

El perfil de seguridad de la combinación de polatuzumab-RB fue aceptable, manejable y consistente con lo previamente observado.

En conclusión, la adición de Polatuzumab a RB para el tratamiento de pacientes con LBDCG R/R no candidatos a trasplante ha demostrado un destacado beneficio en respuestas completas (40%) que se mantienen en el tiempo y tienen

un impacto positivo en SLP al reducir el riesgo de progresión y en SG al reducir el riesgo de muerte permitiendo que los pacientes tengan una esperanza de vida superior al año. Es de destacar que este beneficio se ha observado en las diferentes líneas de tratamiento y en pacientes en recaída o refractarios al último tratamiento. Este es el primer estudio randomizado en pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH que ha demostrado beneficio en SG.

7. RECOMENDACIONES FINALES

Considerando las escasas opciones existentes en el momento actual en este subgrupo de pacientes Polatuzumab Vedotin, en combinación con rituximab-bendamustina debería utilizarse según ficha técnica en pacientes con LBDCG R/R no candidatos a TAPH y siempre que no esté disponible la opción de un ensayo clínico. La evidencia científica existente hasta el momento demuestra beneficio en términos de RO y duración de estas, así como datos muy favorables frente a RB en términos de SLP y SG. Además, los estudios reportados evidencian beneficio clínico en todos los subgrupos tanto en segunda línea como en líneas posteriores.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Nicoletta Cocco et al. Molecular Complexity of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Can It Be a Roadmap for Precision Medicine ?. *Cancers* 2020, 12, 185; doi:10.3390/cancers12010185.
2. Bachanova V et al. Modern management of relapsed and refractory aggressive B-cell lymphoma: A perspective on the current treatment landscape and patient selection for CAR T-cell therapy. *Blood Reviews* 40 (2020)100640.
3. Bertrand Coiffier et al. CHOP Chemotherapy Plus Rituximab Compared With CHOP Alone in Elderly Patients With Diffuse large-B-cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 235-42.
4. Jonathan W Friedberg. Relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:498-505
5. M. Crump et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130: 1800-1808.
6. Philip T. et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared With Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545.
7. Mounier N. et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica* 2013; 98: 1726-1731.
8. Ohmachi K. et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31: 2103-2109
9. Schuster SJ. et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 45–56.

10. Abramson JS. et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J Clin Oncol* 2018;36:7505
11. Ruth P. et al. Pixantrone Dimaleate Versus Other Chemotherapeutic Agents as a Single-Agent Salvage Treatment in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive non-Hodgkin Lymphoma: A Phase 3, Multicentre, Open-Label, Randomised Trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:696-706.
12. M. Hoffmann R et al. Antibody Structure and Engineering Considerations for the Design and Function of Antibody Drug Conjugates (ADCs). *Oncoimmunology* 2018; vol 7, nº3: e1395127.
13. Yun Choi, Catherine S. Diefenbach. Polatuzumab Vedotin: a New Target for B Cell Malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2020 Mar 14. doi: 10.1007/s11899-020-00572-7. Online ahead of print.
14. Morschhauser F. et al. Polatuzumab Vedotin or Pinatuzumab Vedotin Plus Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase 2 Randomised Study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019; 6: e254-e265.
15. Laurie H Sehn et al. Polatuzumab Vedotin (Pola) Plus Bendamustine (B) with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Updated Results of a Phase (Ph) Ib/II Study. *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 1683.
16. Laurie H Sehn et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019; 38: 155-165.
17. Emma D. Deeks. Polatuzumab Vedotin: First Global Approval. *Drugs* 2019; 79:1467–1475.
18. Ficha técnica de polatuzumab vedotina (Polivy®): https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/polivy-epar-product-information_es.pdf
19. Polivy™ (Polatuzumab vedotin-piiq) for injection, for intravenous use: Highlights of Prescribing Information. 2019
20. Cherny NI et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 *Annals of Oncology* 2017; 28: 2340–2366.
21. Thuresson PO et al. Quality of life (QoL) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma (NHL) treated with polatuzumab vedotin plus rituximab in the ROMULUS study. *ASH Annual Meeting.* P-4767. 2019).
22. Matasar MJ et al. Polatuzumab Vedotin plus Bendamustine and Rituximab or Obinutuzumab in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase IB/II Study. *International Conference on Malignant Lymphoma.* P-284. 2017).
23. Pfeifer M et al. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29: 1578–1586.
24. Jain T et al. Use of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Clinical Practice for Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25 :2305-2321.

25. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research/development/prime-priority-medicines>
26. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761121Orig1s000TOC.cfm
27. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/polivy>
28. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
29. Gómez-Codina J et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. Clin Transl Oncol 2010; 12:765-769.
30. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-factsheets.pdf>

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Hoffmann-La Roche, Kyowa-Pharma, Boehringer-Ingelheim.