

Polatuzumab vedotin vid diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-09-17

Detta dokument är utformat för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen mycket knapphändig innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför behandlas med försiktighet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Dokumentet är främst ämnat för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinator (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Polatuzumab vedotin (DCDS4501A, RG7596) från Roche utvecklades i samarbete med Seattle Genetics och består av ett antikropps-konjugat (ADC) mellan en humaniserad IgG1-antikropp och den antineoplastiska substansen monometyl-auristatin E (MMAE), som även går under beteckningen vedotin [1-3]. Antikroppen riktas mot CD79b, en komponent på cellytan av B-celler, inklusive canceromvandlade B-celler [4]. Bindningen av ADC till CD79b initierar internaliseringen av ADC-komplexet. Efter proteolytisk klyvning frigörs MMAE, som binder till tubulin och stör det mikrotubulära nätverket i cellen. Detta resulterar i att cellcykeln stoppas med apoptotisk död av tumörcellen som följd [5].

Den aktuella indikationen är vuxna patienter med recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) som inte är kandidater för hematopoetisk stamcellstransplantation [1-3]. Rekommenderad dos är 1,8 mg/kg som intravenös infusion under 30 minuter var 3:e vecka [6].

Polatuzumab kommer att gå igenom en Relative Efficacy Assessment (REA) i EUnetHTA [44].

Förväntat godkännande

Polatuzumab vedotin ingick i PRIME på indikationen recidiverande eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (r/r DLBCL) [7], och har sär-läkemedelsstatus för DLBCL [3, 8]. Ansökan om försäljningsgodkännande publicerades i februari 2019 och hanteras enligt den accelererade processen, vilket innebär ett möjligt godkännande i slutet av 2019. Roche trodde först på ett möjligt godkännande redan i september 2019 men har sedan reviderat förväntningarna till 2020 Q1 [44].

Kliniskt behov och patientpopulation

Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) är en aggressiv form av non-Hodgkins lymfom (NHL) och är den vanligaste lymfomtypen. Incidensen är cirka 600 fall per år i Sverige [9]. Medianåldern för insjuknande är cirka 70 år [10].

Upp till hälften av patienterna återfaller i DLBCL eller blir behandlingsrefraktära efter förstalinjesbehandling [11]. Av dem som är behandlingsrefraktära eller har återfallit är ungefär hälften inte aktuella för autolog stamcellstransplantation (SCT) på grund av hög ålder eller komorbiditet [12]. Prognosen hos patienter med r/r DLBCL är dyster. I SCHOLAR-1, en

internationell retrospektiv multikohort studie omfattande 636 patienter med refraktär DLBCL, fann man komplett remission hos sju procent, positivt behandlingssvar (pooled objective respons) hos 26 procent och en medianöverlevnad på 6 månader [11].

Utifrån dessa uppgifter förefaller det rimligt att anta att cirka 150 patienter per år skulle kunna bli aktuella för behandling med polatuzumab vedotin.

Förskrivarkategori

Hematologer/onkologer.

Rekommenderad behandling idag

Det nationella vårdprogrammet anger att den primära behandlingen av DLBCL är R-CHOP-kurer, som består av en kombinationsbehandling med rituximab, cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin och prednisolon [10].

Vid dåligt behandlingssvar eller återfall i DLBCL rekommenderas högdos cytostatika följt av autolog SCT till yngre patienter (vanligen inte äldre än 70 år) [10]. Vid återfall efter högdos cytostatika används bromsande palliativ behandling med vinorelbin, gemcitabin, oxaliplatin, bendamustin, cyklofosamid, vepesid samt liposomalt doxorubicin [9]. För patienter med primärt refraktär DLBCL rekommenderas behandling inom ramen för en klinisk prövning.

Patienter som inte är aktuella för högdosbehandling rekommenderas cytostatikaregimer med R-GEMOX (rituximab, gemcitabin, oxaliplatin), RB (rituximab och bendamustin) och R-IME/IMVP (rituximab, ifosamid, metotrexat och etoposid). Inklusion i en klinisk studie bör alltid övervägas inför behandlingsstart [10].

Klinisk effekt

Avseende indikationen r/r DLBCL föreligger resultat från två fas II-studier, varav en pågående [13-16] och en avslutad [6, 17, 18]. Båda studierna inkluderade även patienter med r/r FL (follikulärt lymfom). Även en publikation från en fas I-studie på non-Hodgkins lymfom (NHL) eller kronisk lymfatisk leukemi (KLL) inkluderade patienter med DLBCL [4, 19].

I den pågående fas II-studien [13] randomiserades 80 patienter med r/r DLBCL som inte var kandidater för SCT till intravenöst polatuzumab vedotin (pola) 1,8 mg/kg var tredje vecka i upp till sex cykler, som tillägg till bendamustin och rituximab (pola-BR) eller enbart bendamustin och rituximab (BR). Data från långtidsuppföljningen (22,3–37,7 månader) presenterades i december 2018 under 60th annual meeting of American Society of Hematology, ASH [16]. Det primära effektmåttet i denna studie var andelen patienter med komplett remission (CR). Tillägget av polatuzumab vedotin ökade andelen med CR från 18 procent med enbart BR till 40 procent för pola-BR. Patienter med DLBCL som fick pola-BR hade 7,7 månader längre totalöverlevnad (overall survival, OS), samt 66 procent lägre risk för sjukdomsprogress eller död [16] (Tabell I). Studieupplägget med bendamustin som grundbehandling vid DLBCL har ifrågasatts eftersom det kan finnas andra alternativ som är bättre lämpade vid denna indikation [20].

Den avslutade fas II-studien (ROMULUS) [6, 17] inkluderade totalt 122 patienter, varav 81 med r/r DLBCL, som randomiserades till rituximab i kombination med polatuzumab vedotin 2,4 mg/kg var tredje vecka (R-pola) eller rituximab i kombination med pinatuzumab vedotin (ett antikropps-komplex som riktar mot CD22) (R-pina) [6]. Primärt utfallsmått var andelen patienter med komplett eller partiellt behandlingssvar samt duration av respons. Patientgruppen

med DLBCL, som randomiserades till R-pola bestod av 39 patienter. Andelar patienter som svarade på behandlingen var jämförbara i grupper med R-pina och R-pola, däremot var responsdurationen 7,2 månader längre för R-pola (se Tabell I).

Patienterna som inkluderades i ovannämnda studier hade ett relativt gott hälsotillstånd med ECOG performance status på 0–2. ECOG performance status har en skala mellan noll och fem och är ett validerat instrument som beskriver en cancerpatients funktionsnivå avseende aktiviteter i dagliga livet (ADL), fysisk funktion som kunna förflytta sig själv, arbeta etc. (Tabell II). På vilket sätt den aktuella behandlingen påverkar patienter med sämre hälsotillstånd har inte studerats.

I fas I-studien [19] inkluderades totalt 95 patienter med r/r KLL (kronisk lymfatisk leukemi) eller r/r NHL (varav 39 patienter med DLBCL) som hade fått flera linjers behandlingar tidigare och inte var kandidater för SCT [4]. Uppföljningstiden var upp till 11,5 månader. I expansionskohorten behandlades 27 patienter med DLBCL med polatuzumab vedotin i doseringen 2,4 mg/kg. Andelen patienter med objektiv respons var 14 av 25 evaluerade patienter, varav fyra med komplett respons (CR) och tio med partiell respons (PR). Mediantiden för progressfri överlevnad (PFS) var 5,0 månader (95% KI 2,3–6,8).

Inga jämförelsearmar med etablerad behandling fanns i dessa studier och behandlingseffekten kan endast relateras mot historiska kontroller så som den ovannämnda SCHOLAR-1 studien medianöverlevnad var sex månader [11].

Kliniska observanda

Gällande dosering pola 1,8 mg/kg och behandlingsregim pola-BR föreligger säkerhetsdata endast från en pågående fas II-studie [16]. I den studien ingick patienter med r/r FL eller r/r DLBCL. Allvarliga biverkningar (SAE) rapporterades av 55 procent med pola-BR och av 33 procent med BR. För gruppen med r/r DLBCL behandlades med Pola-BR (n=40) eller BR (n=40) redovisas resultat för vissa utvalda SAE [21] (Tabell I). Dödliga, grad 5-biverkningar, noterades hos sju patienter i vardera pola-BR och BR. I tre fall per grupp var det fråga om fatala infektioner. Vid uppföljningen efter 22,3 månader var 11/40 patienter kvar i gruppen pola-BR och 4/40 i gruppen BR. Cytopenier av grad 3–4 var vanligare med pola-BR än med BR [22, 23]. Behovet av blodtransfusion skiljde sig inte åt mellan grupperna trots att anemi av grad 3–5 var dubbelt så vanligt för pola-BR [22] (se Tabell I).

Från samma studie har det även rapporterats säkerhetsdata för 26 patienter med DLBCL som erhöll polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin och obinutuzumab (pola-BG) [24]. Andelen patienter som fick allvarliga biverkningar var jämförbar med SAE rapporterade ovanför för 40 patienter som fick pola-BR [24].

I ROMULUS-studien användes polatuzumab vedotin i högre dos (2,4 mg/kg var tredje vecka) i kombination med rituximab (pola-R) eller pina-R. SAE rapporterades hos 36 procent (R-pola) och 50 procent (R-pina). Behandlingen avbröts av 31/39 (81 procent) med R-pola och av 33/42 (79 procent) med R-pina [6] (se Tabell I). Observera att även dödsfall rapporteras som studieavbrott. De vanligaste biverkningarna som föranledde studieavbrott var perifer neuropati (hos 7 av 10 patienter). Man fann också att 22/39 (R-pola) och 24/42 (R-pina) DLBCL-patienter dog, de flesta av sjukdomsprogress. Inga patienter som fick R-pola hade grad 5-biverkningar med dödlig utgång jämfört med nio patienter (21 procent) med R-pina [6] (Tabell I).

Det föreligger även preliminära säkerhetsdata från ROMULUS-studien gällande 38 patienter med DLBCL som behandlades med polatuzumab vedotin 1,8 mg/kg i kombination med obinutuzumab (liksom rituximab en CD20-antagonist) där 13/38 (34 procent) av patienterna rapporterade allvarliga biverkningar, den vanligaste neutropeni [25].

I fas I-studien erhöll 27 patienter med DLBCL polatuzumab vedotin 2,4 mg/kg utan tillägg av rituximab. Följande biverkningar av grad 3–5 rapporteras: neutropeni 12/27 (44 procent), anemi 3/27 (11 procent) samt perifer sensorisk neuropati 2/27 (7 procent) [4].

Det föreligger säkerhetsdata för två doser polatuzumab vedotin. Enligt en granskning av underlaget uppskattas incidensen för perifer neuropati av grad ≥ 2 till 18–37 procent vid polatuzumab vedotin dosering 1,8–2,4 mg/kg var tredje vecka för 6–8 cykler, vilket tycks vara jämförbar med incidenser observerade för andra mikrotubulihämmare [26]. I båda studierna var perifer neuropati den vanligaste anledning till studieavbrott [4, 6, 27]. Förbättrad tolerabilitet har föreslagits vid dosering 1,8 mg/kg och behandlingsduration på 6–8 cykler [6].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det föreligger interimsdata från en avslutad fas I/II-studie av polatuzumab vedotin som substitut för vinkristin som första linjens behandling av DLBCL med R-CHOP [28-30]. Det pågår en randomiserad fas III-studie (POLARIX) hos patienter med tidigare obehandlad DLBCL, som jämför polatuzumab vedotin i kombination med R-CHP med R-CHOP [31, 32]. Inga resultat föreligger än, beräknad primär avslutning enligt Clinicaltrials.gov är december 2019.

Det pågår flera fas Ib/II-studier med polatuzumab vedotin i kombination med andra preparat för behandling av r/r DLBCL samt r/r FL. Dessa inkluderar kombination med obinutuzumab eller rituximab och

- venetoklax (134 patienter) [33]
- lenalidomid (128 patienter) [34]
- atezolizumab (36 patienter) [35].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

I studiedatabasen Clinicaltrials.gov finns flera fas III-studier registrerade på indikationen recidiverande eller behandlingsrefraktär DLBCL hos patienter som inte är aktuella för stamcellstransplantation:

- avelumab (Bavencio; PD-L1-antagonist) i kombination med epigenetisk modulator, CD20-antagonist och/eller konventionell kemoterapi [36];
- bendamustin kombinerat med en CD19-antikropp MOR208 eller rituximab [37]
- för patienter som inte är lämpliga för högdos cytostatika studeras inotuzumab ozogamicin, som är ett ADC med en monoklonal antikropp riktad mot CD22, kombinerat med rituximab jämfört med valfri behandling [38].

Pris

Läkemedlet förväntas bli ett rekvisitionsläkemedel.

En liknande behandling med ett antikropps-konjugat med MMAE är brentuximab vedotin (Adcetris) som är godkänd för behandling av Hodgkins lymfom i doser 1,2–1,8 mg/kg administrerad som intravenös infusion var tredje vecka upp till 16 cykler, till skillnad från

polatuzumab vedotin som ges i upp till sex cykler. En injektionsflaska med 50 mg brentuximab vedotin kostar 27 686 kronor (AIP, maj 2019) enligt information hos TLV [39]. Detta innebär en kostnad per cykel på mellan 55 500:- och 83 000:- för en patient med kroppsvikt på 75 kilogram.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Behandlingen med polatuzumab vedotin bedöms kunna ske inom ramen för befintlig vård för denna patientgrupp. Administreringsregimen skiljer sig inte nämnvärt från andra behandlingar och introduktionen av denna behandling borde kunna ske inom befintlig verksamhet. Behandlingen kan leda till ökat uppföljningsbehov och uppdatering av riktlinjer/vårdprogram. Eftersom detta är en antikroppsbehandling som ges inom slutenvård så kommer rimligen läkemedlet att rekvireras och det blir då sannolikt aktuellt med upphandling.

Om behandlingen med polatuzumab vedotin är effektiv innebär den en möjlighet att ge en överlevnadsvinst för en patientgrupp som idag har begränsade behandlingsalternativ.

Utifrån tillgänglig information förefaller det som om det inte är nödvändigt att mäta CD79B-uttryck inför behandlingsstart eftersom behandlingssvaret inte verkar korrelera till uttrycket av denna faktor [2].

Uppföljningsmöjligheter

Om läkemedlet godkänns blir det viktigt med strukturerad uppföljning framförallt avseende effekt och säkerhet. Det förväntade priset blir högt vilket gör att det också blir viktigt med uppföljning för att säkerställa att man undviker indikationsglidning.

Nationellt kvalitetsregister för lymfom bör kunna användas för strukturerad uppföljning av behandling med polatuzumab vedotin. Registret har god täckningsgrad, cirka 92 procent 2014, dock bara 70 procent 2015 [40], vilket gör att uppföljningsmöjligheterna bedöms som goda.

Andra marknader

Läkemedlet är ännu inte godkänt på andra marknader.

I februari 2019 accepterade FDA ansökan om Biologic License Application (BLA) och beviljade "priority review" gällande polatuzumab vedotin i kombination med bendamustin och rituximab för behandling hos patienter med r/r DLBCL. [41]. Läkemedlet godkändes i juni 2019 [45].

Troliga framtida försäljningsargument

I ett uttalande framhåller Sandra Horning, MD (Chief Medical Officer och Head of Global Product Development) på Roche, att det föreligger ett stort behov för nya och mer effektiva behandlingsalternativ för de ungefär 40 procent av patienter med DLBCL som antingen inte svarar på behandling eller återfaller i sjukdom. De har en mycket dålig prognos. Företaget hoppas att med polatuzumab vedotin kunna förbättra överlevnad hos patienter i den gruppen [42].

I ett annat pressmeddelande från tillverkaren, uppger företaget att polatuzumab vedotin har visats ha en signifikant potential för att kunna förbättra utfallet hos människor med DLBCL, som är en aggressiv typ av blodcancer där svårigheter med behandling ökar med varje återfall [41].

Författare

Katri Rosenthal Aizman
ST-läkare i klinisk farmakologi, PhD
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare i klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Mia von Euler
Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden:
Inga jäv föreligger.

Tabell I

	NCT02257567 (GO29365) [13, 22, 23]	NCT01691898 (GO27834) ROMULUS [6, 17]	
Antal patienter	314 planeras enligt Clinicaltrials.gov (både fas I/II- och fas II-delen)		230 planeras enligt Clinicaltrials.gov (både fas I/II- och fas II-delen)
Studietyper	Öppen icke-randomiserad fas I/II, randomiserad fas II		Öppen multicenter fas I/II, randomiserad fas II
Inklusionskriterier i urval	<ul style="list-style-type: none"> - ≥18 år - r/r FL (grad 1-3a) eller r/r DLBCL - ECOG performance status 0–2 		
	<ul style="list-style-type: none"> - Förväntad överlevnad ≥24 veckor - DOR> 1år om tidigare bendamustin-behandlade - >1 lesion över 1,5 cm 	<ul style="list-style-type: none"> - Förväntad överlevnad ≥12 veckor - Minst en mätbar lesion 	
Exklusionskriterier i urval	<ul style="list-style-type: none"> - Antikroppsterapi inom 4 v - Strålning/kemoterapi/Immunterapi/Immunsuppression inom 2v - Auto-SCT inom 100 dgr eller tidigare allo-SCT. - Aktuell för SCT - CNS engagemang 		
	<ul style="list-style-type: none"> - Konversion indolent-NHL till DLBCL - CAR-terapi inom 100 dgr - Behandling med systemiska steroider - Allvarlig hjärt-/lungsjukdom 	<ul style="list-style-type: none"> - Bestående biverkningar av grad ≥2 efter tidigare behandling (utom sensorisk neuropati) - Perifer neuropatigrad >1 	
Primär utfallsvariabel	Effekt: <ul style="list-style-type: none"> - Komplett remission (CR) 6–8 veckor efter avslutad behandling 	Effekt: <ul style="list-style-type: none"> - Overall respons (OR) - Komplett remission/partiell remission (CR/PR) - Responsduration (DOR) 	
Sekundär Utfallsvariabel, i urval	Effekt: <ul style="list-style-type: none"> - Komplett remission/partiell remission (CR/PR=overall respons, OR) - Responsduration (DOR) - Totalöverlevnad (overall survival, OS) - Progressionsfri överlevnad (PFS) - Säkerhet 	Effekt: <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfri överlevnad (PFS) - Total överlevnad (OS) 	
Jämförelsearmar	Randomiseringsfas: Pola-BR vs BR.		Randomiseringsfas: R-pola vs R-pina
Dos	1,8 mg/kg IV		2.4 mg/kg IV
Resultat effekt	<u>Pola-BR, DLBCL (n=40) vid 22,3 mån</u>	<u>BR, DLBCL (n=40) vid 22,3 mån</u>	<u>R-pola, DLBCL (n=39):</u>
Primär:	CR 16 (40%)	CR 7 (18 %)	OR 21 (54%, 95% KI 37–70)
Sekundära:	OR 18 (45%) DOR 10,3 mån [95% KI 5,6-NR] OS 12,4 mån [95% KI 9,0-NR] PFS 7,6 mån [95% KI 9,0–17,0]	OR 7 (18%) DOR 4,1 mån [95% KI 2,6–12,7] OS 4,7 mån [95% KI 3,7–8,3] PFS 2,0 mån [95% KI 1,5–3,7]	CR 8 (21% 95% KI 9–36) DOR 13,4 mån [95% KI 6,5–21,2] OS 20,1 mån [95% KI 10,4–38,6]
			<u>R-pina, DLBCL (n=42):</u>
			OR 25 (60 %, 95% KI 43-74) CR 11 (26 % 95% KI 14-42) DOR 6,2 mån [95% KI 3,6-12,4] OS 16,5 mån [95% KI 7,5-32,5]
Resultat säkerhet	Pola-BR (DLBCL, n=40)	BR (DLBCL, n=40)	R-pola, DLBCL (n=39):
Grad≥3 biverkningar under behandlingen	Grad 3-4* - neutropeni 46% - trombocytopeni 33% - anemi 26%	Grad 3-4* - neutropeni 36% - trombocytopeni 21% - anemi 13%	Grad 3-5** 77% (30) - neutropeni 23% - perifer neuropati 8% - diarré 8% - anemi 8%
	SAE: infektion 21%, febril neutropeni 10%, feber 10%	SAE: infektion 26%, febril neutropeni 5%, feber 3%	Behandlingsavbrott 31/39 (80%): 18 pga sjukdomsprogress, 10 pga biverkningar , 3 pga läkarens beslut
	<u>Långtidsuppföljning (22,3 mån):</u> 11 kvar i uppföljningen 29 avbrutit studien: 14 döda pga sjukdomsprogress, 9 döda pga biverkningar, 5 återkallat samtycke, 1 annan orsak	<u>Långtidsuppföljning (22,3 mån):</u> 4 kvar i uppföljningen 36 avbrutit studien: 17 döda pga sjukdomsprogress, 11 döda pga biverkningar, 5 återkallat samtycke, 3 annan orsak	Behandlingsavbrott 33/42 (79%): 5 döda, 10 pga biverkningar, 13 pga sjukdomsprogress, 3 pga läkarens beslut, 2 patientens beslut

* hos >10 % patienter

** hos >5 % patienter

Tabell II

Gradering	ECOG performance status [43]
0	fullt aktiv, kan göra allt man gjorde före sjukdomen, inga funktionella restriktioner
1	nedsatt funktion men klarar av lättare arbete
2	självständig i ADL men inte orkar arbeta
3	Sängliggande/bunden till sittande minst 50% av den vakna tiden
4	Helt funktionshindrad, helt sängliggande
5	Död

Referenser

1. Agarwal, P., et al., *Clinical Pharmacokinetics (PK) of polatuzumab vedotin (Pola) in combination with rituximab (R), obinutuzumab (G), cyclophosphamide (C), doxorubicin (H) and bendamustine (B) in 1 L or Relapsed/Refractory (R/R) Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) patients*. *Pharmacotherapy*, 2017. **37**(12): p. e203.
2. 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**(7): p. 1578-86.
3. EMA. *Public summary of opinion on orphan designation*. 15 May 2018; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2013-public-summary-opinion-orphan-designation-polatuzumab-vedotin-treatment-diffuse-large-b-cell_en.pdf.
4. Palanca-Wessels, M.C., et al., *Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase I study*. *Lancet Oncol*, 2015. **16**(6): p. 704-15.
5. Yu, S.F., et al., *A Novel Anti-CD22 Anthracycline-Based Antibody-Drug Conjugate (ADC) That Overcomes Resistance to Auristatin-Based ADCs*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(14): p. 3298-306.
6. 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**(5): p. e254-e265.
7. EMA/668842/2016, *Recommendations on eligibility to PRIME scheme*. 28 June 2017.
8. European Medicinal Agency. 16 April 2018; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182013>.
9. Hagberg, H. *Diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)*. 2018-11-27; Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=3382>.
10. *Nationellt vårdprogram. Regionala cancercentrum i samverkan. Aggressiva B-cellslymfom (Version: 3.0)*. 2018-02-27 Available from: <https://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom/vardprogram/nationellt-vardprogram-aggressiva-b-cellslymfom.pdf>.
11. Crump, M., et al., *Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study*. *Blood*, 2017. **130**(16): p. 1800-1808.
12. Sehn, L.H. and R.D. Gascoyne, *Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity*. *Blood*, 2015. **125**(1): p. 22-32.
13. *Clinicaltrials.gov. NCT02257567. A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma. [cited 2019-03-28]*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02257567&cntry=&state=&city=&dist=>.
14. Sehn, L.H. *Adding polatuzumab vedotin (pola) to bendamustine and rituximab (br) treatment improves survival in patients with relapsed/refractory dlbcl: results of a phase 2 clinical trial (Presentation during EHA23, Stockholm. June 16, 2018; 214489)*. Jun 16, 2018; Available from: https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214489/laurie.sehn.adding.pola.tuzumab.vedotin.28pola29.to.bendamustine.and.rituximab.html?f=menu=6*ce_id=1346*ot_id=19046*media=3*marker=170.

15. Sehn, L.H., et al., *Adding polatuzumab vedotin (POLA) to bendamustine and rituximab (BR) treatment improves survival in patients with relapsed/refractory dlbc: Results of a phase 2 clinical trial.* HemaSphere (<https://www.primeoncology.org/app/uploads/hematology-updates-stockholm-2018-dlbcl-s802-sehn.pdf>), 2018. **2**: p. 348-349.
16. Sehn, L.H., 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**: p. 1683.
17. Clinicaltrials.gov. NCT01691898. *A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) (ROMULUS).* [cited 2019-03-28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01691898&cntry=&state=&city=&dist=>.
18. *Preliminary results of a phase ii randomized study (ROMULUS) of polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed/ refractory non-hodgkin lymphoma (NHL) (EHAC 2014).* Clinical Advances in Hematology and Oncology, 2014. **12**(8): p. 15-18.
19. Clinicaltrials.gov. NCT01290549. *A Study of Escalating Doses of Polatuzumab Vedotin in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia and Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma.* [cited 2019-03-28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01290549&cntry=&state=&city=&dist=>.
20. Molin, D. *ASH är världens bästa möte om lymfom.* Onkologi i Sverige nr 2-18 2018; Available from: http://www.onkologiisverige.se/wp-content/uploads/2018/03/NYOnkologi2_18_150dpi.pdf.
21. Laurie H Sehn, M.K.e.a. *EHA Haematology 2018 - Adding polatuzumab vedotin (pola) to bendamustine and rituximab (BR) treatment improves survival in patients with relapsed/ refractory DLBCL. Results of a phase 2 clinical trial.* 2018 [2019-04-26]; Available from: <https://medically.roche.com/en/search/slideviewer.973a489a-40a6-44c5-85d8-d261a44dd16b.html>.
22. Sehn LH, H.A., Matasar M, 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.* P1683. Poster presented at: 2018 ASH Annual Meeting; December 1-4, 2018. Available from: <https://medically.roche.com/en/search/pdfviewer.31c2efc7-8d89-4729-9399-cfdd16e51d62.html>.
23. Sehn, L.H., et al., *Addition of polatuzumab vedotin to bendamustine and rituximab (BR) improves outcomes in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory (r/r) diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL) versus BR alone: Results from a randomized phase 2 study.* Blood, 2017. **130**: p. 2821.
24. Matthew Matasar, A.F.H.e.a. *Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustine And Rituximab Or Obinutuzumab In Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma Or Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated Results Of A Phase 1b/2 Study.* Presentation during EHA22. Abstract: S468. 2017; Available from: <https://learningcenter.ehaweb.org/eha/2017/22nd/181755/matthew.matarar.polatuzumab.vedotin.plus.bendamustine.and.rituximab.or.html>.

25. Phillips, T., et al., *Polatuzumab vedotin combined with obinutuzumab for patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma: Preliminary safety and clinical activity of a phase Ib/II study*. *Blood*, 2016. **128**(22): p. 622.
26. Lu, D., et al., *Time-to-Event Analysis of Polatuzumab Vedotin-Induced Peripheral Neuropathy to Assist in the Comparison of Clinical Dosing Regimens*. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2017. **6**(6): p. 401-408.
27. Morschhauser, F., et al., *Updated results of a phase ii randomized study (romulus) of polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed/refractory non-hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2014. **124**(21): p. 4457.
28. *Clinicaltrials.gov. NCT01992653. A Study of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab or Obinutuzumab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone in Participants With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma*. [cited 2019-03-28]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01992653&cntry=&state=&city=&dist=>.
29. Forero-Torres, A., et al., *Polatuzumab vedotin combined with obinutuzumab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (G-CHP) for patients with previously untreated diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL): Updated results of a phase IB/II study*. *Blood*, 2017. **130**: p. 4120.
30. Tilly, H., et al., *Pola-R-CHP: Polatuzumab vedotin combined with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone for patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma*. *Haematologica*, 2017. **102**: p. 4.
31. *Clinicaltrials.gov. NCT03274492. A Study Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin With Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Prednisone (R-CHP) Versus Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (POLARIX)*. [cited 2019-03-28]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03274492&cntry=&state=&city=&dist=>.
32. Tilly, H., et al., *A phase 3 study comparing polatuzumab vedotin plus R-CHP versus R-CHOP in patients with DLBCL (POLARIX)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. **36**(15): p. TPS7589.
33. *Clinicaltrials.gov. NCT02611323. A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*. [cited 2019-03-25]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02611323&cntry=&state=&city=&dist=>.
34. *Clinicaltrials.gov. NCT02600897. A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*. [cited 2019-03-25]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02600897&cntry=&state=&city=&dist=>.
35. *Clinicaltrials.gov. NCT02729896. A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)*. [cited 2019-03-25]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02729896&cntry=&state=&city=&dist=>.

36. *Clinicaltrials.gov. NCT02951156. Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL) (Javelin DLBCL).* [cited 2019-03-23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02951156&cntry=&state=&city=&dist.>
37. *Clinicaltrials.gov. NCT02763319. A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR208 With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) (B-MIND).* [cited 2019-03-23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT02763319&cntry=&state=&city=&dist.>
38. *Clinicaltrials.gov. NCT01232556. A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy.* [cited 2019-03-28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01232556&cntry=&state=&city=&dist.>
39. *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket [citerad 2019-05-13].* Available from: <https://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen.html?product=adcetris&tab=1.>
40. *Nationellt kvalitetsregister lymfom (accessed 2019-04-03).* Available from: [https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkortelcancer/kvalitetsregister/.](https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/lymfom-lymfkortelcancer/kvalitetsregister/)
41. *Roche. Media Release. FDA grants priority review to Roche's polatuzumab vedotin in previously treated aggressive lymphoma.* 19 February 2019; Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-02-19.htm.>
42. *Roche. Media release. Longer-term follow-up data demonstrate sustained benefit of polatuzumab vedotin-based treatment in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma.* 03 December 2018; Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2018-12-03.htm.>
43. *Oken, M.M., et al., Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol*, 1982. **5**(6): p. 649-55.
44. *Personlig kommunikation mellan Marie Persson, Region Stockholm, och Jeanette Karlsson, Roche 2019-06-10 uppdaterat oktober 2019.*
45. *Drugs@FDA. Polatuzumab vedotin.* Hämtat 2019-10-21 från <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>