

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Polatuzumab Vedotin (POLIVY®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand:16.01.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	9
2.4 Referenzliste für Modul 2	9

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Antibody Drug Conjugate
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
IgG	Immunglobulin G
INN	International Non-proprietary Name
mc-vc-PAB	Maleimidocaproyl-Valine-Citrulline-P-Aminobenzyloxy-Carbonyl
MMAE	Monomethyl-Auristatin E
PZN	Pharmazentralnummer
R/R	Rezidivierend/Refraktär
SZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Polatuzumab Vedotin
Handelsname:	POLIVY
ATC-Code:	L01XC37

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
152 537 87	EU/1/19/1388/001	Jede Durchstechflasche zur Einmalanwendung enthält 140 mg Polatuzumab Vedotin. Nach der Rekonstitution beträgt die Konzentration 20 mg/ml.	1 Durchstechflasche

Polatuzumab Vedotin ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (1).

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Polatuzumab Vedotin ist das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (antibody drug conjugate, ADC), welches für die Behandlung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (diffuse large b-cell lymphoma, DLBCL) zugelassen ist. Polatuzumab Vedotin entfaltet seine zytotoxische Wirkung hochselektiv erst in den Zielzellen, den B-Lymphozyten. Dadurch wird die Antitumor-Wirksamkeit maximiert bei gleichzeitiger Minimierung systemischer Nebenwirkungen (2).

Polatuzumab Vedotin besteht aus drei Komponenten mit jeweils eigenständiger Funktion:

1. Zur Bindung an die Zielzellen dient Polatuzumab, ein humanisierter anti-CD79b (cluster of differentiation 79b) IgG1 (Immunglobulin G1) -Antikörper.
2. Der zytotoxische Wirkstoff ist Monomethyl-Auristatin E (MMAE). Der internationale Freiname (INN) von MMAE ist Vedotin.
3. Ein im Plasma hochstabiles Verbindungsmolekül (Maleimidocaproyl-Valin-Citrullin-P-Aminobenzylxy-Carbonyl, mc-vc-PAB) verbindet den Antikörper mit dem zytotoxischen Wirkstoff und verhindert die vorzeitige Freisetzung des zytotoxischen Wirkstoffs außerhalb der Zielzellen.

Der Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin besteht aus folgenden vier Schritten:

1. Erkennung und Bindung der Zielzellen: Der Antikörperanteil (Polatuzumab) erkennt und bindet spezifisch an das Oberflächenmolekül CD79b, welches als Bestandteil des B-Zell-Rezeptors ausschließlich auf B-Lymphozyten vorkommt (3). Diese stellen beim DLBCL die neoplastische Zellpopulation dar (4).
2. Internalisierung: Nach Bindung des Antikörpers an die Zielzellen wird das ADC in das Zellinnere aufgenommen und in Lysosomen eingeschlossen.
3. Freisetzung des Wirkstoffs in den Zielzellen: Im Blutplasma, das heißt außerhalb der Zielzellen, ist das Verbindungsmolekül stabil, so dass der zytotoxische Wirkstoff gebunden und somit inaktiv bleibt (5). Erst in den Lysosomen wird das Verbindungsmolekül enzymatisch gespalten. Das nun in freier Form vorliegende Zytotoxin (Vedotin) kann daraufhin wirksam werden.
4. Zytotoxische Wirkung: Vedotin führt durch Interferenz mit dem normalen Auf- und Abbau des Zellskeletts zu Störungen der Zellteilung und zur Einleitung eines kontrollierten Zelltods (Apoptose) (6).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>POLIVY in Kombination mit Bendamustin und Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), die nicht für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation in Frage kommen.</p> <p>Im Nachfolgenden wird diese Population wie folgt bezeichnet: Erwachsene Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine SZT (Stammzelltransplantation) in Frage kommen</p>	ja	16.01.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation für das Arzneimittel Polatuzumab Vedotin (7).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Der Wirkmechanismus von Polatuzumab Vedotin wurde auf Grundlage der Fachinformation sowie Sekundärliteratur dargestellt (siehe Quellenangaben).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN PARLIAMENT. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products: 2000 22.01.2000.
2. Morschhauser F, Flinn IW, Advani RH, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K 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):e254-e265.
3. Dornan D, Bennett F, Chen Y, Dennis M, Eaton D, Elkins K et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2009; 114(13):2721–9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

4. Polson AG, Yu S-F, Elkins K, Zheng B, Clark S, Ingle GS et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007; 110(2):616–23.
5. Doronina SO, Toki BE, Torgov MY, Mendelsohn BA, Cerveny CG, Chace DF et al. Development of potent monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy. *Nat Biotechnol* 2003; 21(7):778–84.
6. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klussman K, Chace DF et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102(4):1458–65.
7. Roche Pharma AG. Fachinformation POLIVY: Stand Januar 2020; 2020.