
Polivy[®]



Polatuzumab vedotina

30 mg - Polvo para concentrado para solución para perfusión

140 mg - Polvo para concentrado para solución para perfusión

DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Anticuerpo monoclonal/Agente antineoplásico

1.2 Vía de administración

Perfusión intravenosa

1.3 Forma farmacéutica

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Polivy 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 30 mg de polatuzumab vedotina.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.

Polivy 140 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

Cada vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 140 mg de polatuzumab vedotina.

Tras la reconstitución, cada ml contiene 20 mg de polatuzumab vedotina.

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo conjugado, compuesto por el agente antimetabólico monometil auristatina E (MMAE) conjugado de forma covalente con un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD79b (inmunoglobulina G1 [IgG1] humanizada recombinante, producido en células del ovario del hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante).

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2 DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Polivy en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CHP) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) que no han recibido tratamiento previo.

Polivy en combinación con bendamustina y rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) en recaída o /refractario que no sean candidatos a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

2.2 Posología y forma de administración

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

Linfoma B difuso de células grandes

Pacientes no tratados previamente

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa cada 21 días, en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CHP) durante 6 ciclos. Polivy, rituximab, ciclofosfamida y doxorubicina, se pueden administrar en cualquier orden en el día 1 después de la administración de prednisona. Prednisona se administra los días 1-5 de cada ciclo. En los ciclos 7 y 8 se administra rituximab en monoterapia.

Consulte la ficha técnica para mayor información acerca de los productos administrados en combinación con Polivy para pacientes con LBDCG no tratados previamente.

Pacientes en recaída o refractarios

La dosis recomendada de Polivy es de 1,8 mg/kg, administrada en forma de perfusión intravenosa cada 21 días, en combinación con bendamustina y rituximab durante 6 ciclos. Polivy, bendamustina y rituximab se pueden administrar en cualquier orden en el día 1 de cada ciclo. La dosis recomendada de bendamustina cuando se administra con Polivy es de 90 mg/m²/día los días 1 y 2 de cada ciclo y la dosis recomendada de rituximab es de 375 mg/m² el día 1 de cada ciclo. 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.

Pacientes no tratados previamente y pacientes en recaídas o refractarios

Si los pacientes no han recibido premedicación previa a la administración de Polivy, se debe administrar un antihistamínico y un antipirético.

Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis planificada de Polivy se debe administrar lo antes posible, y el calendario de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 21 días entre las dosis.

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 de forma inmediata y definitiva la administración de Polivy si el paciente experimenta una reacción potencialmente mortal.

Existen diferentes modificaciones de dosis para Polivy en pacientes con LBDCG no tratados previamente y en pacientes en recaída o refractarios.

A continuación, en la Tabla 1 se presenta la modificación de la dosis en caso de neuropatía periférica (véase la sección 2.4).

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

Indicación	Gravedad de la NP el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LBDCG no tratados previamente	Grado 2^a	Neuropatía sensitiva: <ul style="list-style-type: none"> • Reducir la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg. • Si el Grado 2 persiste o reaparece el Día 1 de ciclos posteriores, reducir la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg. Si con una dosis de 1,0 mg/kg presenta Grado 2, el Día 1 de ciclos posteriores, discontinuar la administración de Polivy. Neuropatía motora: <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado ≤1.

		<ul style="list-style-type: none"> Reiniciar la administración de Polivy en el siguiente ciclo con una dosis de 1,4 mg/kg. Si con una dosis de 1,4 mg/kg, presenta Grado 2 el Día 1 de ciclos posteriores, interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado ≤ 1. Reiniciar la administración de Polivy a una dosis de 1,0 mg/kg. Si con una dosis de 1,0 mg/kg, presenta Grado 2, el Día 1 de ciclos posteriores, interrumpir la administración de Polivy. <p>Si la neuropatía sensitiva y motora son concurrentes, siga la recomendación más restrictiva de las anteriores.</p>
	Grado 3^a	<p>Neuropatía sensitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la administración de Polivy hasta mejoría a Grado ≤ 2. Reducir la dosis de Polivy a 1,4 mg/kg. Si aparece con una dosis de 1,4 mg/kg, reducir la dosis de Polivy a 1,0 mg/kg. Si aparece con una dosis de 1,0 mg/kg, discontinuar la administración de Polivy. <p>Neuropatía motora:</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrumpir la administración de Polivy hasta que mejore a Grado ≤ 1. Reiniciar la administración de Polivy en el siguiente ciclo con una dosis de 1,4 mg/kg. Si con una dosis de 1,4 mg/kg presenta un Grado 2-3, interrumpir la dosis de Polivy hasta que mejore a un Grado ≤ 1. Reiniciar Polivy con una dosis de 1,0 mg/kg. Si con una dosis de 1,0 mg/kg presenta Grado 2-3, interrumpir la administración de Polivy. <p>Si las neuropatía sensitiva y motora son concurrentes, siga la recomendación más restrictiva de las anteriores.</p>
	Grado 4	Discontinuar la administración de Polivy
LBDCG R/R	Grado 2-3	<p>Interrumpir la administración de Polivy hasta que mejore a Grado ≤ 1.</p> <p>Si se recuperó a Grado ≤ 1 el Día 14 o antes, reiniciar Polivy a una dosis reducida permanentemente de 1,4 mg/kg.</p> <p>Si se ha producido una reducción previa de la dosis a 1,4 mg/kg, interrumpir la administración de Polivy.</p> <p>Si no se recupera a Grado ≤ 1 en el Día 14 o antes, discontinuar la administración de Polivy.</p>
	Grado 4	Discontinuar la administración de Polivy

^ase puede continuar administrando R-CHP

Para modificaciones de la dosis para controlar la mielosupresión (sección 2.4), ver Tabla 2 a continuación.

Tabla 2. Modificación de la dosis de Polivy, quimioterapia y rituximab para controlar la mielosupresión

Indicación	Gravedad de la mielosupresión el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LBDCG no tratados previamente	Neutropenia Grado 3-4	<p>Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN* se recupere a $> 1000/\mu\text{L}$.</p> <p>Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{l}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis.</p> <p>Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{l}$ después del Día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanudar todo el tratamiento; considerar una reducción de la dosis de ciclofosfamida y/o doxorubicina en un 25-50%. • si la ciclofosfamida y/o la doxorubicina ya se han reducido en un 25%, considere reducir uno o ambos agentes al 50%
	Trombocitopenia de Grado 3-4	<p>Interrumpir todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a $> 75.000/\mu\text{l}$.</p> <p>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.</p> <p>Si las plaquetas se recuperan a $> 75.000/\mu\text{l}$ después del Día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reanudar todo el tratamiento; considerar una reducción de la dosis de ciclofosfamida y/o doxorubicina en un 25-50%. • si la ciclofosfamida y/o la doxorubicina ya se han reducido en un 25 %, considere reducir uno o ambos agentes al 50 %
LBDCG R/R	Neutropenia Grado 3-4 ¹	<p>Interrumpir todo el tratamiento hasta que el RAN se recupere a $> 1000/\mu\text{L}$.</p> <p>Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{l}$ el Día 7 o antes, reanudar todo el tratamiento sin reducción de la dosis.</p> <p>Si el RAN se recupera a $> 1000/\mu\text{l}$ después del Día 7:</p> <ul style="list-style-type: none"> • reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina de $90 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ o $70 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $50 \text{ mg}/\text{m}^2$
	Trombocitopenia de Grado 3-4 ¹	<p>Interrumpir todo el tratamiento hasta que las plaquetas se recuperen a $> 75.000/\mu\text{L}$.</p> <p>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.</p> <p>Si las plaquetas se recuperan a $>75.000/\mu\text{l}$ después del Día 7:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> reiniciar todo el tratamiento con una reducción de la dosis de bendamustina desde 90 mg/m² a 70 mg/m² o 70 mg/m² a 50 mg/m². si ya ha habido una reducción de la dosis de bendamustina a 50 mg/m², interrumpir todo el tratamiento.
--	--	---

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

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Para modificación de la dosis para controlar las reacciones relacionadas con la perfusión (sección 2.4), ver Tabla 3 a continuación.

Tabla 3. Modificación de la dosis de Polivy debido a reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs)

Indicación	Gravedad de RRP el Día 1 de cualquier ciclo	Modificación de la dosis
LBDCG no tratados previamente y LBDCG R/R	RRP Grado 1–3	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 pre-medicación para todos los ciclos.</p>
	RRP Grado 4	<p>Interrumpir la perfusión Polivy inmediatamente. Administrar tratamiento de soporte. Descontinuar Polivy permanentemente.</p>

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de la dosis de Polivy en pacientes de ≥65 años (véase la sección 3.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de Polivy en pacientes con un aclaramiento de creatinina (CrCL) ≥ 30 mL/min. No hay datos disponibles de recomendación de dosis para pacientes con un CrCL < 30 mL/min.

Insuficiencia hepática

Se debe 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 un 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 x LSN o aspartato transaminasa [AST] mayor que LSN).

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

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Polivy se administra por vía intravenosa.

La dosis inicial de Polivy se debe administrar como una perfusión intravenosa de 90 minutos. Debido a posibles RRs/reacciones de hipersensibilidad se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 90 minutos después de completar la dosis inicial.

Si la perfusión inicial fue bien tolerada, la dosis posterior de Polivy se puede administrar como una perfusión de 30 minutos. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 30 minutos después de la finalización de la perfusión.

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.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, véase la sección 4.6.

Precauciones antes de manipular o administrar el producto

Polivy contiene un componente citotóxico unido covalentemente al anticuerpo monoclonal. Siga el procedimiento de manipulación y eliminación adecuado (véase la sección 4.6).

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

Infecciones graves activas (véase la sección 2.4).

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe grabar (o indicar) claramente el nombre y número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Mielosupresión

Se han notificado casos de neutropenia y neutropenia febril grave e intensa en pacientes tratados con Polivy desde el primer ciclo de tratamiento. Se debe considerar la administración profiláctica con un factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) ya que fue uno de los requerimientos durante el desarrollo clínico. Polivy también puede producir trombocitopenia o anemia de Grado 3 o 4. Se deben realizar un hemograma completo antes de cada dosis de Polivy. Se debe considerar una monitorización con pruebas de laboratorio más frecuente y/o el retraso o la interrupción de la administración de Polivy en pacientes con neutropenia y/o trombocitopenia de Grado 3 y/o 4 (véase la sección 2.2).

Neuropatía periférica (NP)

Se han notificado casos de NP en pacientes tratados con Polivy desde el primer ciclo de tratamiento, y el riesgo aumenta con las siguientes dosis. Los pacientes con NP preexistente podrían experimentar un empeoramiento. La NP notificada con el tratamiento con Polivy es principalmente neuropatía periférica sensitiva. Sin embargo, también se ha notificado NP motora y sensitivo-motora. Los pacientes deben ser monitorizados ante posibles síntomas de NP como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, disestesia, dolor neuropático, sensación de quemazón, debilidad muscular o alteración de la marcha. Los pacientes que experimenten una nueva NP o un empeoramiento de la misma, podrían requerir un retraso, reducción o interrupción de la dosis de Polivy (véase la sección 2.2).

Infecciones

Se han notificado infecciones graves, potencialmente mortales o mortales, incluyendo infecciones oportunistas, como neumonía (incluyendo *Pneumocystis jirovecii* y otras neumonías fúngicas), bacteriemia, septicemia, infección por herpes e infección por citomegalovirus en pacientes tratados con Polivy (véase la sección 2.8). Se han notificado casos de reactivación de infecciones latentes. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento ante posibles signos de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas y recibir atención médica si aparecen signos o síntomas. Se debe considerar profilaxis antiinfecciosa. Se debe interrumpir la administración de Polivy y cualquier quimioterapia concomitante en pacientes que desarrollen infecciones graves.

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Polivy no se ha estudiado en pacientes con VIH. Para la administración concomitante con inhibidores de CYP3A, véase la sección 2.5.

Inmunizaciones

No se deben administrar vacunas vivas o atenuadas durante el tratamiento. No se han realizado estudios en pacientes que habían recibido una vacuna viva recientemente.

Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)

Se ha notificado LMP con el tratamiento con Polivy (véase la sección 2.8). Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados ante nuevas o empeoramiento de manifestaciones neurológicas, cognitivas o conductuales indicativas de LMP. Se debe interrumpir la administración de Polivy y cualquier quimioterapia concomitante si se sospecha la presencia de LMP e interrumpir de forma definitiva el tratamiento si se confirma el diagnóstico.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Los pacientes con elevada carga tumoral y tumores de rápida proliferación pueden tener un mayor riesgo de padecer el SLT. Se deben adoptar las medidas adecuadas según las guías locales antes del tratamiento con Polivy. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados ante un posible SLT durante el tratamiento con Polivy.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Polivy puede causar reacciones RRP, incluidos los casos graves. Se han producido RRP retardadas hasta 24 horas después de haber recibido Polivy. Se debe administrar un antihistamínico y antipirético antes de la administración de Polivy, y se debe vigilar estrechamente a los pacientes durante la perfusión. Si se

produce una RRP, se debe interrumpir la perfusión y se debe iniciar un tratamiento médico adecuado (véase la sección 2.2).

Toxicidad embriofetal

Basado en el mecanismo de acción y los estudios preclínicos, Polivy puede ser perjudicial para el feto cuando se administra a una mujer embarazada (véase la sección 3.3). Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo para el feto.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil del uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Polivy y durante al menos 9 meses después de la última dosis (véase la sección 2.6). Se debe advertir a los pacientes varones con parejas en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Polivy y durante al menos 6 meses después de la última dosis (véase la sección 2.6).

Fertilidad

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad (véase la sección 3.3). Por lo tanto, a los varones que están siendo tratados con este medicamento se les recomienda tener muestras de esperma congeladas y almacenadas antes del tratamiento (véase la sección 2.6).

Edad avanzada

De los 435 pacientes con LBDCG no tratados previamente con Polivy en combinación con R-CHP en el estudio GO39942, 227 (52,2%) tenían ≥ 65 años de edad. Los pacientes de ≥ 65 años presentaron una incidencia de reacciones adversas graves del 39,2% y del 28,4% en pacientes de < 65 años. Se observó una incidencia similar de reacciones adversas graves en pacientes de edad avanzada en el grupo de tratamiento con R-CHOP.

De los 151 pacientes con LBDCG tratados previamente con Polivy en combinación con bendamustina y rituximab (BR), incluidos en el estudio GO29365, 103 pacientes (68%) tenían ≥ 65 años de edad. Los pacientes ≥ 65 años presentaron una incidencia similar de reacciones adversas graves (55%) en comparación con los pacientes de < 65 años (56%). Los estudios clínicos de Polivy no incluyeron un número suficiente de pacientes de ≥ 65 años para determinar si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

Toxicidad hepática

En pacientes tratados con Polivy, se han producido casos graves de toxicidad hepática que fueron compatibles con daño hepatocelular, incluyendo aumento de concentraciones de transaminasas y/o de bilirrubina (véase la sección 2.8). 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 (véase la sección 2.2).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente "exento de sodio".

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos específicos de interacción farmacológica con polatuzumab vedotina en seres humanos.

Interacciones farmacológicas con medicamentos concomitantes que son inhibidores, inductores o sustratos de CYP3A y medicamentos concomitantes que son inhibidores de P-gp.

Según las simulaciones del modelo farmacocinético basado en la fisiología (PBPK) del MMAE liberado de polatuzumab vedotina, los inhibidores potentes del CYP3A y P-gp (p. ej., ketoconazol) pueden aumentar el área bajo la curva (AUC) del MMAE no conjugado en un 48 %. 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. Los pacientes que reciben inhibidores potentes del CYP3A de forma concomitante 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.

Interacciones farmacológicas de rituximab, bendamustina, ciclofosfamida y doxorubicina en combinación con polatuzumab vedotina.

La farmacocinética (FC) de rituximab, bendamustina, ciclofosfamida y doxorubicina 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. El AUC en plasma de acMMAE y MMAE no conjugado para Polivy más R-CHP está en línea con otros estudios de Polivy. No es necesario un ajuste de dosis.

Bendamustina no afecta el AUC plasmático del acMMAE ni del MMAE no conjugado.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres y varones

Mujeres

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con polatuzumab vedotina y durante al menos 9 meses después de recibir la última dosis.

Varones

Se debe advertir a los pacientes varones con parejas en edad fértil que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con polatuzumab vedotina y durante al menos 6 meses después de la última dosis.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Polivy en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase la sección 3.3). Según el mecanismo de acción y los estudios preclínicos, polatuzumab vedotina puede ser perjudicial para el feto cuando se administra a una mujer embarazada. En mujeres en edad fértil se debe realizar un test de embarazo antes de iniciar el tratamiento. No se recomienda utilizar Polivy durante el embarazo, ni en ninguna mujer en edad fértil que no utilice métodos anticonceptivos a menos que el posible beneficio para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si polatuzumab vedotina o sus metabolitos se excreta por la leche materna. No se puede excluir el riesgo para lactantes. Las mujeres deben suspender la lactancia durante el tratamiento con Polivy y durante al menos 3 meses desde la última dosis administrada.

Fertilidad

En estudios preclínicos, polatuzumab vedotina ha mostrado toxicidad testicular y puede afectar a la función reproductiva y la fertilidad (véase la sección 3.3). Por lo tanto, a los varones que están siendo tratados con este medicamento se les recomienda tener muestras de esperma congeladas y almacenadas antes del tratamiento. Se recomienda a los hombres que reciben tratamiento con Polivy que no tengan descendencia durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Polivy sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden producirse RRP, NP, fatiga y mareos durante el tratamiento con Polivy (véase las secciones 2.4 y 2.8).

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Polivy se ha evaluado en 435 pacientes en el Estudio GO39942 (POLARIX). Se identificaron las RAM descritas en la sección 2.8:

- durante el tratamiento y seguimiento de pacientes con LBDCG no tratados previamente del ensayo clínico GO39942 (POLARIX), que recibieron Polivy más R-CHP (n=435) o R-CHOP (n=438). En el grupo de Polivy más R-CHP, el 91,7% recibió 6 ciclos de Polivy frente al 88,5% de los pacientes que recibieron 6 ciclos de vincristina en el grupo de R-CHOP.

En pacientes con LBDCG no tratados previamente con Polivy más R-CHP:

- Las reacciones adversas al medicamento (RAMs) notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes tratados con Polivy más R-CHP para LBDCG no tratado previamente fueron neuropatía periférica (52,9%), náuseas (41,6%), neutropenia (38,4%), y diarrea (30,8%).
- Se notificaron reacciones adversas graves en el 24,1% de los pacientes tratados con Polivy más R-CHP.
- Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia febril (10,6%) y neumonía (5,3%).
- La RAM que condujo a la interrupción del régimen de tratamiento en $> 1\%$ de los pacientes tratados con Polivy más R-CHP fue neumonía (1,1%).

La seguridad de Polivy se ha evaluado en 151 pacientes en el Estudio GO29365. Se identificaron las RAMs descritas en la sección 2.8:

- durante el tratamiento y el seguimiento en el ensayo clínico pivotal GO29365 de pacientes con LBDCG tratados previamente (n=151). Esto incluye pacientes de la fase de preinclusión (n = 6), pacientes aleatorizados (n = 39), y pacientes incluidos en la cohorte de extensión (n=106) que recibieron Polivy más BR en comparación con los pacientes aleatorizados (n = 39) que recibieron BR en monoterapia. Los pacientes en los grupos de tratamiento recibieron una media de 5 ciclos de tratamiento, mientras que los pacientes aleatorizados en el grupo comparador recibieron una media de 3 ciclos de tratamiento.

En pacientes con LBDCG tratados previamente, tratados con Polivy más BR:

- Las RAMs (todos los grados) notificadas con mayor frecuencia ($\geq 30\%$) en pacientes tratados con Polivy más BR para LBDCG tratados previamente fueron neutropenia (45,7%), diarrea (35,8%), náuseas (33,1%), trombocitopenia (32,5%), anemia (31,8%) y neuropatía periférica (30,5%).
- Se notificaron reacciones adversas graves en el 41,7% de los pacientes tratados con Polivy más BR.
- Las reacciones adversas graves notificadas con más frecuencia en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron neutropenia febril (10,6%), sepsis (9,9%), neumonía (8,6%), % y fiebre (7,9%).
- La RAM que condujo a la interrupción del régimen de tratamiento en $> 5\%$ de los pacientes tratados con Polivy más BR fue trombocitopenia (7,9%).

Tabla de RAMs notificadas en el ensayo clínico

En la Tabla 4 se presentan las RAMs en 586 pacientes tratados con Polivy. A continuación, se presentan las RAMs de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de 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 grave

Tabla 4. Lista tabulada de las RAM al medicamento observadas en pacientes tratados con Polivy en ensayos clínicos

Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	neumonía ^a , infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes	Sepsis ^a , Infección por herpes ^a , infección por citomegalovirus, infección del tracto urinario ^c .
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Neutropenia febril, neutropenia trombocitopenia, anemia, leucopenia
Frecuentes	Linfopenia, pancitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Frecuentes	Hipocalcemia, hipoalbuminemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Neuropatía periférica
Frecuentes	mareos
Trastornos oculares	
Poco frecuentes	Visión borrosa ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes	Tos
Frecuentes	Neumonitis, disnea ^c
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas, estreñimiento, vómitos, mucositis ^c , dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes	Alopecia ^c
Frecuentes	Prurito, infecciones de la piel ^c , sarpullido ^c , piel seca ^c
Trastornos musculoesqueléticos	
Frecuentes	Artralgia, mialgia ^c
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fiebre, fatiga, astenia
Frecuentes	Edema periférico ^c , escalofríos
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes	Pérdida de peso
Frecuentes	Elevación de transaminasas, elevación de la lipasa ^b , hipofosfatemia
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	
Muy frecuentes	Reacciones relacionadas con la perfusión

^a RAM asociada con desenlace mortal.

^b RAMs observadas solo en LBDCG en recaída o refractario.

^c RAMs observadas solo en LBDCG no tratado previamente.

Las RAMs enumeradas se observaron tanto en LBDCG no tratado previamente como en LBDCG recidivante o refractario, excepto cuando se indique con notas al pie.

Reacciones adversas al medicamento raras y muy raras: ninguna.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Mielosupresión

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), el 0,5% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP interrumpieron el tratamiento del estudio debido a la neutropenia. Ningún paciente interrumpió el tratamiento del estudio en el grupo R-CHOP debido a neutropenia. Los acontecimientos de trombocitopenia dieron lugar a la interrupción del tratamiento del estudio en el 0,2% de los pacientes del grupo de Polivy más R-CHP en comparación frente a ningún paciente del grupo de R-CHOP. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemia en el grupo de Polivy más R-CHP o en el grupo de R-CHOP.

En un estudio abierto GO29365 el 4 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR interrumpieron el tratamiento con Polivy debido a neutropenia, en comparación con el 2,6 % de los pacientes en el grupo de BR. Los casos de trombocitopenia provocaron la interrupción del tratamiento en el 7,9 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR y el 5,1 %, en el grupo de BR. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemia en ninguno de los dos grupos. En los grupos de Polivy más BR, se notificaron neutropenia, trombocitopenia y anemia de Grado 3 o superior en el 40,4%, 25,8% y 12,6% de los pacientes, respectivamente.

Neuropatía periférica (NP)

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), en el grupo de Polivy más R-CHP se notificó NP de Grados 1,2 y 3 en el 39,1%, 12,2% y 1,6% de los pacientes respectivamente. En el grupo de R-CHOP, se notificaron casos de NP de Grados 1, 2 y 3 en el 37,2 % 15,5 % y 1,1 % de los pacientes, respectivamente. No se notificaron casos de NP de Grado 4-5 en el grupo de Polivy más R-CHP ni en el brazo de R-CHOP. El 0,7% de los pacientes interrumpieron el tratamiento del estudio en el grupo de Polivy más R-CHP debido a NP en comparación con el 2,3% en el grupo de R-CHOP. El 4,6% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP tuvo una reducción de la dosis del tratamiento del estudio debido a la NP en comparación con el 8,2% en el grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, la mediana de tiempo hasta el inicio del primer caso de NP fue de 2,27 meses en comparación con 1,87 meses en el grupo de R-CHOP. Los eventos de NP se resolvieron en el 57,8% de los pacientes en el grupo de R-CHP a partir de la fecha de corte de datos clínicos en comparación con el 66,9% en el grupo de R-CHOP. La mediana de tiempo hasta la resolución de la neuropatía periférica fue de 4,04 meses en el grupo de Polivy más R-CHP en comparación con los 4,6 meses en el grupo de R-CHOP.

En un estudio abierto GO29365, en los grupos de Polivy más BR, se notificó NP de Grado 1 y NP de Grado 2 en 15,9% y el 12,6% de los pacientes, respectivamente. En el grupo de BR, se notificaron eventos de NP de Grado 1 y 2 en 2,6% y 5,1% de los pacientes, respectivamente. En los grupos de Polivy más BR se notificó un caso de NP de Grado 3 y no se notificó ningún caso de NP en el grupo de BR. No se notificaron casos de NP de Grado 4-5 ni en los grupos de Polivy más BR, ni en el grupo de BR. El 2,6% de los pacientes interrumpió el tratamiento con Polivy debido a NP y el 2,0 % 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 los grupos de Polivy más BR, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de NP fue de 1,6 meses y el 39,1 % de los pacientes con acontecimientos de NP notificaron la resolución del acontecimiento.

Infecciones

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), se notificaron infecciones, incluida neumonía y otros tipos de infecciones, en el 49,7% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP y en el 42,7% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. Se produjeron infecciones de Grado 3-4 en el 14,0% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP y en el 11,2% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, se notificaron infecciones graves en el 14,0% de los pacientes y se notificaron infecciones mortales en el 1,1% de los pacientes. En el grupo de R-CHOP, se notificaron infecciones graves en el 10,3% de los pacientes y se notificaron infecciones mortales en el 1,4% de los pacientes. 7 pacientes (1,6%) en el grupo de Polivy más R-CHP interrumpieron el tratamiento debido a una infección en comparación con 10 pacientes (2,3%) en el brazo de R-CHOP.

En un estudio abierto GO29365 se notificaron infecciones, que incluyen neumonía y otros tipos de infecciones, en el 48,3 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR y en el 51,3 % de los pacientes

en el grupo de BR. En los grupos de Polivy más BR se notificaron infecciones graves en el 27,2 % de los pacientes e infecciones mortales en el 6,6 %. En el grupo de BR se notificaron infecciones graves en el 30,8 % de los pacientes e infecciones mortales en el 10,3 %. Cuatro pacientes (2,6 %) en los grupos de Polivy más BR interrumpieron el tratamiento debido a infección, en comparación con 2 pacientes (5,1 %) en el grupo de BR.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), no se notificaron casos de LMP.

En un estudio abierto GO29365 se produjo un caso de LMP, que fue mortal, en un paciente tratado con Polivy más bendamustina y obinutuzumab. Este paciente había recibido tres líneas de tratamiento previas incluyendo anticuerpos anti-CD20.

Toxicidad hepática

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), se notificó toxicidad hepática en 10,6% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP y en 7,3% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. En el grupo de Polivy más R-CHP, la mayoría de los eventos fueron de Grado 1-2 (8,7%); se notificaron eventos de Grado 3 en 1,8% de los pacientes. No hubo eventos de Grado 4 o 5. Se informaron eventos de toxicidad hepática grave en 1 paciente (0,2%) y fueron reversibles.

En otro estudio se notificaron dos casos de toxicidad hepática grave (daño hepatocelular y esteatosis hepática) que fueron reversibles.

Toxicidad gastrointestinal

En un estudio controlado con placebo GO39942 (POLARIX), se notificaron casos de toxicidad gastrointestinal en 76,1% de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP en comparación con 71,9% de los pacientes en el grupo de R-CHOP. La mayoría de los eventos fueron de Grado 1–2, y se informaron eventos de Grado ≥ 3 en 9,7 % de los pacientes en el grupo de Polivy más R-CHP en comparación con 8,2 % de los pacientes en el grupo de R-CHOP. Los casos de toxicidad gastrointestinal más comunes fueron náuseas y diarrea.

En un estudio abierto GO29365 se notificaron acontecimientos de toxicidad gastrointestinal en el 72,8 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR, en comparación con el 66,7 % de los pacientes en el grupo de BR. La mayoría de acontecimientos fueron de Grado 1-2 y se notificaron acontecimientos de Grado 3-4 en el 16,5 % de los pacientes en los grupos de Polivy más BR, en comparación con el 12,9 % de los pacientes en el grupo de BR. Los acontecimientos de toxicidad gastrointestinal más frecuentes fueron diarrea y náuseas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

2.9 Sobredosis

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

3 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos; otros agentes antineoplásicos; anticuerpos monoclonales, código ATC: L01FX14

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Polatuzumab vedotina es un anticuerpo conjugado dirigido contra CD79b que suministra de forma preferente un potente agente antimetabólico (monometil auristatina E o MMAE) a los linfocitos B, lo que provoca la destrucción de los linfocitos B malignos. La molécula de polatuzumab vedotina consta de MMAE unidos de forma covalente a un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 humanizada a través de un conector escindible. El anticuerpo monoclonal 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 > 95 % de los linfomas B difusos de células grandes. Tras la unión a CD79b, polatuzumab vedotina se internaliza rápidamente y el conector 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.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología Cardíaca

Polatuzumab vedotina no prolongó el intervalo QTc medio en ningún grado clínicamente relevante según los datos de electrocardiogramas de dos estudios abiertos en pacientes con tumores malignos de células B tratados previamente con la dosis recomendada.

Eficacia y seguridad clínica

LBDCG no tratado previamente

La eficacia de Polivy se evaluó en un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (POLARIX, GO39942) en 879 pacientes con LBDCG no tratados previamente.

Los pacientes incluidos tenían entre 18 y 80 años de edad y tenían una puntuación de IPI de 2 a 5 y un estado funcional de ECOG de 0-2. Las histologías incluyeron LBDCG (no especificado de otra manera (NOS), células B activadas (ABC), células B del centro germinal (CGB)), linfoma de células B de alto grado (NOS, doble-hit, triple-hit) y otros subtipos de linfoma de células B grandes (VEB positivo, rico en células T/histiocitos). Los pacientes no tenían linfoma del SNC conocido o neuropatía periférica Grado > 1.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Polivy más R-CHP o R-CHOP durante seis ciclos de 21 días, seguidos de dos ciclos adicionales de rituximab solo en ambos grupos. Los pacientes fueron estratificados según puntuación de IPI (2 vs 3-5), presencia o ausencia de enfermedad voluminosa (lesión $\geq 7,5$ cm) y región geográfica.

Polivy se administró por vía intravenosa a 1,8 mg/kg el Día 1 de los Ciclos 1 a 6. Se administró R-CHP o R-CHOP a partir del Día 1 de los Ciclos 1 a 6, seguido de rituximab solo el Día 1 de los Ciclos 7 a 8. La dosis en cada grupo de tratamiento se administró de la siguiente manera:

- Grupo Polivy + R-CHP: Polivy 1,8 mg/kg, rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y prednisona 100 mg/día, los Días 1 a 5 de cada ciclo, por vía oral.
- Grupo R-CHOP: rituximab 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² y prednisona 100 mg/día, los Días 1 a 5 de cada ciclo, por vía oral.

Los dos grupos de tratamiento generalmente estaban equilibrados con respecto a la demografía inicial y las características de la enfermedad. La mediana de edad fue de 65 años (rango 19 a 80 años), el 53,6% de los pacientes eran blancos y el 53,8% eran hombres. El 43,8% tenía enfermedad voluminosa, el 38,0 % tenía una puntuación IPI de 2, el 62,0 % tenía una puntuación IPI de 3 a 5 y el 88,7% tenía enfermedad en estadio 3 o 4.

En 211 pacientes no se notificó un resultado de célula de origen (CCO) De la población evaluable para célula de origen (n = 668), el 33,1% de los pacientes tenían LBDCG B activado y el 52,7 % de los pacientes tenían LBDCG B activado según el perfil de expresión génica.

La variable primaria del estudio fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador. La mediana de duración del seguimiento fue de 28,2 meses. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 5 y en la Figura 1.

Tabla 5. Resumen de la eficacia en pacientes con LBDCG no tratados previamente del estudio GO39942 (POLARIX)

	Polivy + R-CHP N=440	R-CHOP N=439
<i>Criterio de valoración principal</i>		
Supervivencia libre de progresión (SLP) ^{1,*}		
Número (%) de pacientes con eventos	107 (24,3%)	134 (30,5%)
HR (IC 95%)	0,73 [0,57, 0,95]	
valor de p ^{3,**}	0,0177	
SLP estimada de 2 años (%)	76,7	70,2
[IC del 95%]	[72,65; 80,76]	[65,80; 74,61]
<i>Variables secundarias</i>		
Supervivencia libre de eventos (SLEff) ¹		
Número (%) de pacientes con eventos	112 (25,5%)	138 (31,4%)
HR [IC del 95%]	0,75 [0,58, 0,96]	
valor de p ^{3,**}	0,0244	
Tasa de respuesta objetiva (ORR) al final del tratamiento ²		
Con respuesta (%) (RC, RP)	376 (85,5%)	368 (83,8%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	1,63 [-3,32, 6,57]	
Respuesta completa (%) (RC) ratio ^{2,*}		
Respuesta completa (%) (RC)	343 (78,0%)	325 (74,0%)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	3,92 [-1,89; 9,70]	
Respuesta parcial (%) (RP)	33 (7,5%)	43 (9,8%)
IC de Clopper-Pearson del 95%	[5,22; 10,37]	[7,18; 12,97]

INV: Investigador; BICR: revisión central independiente ciega; IC: Intervalo de confianza; HR: Cociente de Riesgo; SLP: supervivencia libre de progresión; EFSeff: Eficacia de supervivencia libre de eventos: se utiliza para reflejar los eventos de EFS que se deben a la eficacia y se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la aparición más temprana de cualquiera de los siguientes: progresión/recaída de la enfermedad, muerte por cualquier causa, motivo principal de eficacia determinado por el investigador, aparte de la progresión/recaída de la enfermedad, que condujo al inicio de cualquier tratamiento antilinfoma no especificado en el protocolo (NALT), si la biopsia se obtuvo después

de completar el tratamiento y fue positiva para la enfermedad residual, independientemente de si se inició NALT o no; CMH: Cochran-Mantel- Haenszel

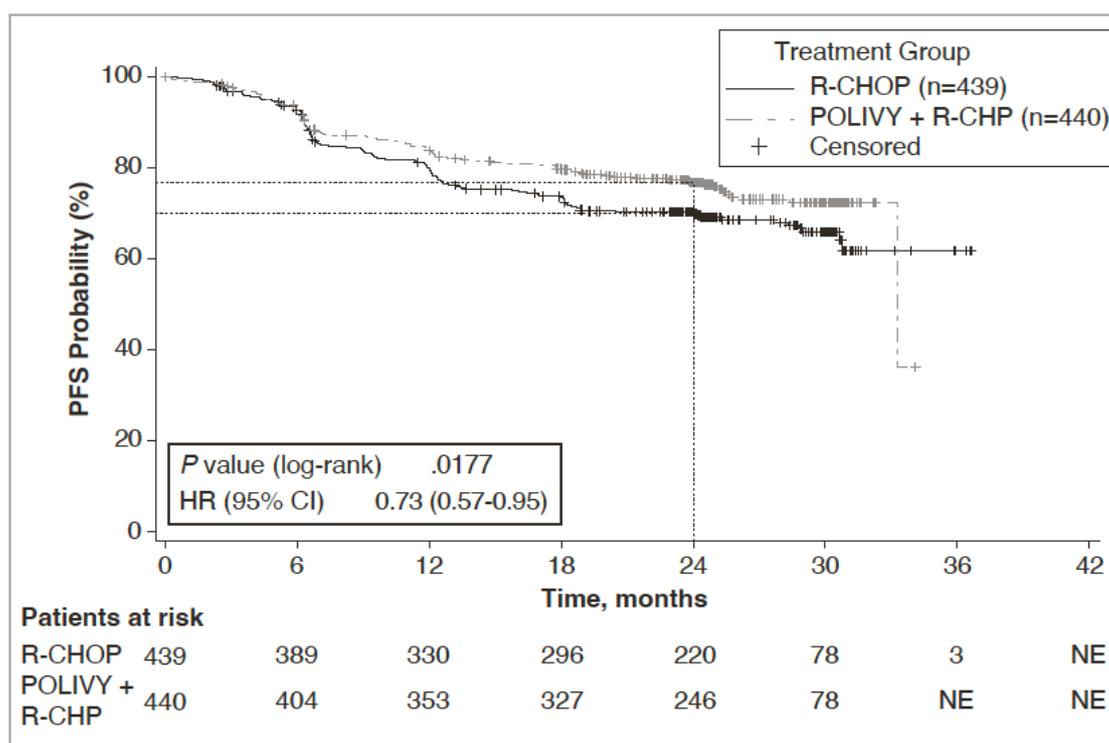
- 1) evaluado por INV
- 2) Evaluado por BICR
- 3) Texto de rango logarítmico, estratificado

*Según los criterios de respuesta de Lugano 2014

**Estratificado por IPI (2 vs 3-5), presencia o ausencia de enfermedad voluminosa, geografía

En el análisis intermedio, el criterio de valoración secundario clave de SG fue inmaduro y no fue estadísticamente relevante [HR estratificado de 0,94 (IC del 95 %, 0,65, 1,37); p=0,7524].

Figura 1 Curva de Kaplan Meier de supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por INV en el estudio GO39942 (POLARIX)



LBDCG en recaída o refractario

La eficacia de Polivy se evaluó en un estudio internacional, multicéntrico, abierto (GO29365) que incluyó una cohorte aleatorizada de 80 pacientes con LBDCG tratados previamente. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir Polivy más BR o BR sólo durante seis ciclos de 21 días. Los pacientes se estratificaron según la duración de la respuesta al último tratamiento previo de ≤ 12 meses o > 12 meses. Los pacientes elegibles no eran candidatos para recibir un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TCMH) y tenían enfermedad recidivante o resistente al tratamiento después de recibir al menos una pauta de quimioterapia sistémica previa. El estudio excluyó a los pacientes con TCMH 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) $> 2,5$ xLSN o bilirrubina total $\geq 1,5$ x LSN, creatinina $> 1,5$ x LSN (o CrCl < 40 ml/min) a menos que sea debido a un linfoma subyacente.

Polivy se administró por vía intravenosa en dosis de 1,8 mg/kg administradas el Día 2 del Ciclo 1 y el Día 1 de los Ciclos 2-6. Bendamustina se administró en dosis 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.

Entre los 80 pacientes que fueron aleatorizados para recibir Polivy más BR (n = 40) o BR solo (n = 40), la mayoría eran de raza blanca (71 %) y hombres (66 %). La mediana de edad fue de 69 años (rango: 30-86 años). 64 de los 80 pacientes (80 %) tuvieron una puntuación del estado general (EG) según ECOG de 0 a 1 y 14 de los 80 pacientes (18 %) presentaron un EG según ECOG de 2. La mayoría de los pacientes (98 %) presentaban LBDCG no especificado (NOS). En general, el 48 % de los pacientes presentaban LBDCG de linfocitos B activados (LBA) y el 40 % presentaba LBDCG de linfocitos B similares a los del centro germinal (BCG). Los motivos principales por los que los pacientes no eran candidatos para el TCMH 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), donde el 29 % (n = 23) recibieron un tratamiento previo, el 25 % (n = 20) recibieron 2 tratamientos previos y el 46 % (n = 37) recibieron 3 o más tratamientos previos. Ningún paciente salvo uno en el brazo pola+BR de la Fase II aleatorizada, había recibido previamente tratamiento con bendamustina. El 80 % de los pacientes presentaron una enfermedad refractaria. Para los pacientes que recibieron polatuzumab vedotina más BR y se evaluó el recuento de linfocitos CD3+, el recuento absoluto de linfocitos CD3 + fue > 200 células / µl en el 95%, 79% y 83% de los pacientes analizados antes del tratamiento (n = 134), al final del tratamiento (n = 72) y 6 meses después del final del tratamiento (n = 18), respectivamente.

El criterio de valoración 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).

Tabla 6. Resumen de la eficacia en pacientes con LBDCG tratados previamente e incluidos en el estudio GO29365

	Polivy + bendamustina + rituximab n = 40	Bendamustina + rituximab n = 40
	Mediana del tiempo de observación de 22 meses	
Criterio de valoración principal		
Tasa de respuesta completa* (evaluada por el CRI) al final del tratamiento**		
Con respuesta (%)	16 (40,0)	7 (17,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	22,5 [2,6; 40,2]	
valor de p (prueba CMH de chi-cuadrado***)	0,0261	
Criterios de valoración secundarios y exploratorios clave		
Duración de la respuesta (evaluada por el INV)		
Número de pacientes incluidos en el análisis	28	13
Número (%) de pacientes con acontecimientos	17 (60,7)	11 (84,6)
Mediana de la DR (IC del 95 %), meses	10,3 (5,6; NE)	4,1 (2,6; 12,7)
HR [IC del 95 %]	0,44 [0,20; 0,95]	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada***)	0,0321	
Tasa de respuesta global* (evaluada por el INV) al final del tratamiento**		
Con respuesta (%) (RC, RP)	19 (47,5)	7 (17,5)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	30,0 [9,5; 47,4]	
Valor de p (prueba CMH de chi-cuadrado***)	0,0036	
Respuesta completa (%) (RC)	17 (42,5)	6 (15,0)
Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	27,5 [7,7; 44,7]	
Valor de p (prueba CMH de chi-cuadrado***)	0,0061	
Respuesta parcial (%) (RP)	2 (5,0)	1 (2,5)
IC de Clopper-Pearson del 95 %	[0,6; 16,9]	[0,06; 13,2]
Tasa de mejor respuesta global* (evaluada por el INV)		
Con respuesta (%) (RC, RP)	28 (70,0)	13 (32,5)

Diferencia en la tasa de respuesta (%) [IC del 95 %]	37,5 [15,6; 54,7]	
Respuesta completa (%) (RC)	23 (57,5)	8 (20,0)
IC de Clopper-Pearson del 95 %	[40,9; 73,0]	[9,1; 35,7]
Respuesta parcial (%) (RP)	5 (12,5)	5 (12,5)
IC de Clopper-Pearson del 95 %	[4,2; 26,8]	[4,2; 26,8]

IC: intervalo de confianza; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; RC: respuesta completa; DR: duración de respuesta; HR: Hazard Ratio; INV: investigador; CRI: Comité de Revisión Independiente; NE: no evaluable; PR: respuesta parcial.

*Según los criterios modificados de Lugano (2014): se requiere confirmación en médula ósea de la RC por TEP-TAC. La RP en TEP-TAC tiene que cumplir los criterios de TEP-TAC y los criterios de TAC.

**6-8 semanas después del Día 1 del Ciclo 6 o el último tratamiento del estudio

*** Estratificación según la duración de la respuesta al tratamiento anterior (≤ 12 meses frente a > 12 meses)

La supervivencia global (SG) fue un objetivo exploratorio que no fue controlado por error tipo 1. La mediana de SG en el grupo de Polivy más BR 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 trasplante previo de células madre.

La supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador fue un objetivo exploratorio que no fue controlado por error tipo 1. La mediana de SLP en el grupo de Polivy más BR fue de 7,6 meses (IC 95%: 6,0, 17,0) frente a 2,0 meses (IC 95%: 1,5, 3,7) en el grupo control. La estimación no ajustada para el HR de SLP fue de 0,34.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en pacientes tratados con polatuzumab vedotina. En los estudios GO39442 (POLARIX) y GO29365, el 1,4% (6/427) y 5,2% (12/233) de los pacientes dieron positivo para los anticuerpos contra polatuzumab vedotina respectivamente, de los cuales ninguno fue positivo a anticuerpos neutralizantes. Debido al limitado número de pacientes con resultado positivo para los anticuerpos anti-polatuzumab vedotina, no se pueden sacar conclusiones acerca de un posible efecto de la inmunogenicidad sobre la eficacia o la seguridad.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen considerablemente de varios factores, como la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a polatuzumab vedotina con la incidencia de anticuerpos a otros medicamentos podría ser engañosa.

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 (véase la sección 2.2 para consultar información sobre el uso en población pediátrica).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

La exposición plasmática de MMAE conjugado al anticuerpo (acMMAE) aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumab vedotina. Después de la primera dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina, la media de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x.}$) de acMMAE fue de 803 (± 233) ng/mL y el área bajo la curva desde el momento cero hasta el infinito (AUC_{inf}) fue de 1860 (± 966) día•ng/mL. Según el análisis de FC poblacional, el AUC de acMMAE del ciclo 3 aumentó aproximadamente un 30 % con respecto al AUC del Ciclo 1 y llegó a más del 90 % del AUC del Ciclo 6. La semivida terminal en el Ciclo 6 fue de 12 días aproximadamente (IC del 95 % de 8,1-19,5 días) para acMMAE. Según el análisis de PK de la población, la concentración de acMMAE predice que al final del ciclo 6 es aproximadamente el 80% del valor teórico de estado estable.

Las exposiciones al MMAE no conjugado, el componente citotóxico de polatuzumab vedotina, aumentaron de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,1 a 2,4 mg/kg de polatuzumab vedotina. Después de la primera dosis de 1,8 mg/kg de polatuzumab vedotina, la $C_{m\acute{a}x.}$ fue de 6,82 ($\pm 4,73$) ng/mL, el tiempo hasta la concentración plasmática máxima fue de aproximadamente 2,5 días y la semivida terminal fue de 4 días aproximadamente. Las exposiciones plasmáticas al MMAE no conjugado son <3 % de las exposiciones a acMMAE. Según el análisis de FC poblacional, se produce un descenso de la exposición plasmática (AUC) al MMAE no conjugado después de la administración de dosis repetidas cada tres semanas.

Según las simulaciones farmacocinéticas de la población, un análisis a posteriori predijo que la exposición a MMAE no conjugada para pacientes con peso corporal de más de 100 kg aumentaría en no más de un 55%.

Absorción

Polivy se administra en forma de perfusión intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

La estimación poblacional del volumen central de distribución para acMMAE fue de 3,15 L, lo cual se aproximó al volumen plasmático. MMAE, *in vitro*, se une de forma moderada (71-77 %) a las proteínas plasmáticas humanas. MMAE no se reparte de forma significativa entre los eritrocitos humanos *in vitro*; la razón sangre respecto a plasma es 0,79 a 0,98.

Los datos *in vitro* indican que MMAE es un sustrato de la gp-P, pero no la inhibe en concentraciones clínicamente relevantes.

Biotransformación

Es previsible que polatuzumab vedotina experimente un proceso de catabolismo en el paciente, lo que dará lugar a la producción de pequeños péptidos, aminoácidos, MMAE no conjugado y catabolitos relacionados con el MMAE no conjugado. No se han medido los niveles de metabolitos de MMAE en plasma humano.

Los estudios *in vitro* indican que MMAE es un sustrato de CYP3A4/5, pero no induce a las principales enzimas CYP. El MMAE es un inhibidor débil dependiente del tiempo de CYP3A4/5, pero no inhibe de forma competitiva a CYP3A4/5 en concentraciones clínicamente relevantes.

El MMAE no inhibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni a CYP2D6

Eliminación

Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional (FC), el conjugado (acMMAE) se elimina principalmente a través de una vía de aclaramiento lineal no específica con un valor de 0,9 L/día. Los estudios *in vivo* en ratas tratadas con polatuzumab vedotina (radiomarcado en MMAE) demuestran que la mayor parte de la radiactividad se excreta en las heces y una pequeña parte, en la orina.

Población pediátrica

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de polatuzumab vedotina en la población pediátrica (<18 años de edad).

Edad avanzada

La edad no afecta a la farmacocinética de acMMAE y del MMAE no conjugado, según el análisis de FC poblacional en pacientes con edades comprendidas entre 19 y 89 años. No se observó una diferencia significativa en la farmacocinética de acMMAE y del MMAE no conjugado en pacientes <65 años (n = 394) y en pacientes ≥ 65 años (n = 495) en base a los análisis FC poblacional.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (CrCL 60-89 mL/min, n = 361) o moderada (CrCL 30-59 mL/min, n = 163), las exposiciones al acMMAE y al MMAE no conjugado son similares a las de los pacientes con función renal normal (CrCL \geq 90 mL/min, n = 356), según un análisis de FC poblacional. No existen datos suficientes para evaluar el impacto de la insuficiencia renal grave (CrCL 15-29 mL/min, n = 4) sobre la FC. No hay datos disponibles de pacientes con enfermedad renal terminal y/o que están recibiendo diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve [AST o ALT $>$ 1,0 a 2,5 x LSN o bilirrubina total $>$ 1,0 a 1,5 x LSN, n = 133], las exposiciones al acMMAE son similares, mientras que el AUC del MMAE no conjugado es un 40 % superior, en comparación con los pacientes que tienen una función hepática normal (n = 737), en base a un análisis de FC poblacional.

No existen datos suficientes para evaluar el impacto de la insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN, n = 11) sobre la FC. Los datos disponibles de pacientes con insuficiencia hepática grave o un trasplante de hígado son limitados.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad sistémica

Tanto en ratas como en monos cinomolgos, las toxicidades sistémicas predominantes asociadas con la administración de MMAE y polatuzumab vedotina incluyeron toxicidad reversible de la médula ósea y efectos asociados de las células de la sangre periférica.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad específicos con polatuzumab vedotina. El MMAE no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) o el ensayo de mutación directa del linfoma de ratón L5178Y.

El MMAE fue genotóxico en el estudio de micronúcleos de médula ósea en ratas a través de un mecanismo aneugénico. Este mecanismo es coherente con el efecto farmacológico de MMAE como un agente de alteración de microtúbulos.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad específicos con Polivy y/o MMAE

Alteración en la fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales con polatuzumab vedotina. Sin embargo, los resultados de toxicidad de 4 semanas en ratas revelan el potencial de polatuzumab vedotina para afectar a la función reproductiva y la fertilidad masculina. La degeneración de los túbulos seminíferos testiculares no se revirtió tras el periodo de 6 semanas sin tratamiento y se correlacionó con una reducción del peso de los testículos y hallazgos macroscópicos en la necropsia de recuperación de testículos pequeños y/o blandos en ratas macho que recibieron \geq 2 mg/kg.

Toxicidad reproductiva

No se han realizado estudios específicos de teratogenicidad en animales con polatuzumab vedotina. Sin embargo, el tratamiento con MMAE a 0,2 mg/kg de ratas preñadas provocó muerte fetal y malformaciones fetales, (incluyendo protrusión lingual, anomalías rotacionales en las extremidades, gastrosquisis y agnata). La exposición sistémica (AUC) en ratas con una dosis de 0,2 mg/kg de MMAE es de aproximadamente el 50 % del AUC en pacientes que recibieron la dosis recomendada de 1,8 mg/kg de Polivy cada 21 días.

4 DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

– Sacarosa

- Ácido succínico
- Hidróxido de sodio
- Polisorbato 20

4.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse ni diluirse con otros, excepto los mencionados en la sección 4.6.

4.3 Período de validez

Vial cerrado

30 meses

Solución reconstituida

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben exceder las 24 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C), a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso de la solución reconstituida durante un periodo de hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) y de hasta 24 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C).

Solución diluida:

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada para perfusión debe ser empleada inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, el tiempo de almacenamiento hasta su uso y las condiciones antes de su empleo serán responsabilidad del usuario y no deberían ser superiores a 24 horas a temperatura refrigerada (2°C- 8°C), a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado una estabilidad física y química aceptable de la solución preparada para perfusión para el tiempo que se muestran en la Tabla 7. La solución diluida de Polivy debe ser eliminada si el tiempo de almacenamiento supera los límites que se indican en la Tabla 7.

Tabla 7. Duraciones para las que se ha demostrado una estabilidad física y química de la solución preparada para perfusión.

Diluyente utilizado para preparar la solución para perfusión	Condiciones de conservación de la solución para perfusión ¹
9 mg/mL de cloruro de sodio (0,9 %)	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) o hasta 4 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C)
4,5 mg/mL de cloruro de sodio (0,45 %)	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) o hasta 8 horas a temperatura ambiente (9°C -25°C)
Glucosa al 5 %	Hasta 72 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C) o hasta 8 horas a temperatura ambiente (9°C-25°C)

¹Para garantizar la estabilidad del producto, no exceda las duraciones de conservación especificadas.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (entre 2-8 °C).

No congelar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para consultar las condiciones de conservación después de la reconstitución y la dilución del medicamento, consulte la sección 4.3.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Polivy 140 mg y 30 mg polvo para concentrado para solución para perfusión:

Caja de cartón conteniendo 01 vial de vidrio tipo I incoloro con polvo para concentrado para solución para perfusión

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Polivy contiene un componente citotóxico. Para ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes citotóxicos. Se deben utilizar procedimientos para la manipulación y eliminación adecuadas de medicamentos antineoplásicos.

El producto reconstituido no contiene ningún conservante y está destinado para una sola dosis. Se debe utilizar una técnica aséptica adecuada para la manipulación de este medicamento.

Polivy se debe reconstituir con agua estéril para preparaciones inyectables y diluir en una bolsa de perfusión intravenosa. que contenga 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) solución para perfusión, 4,5 mg/ml cloruro de sodio (0,45 %) solución para perfusión o glucosa al 5 % antes de la administración.

La solución reconstituida y la solución para perfusión no se deben congelar ni exponer a la luz solar directa.

Instrucciones para la reconstitución

- Polivy 30 mg: con una jeringa estéril, inyectar lentamente 1,8 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de Polivy de 30 mg para obtener una solución de dosis única que contenga 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Polivy 140 mg: con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial de Polivy de 140 mg para obtener una solución de dosis única que contenga 20 mg/ml de polatuzumab vedotina. Debe dirigir el flujo hacia la pared del vial y no directamente sobre el polvo liofilizado.
- Girar con suavidad el vial hasta que se disuelva por completo. No agitar.
- Inspeccionar la solución reconstituida para detectar la presencia de partículas y cambios de color. La solución reconstituida deberá ser de incolora a ligeramente marrón, de transparente a ligeramente opalescente y libre de partículas visibles. La solución reconstituida no se debe utilizar si ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas visibles.

Instrucciones para la dilución

1. Polivy debe diluirse hasta conseguir una concentración final de 0,72-2,7 mg/mL en una bolsa para perfusión intravenosa con un volumen mínimo de 50 mL, que contenga solución de 9 mg/mL de cloruro de sodio solución para inyección, 4,5 mg/mL de cloruro de sodio solución para inyección o glucosa al 5 %.
2. Determinar el volumen de solución reconstituida a 20 mg/mL requerido basándose en la dosis necesaria (ver a continuación):

$$\text{Dosis total de Polivy (mL) para luego diluir} = \frac{\text{Dosis de Polivy (mg/kg) } \times \text{ peso del paciente (kg)}}{\text{Concentración del vial reconstituido (20mg/mL)}}$$

3. Extraer del vial de Polivy la cantidad apropiada de solución reconstituida utilizando una jeringa estéril y añadir a la bolsa de perfusión i.v. Desechar el medicamento no utilizado que quede en el vial.
4. Para mezclar la solución, invertir suavemente la bolsa. No agitar.
5. Inspeccionar la bolsa IV y desechar ante la presencia de partículas

Se debe evitar el transporte de la solución preparada para perfusión, ya que el estrés por agitación puede provocar aglutinación. Si la perfusión preparada se va a transportar, retire el aire de la bolsa de perfusión y limite el transporte a 30 minutos a temperatura ambiente (9°C-25°C) o 24 horas a temperatura refrigerada (2°C-8°C). Si se retira el aire, se requerirá un juego de perfusión con una punta ventilada para garantizar la administración exacta de la dosis durante la perfusión. El almacenamiento total más los tiempos de transporte del producto diluido no debe exceder la duración de almacenamiento especificada en la Tabla 7 (véase la sección 4.3).

Polivy se debe administrar a través de una vía de perfusión específica equipada con un filtro estéril complementario o en línea, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 o 0,22 micras) y catéter.

Polivy es compatible con las bolsas de perfusión intravenosa con materiales de contacto con cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefinas, como polietileno (PE) y polipropileno. Además, no se han observado incompatibilidades con equipos de perfusión o de ayuda de la perfusión con materiales de contacto con el producto de PVC, PE, poliuretano, polibutadieno, acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), polieteruretano (PEU) o etileno-propileno fluorado, politetrafluoroetileno, ni con membranas de filtro compuestas de polietersulfona o polisulfona.

Eliminación

Polivy está destinado a un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de Revisión: Abril 2023

Producto Biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños
--