

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

POLIVY (POLATUZUMAB VEDOTINA)

Polivy em associação com bendamustina e rituximab é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

25/01/2022

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/01/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Polatuzumab vedotina

Nome do medicamento: Polivy

Apresentações:

- Frasco para injetáveis – 1 unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 30 mg, n.º registo 5802467;
- Frasco para injetáveis – 1 unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 140 mg, n.º registo 5789136.

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

“Polivy em associação com bendamustina e rituximab é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.”

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento **Polivy (Polatuzumab vedotina)** foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *“Polivy em associação com bendamustina e rituximab é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.”*

O medicamento Polatuzumab, em associação com bendamustina + rituximab (BR) apresenta valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável, em relação ao regime BR isoladamente, tanto na sub-população 1 (após falência da primeira linha de terapia) como na sub-população 2 (após falência de duas ou mais linhas de terapia).

Não foi possível avaliar como é que o regime Pola-BR se compara com os outros comparadores de interesse, tanto na sub-população 1, como na sub-população 2 (por exemplo, pixantrona, regimes baseados em gemcitabina e/ou platina (Gem-Ox); regimes baseados em platina com ou sem rituximab (ICE; DHAP±R).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento polatuzumab vedotina (Pola), em associação com bendamustina e rituximab (BR)(Pola-BR), em comparação com o regime de bendamustina e rituximab (BR), no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivante/refratário (LDGCB R/R), que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH), assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os linfomas difusos de grandes células B (LDGCB) correspondem ao grupo mais numeroso de linfomas agressivos, correspondendo a aproximadamente 30 a 40% dos novos casos de linfoma. No ano de 2010 foram diagnosticados 1812 novos casos de linfoma no nosso país, a que corresponderão aproximadamente 630 casos de linfomas difusos de grandes células.

A incidência de linfomas aumenta com a idade, sendo a idade média de diagnóstico entre os 65 e os 70 anos. Ao longo dos últimos anos a incidência tem vindo a aumentar.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Polatuzumab vedotina é um anticorpo dirigido para o CD79b, conjugado com um citotóxico monometil auristatina e (MMAE), que atua por inibição do fuso mitótico nas células B. Após a ligação ao CD79b polatuzumab vedotina é internalizado, o citotóxico é libertado pelas proteases lisossomais, levando à libertação intracelular de MMAE, que se liga aos microtúbulos e induz apoptose das células em divisão.

A dose recomendada de polatuzumab vedotina é de 1,8 mg/Kg endovenoso de 21 em 21 dias, em combinação com bendamustina 90 mg/m² dias 1 e 2 de cada ciclo, e rituximab 375 mg/m² no dia 1 de cada ciclo (6 ciclos).

O único medicamento atualmente aprovado e financiado para esta indicação é a pixantrona. Já se encontram aprovados pela EMA, mas ainda sem decisão de financiamento em Portugal, o axicabtagene ciloleucel e o tisagenlecleucel.

Na prática clínica são utilizadas combinações de imunoquimioterapia, como bendamustina em combinação com rituximab, pixantrona, regimes baseados em platina com ou sem rituximab (ICE; DHAP ± rituximab), regimes baseados em gemcitabina e/ou platina (Gem-Ox).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do polatuzumab vedotina na indicação “em associação com bendamustina e rituximab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas”.

A Tabela 1 mostra as sub-populações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de polatuzumab vedotina.

Tabela 1: Sub-populações e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, após falência da primeira linha de terapia	<ul style="list-style-type: none"> Polatuzumab vedotina em combinação com bendamustina e rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia anti-neoplásica à escolha do investigador (por exemplo, bendamustina + rituximab; regimes baseados em gemcitabina e/ou platina (Gem-Ox); regimes baseados em platina com ou sem rituximab (ICE; DHAP±R)
Doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, após falência de duas ou mais linhas de terapia	<ul style="list-style-type: none"> Polatuzumab vedotina em combinação com bendamustina e rituximab 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia anti-neoplásica à escolha do investigador (por exemplo, bendamustina + rituximab; pixantrona)

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (outcomes) definidos encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Sobrevivência global	9	Crítico
Qualidade de vida relacionada com a saúde	8	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	4	Importante
Resposta completa	4	Importante
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos grau 3-4	6	Importante
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	7	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, após falência da primeira linha de terapia (sub-população 1), ou após falência de duas ou mais linhas de terapia (sub-população 2) - Comparação indireta (MAIC) entre polatuzumab e comparadores¹⁻¹¹

Revisão sistemática da literatura

A empresa procedeu a uma revisão sistemática da literatura¹⁻², em 4 de setembro de 2018, sem qualquer data limite, para identificar estudos que incluíssem doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não fossem elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

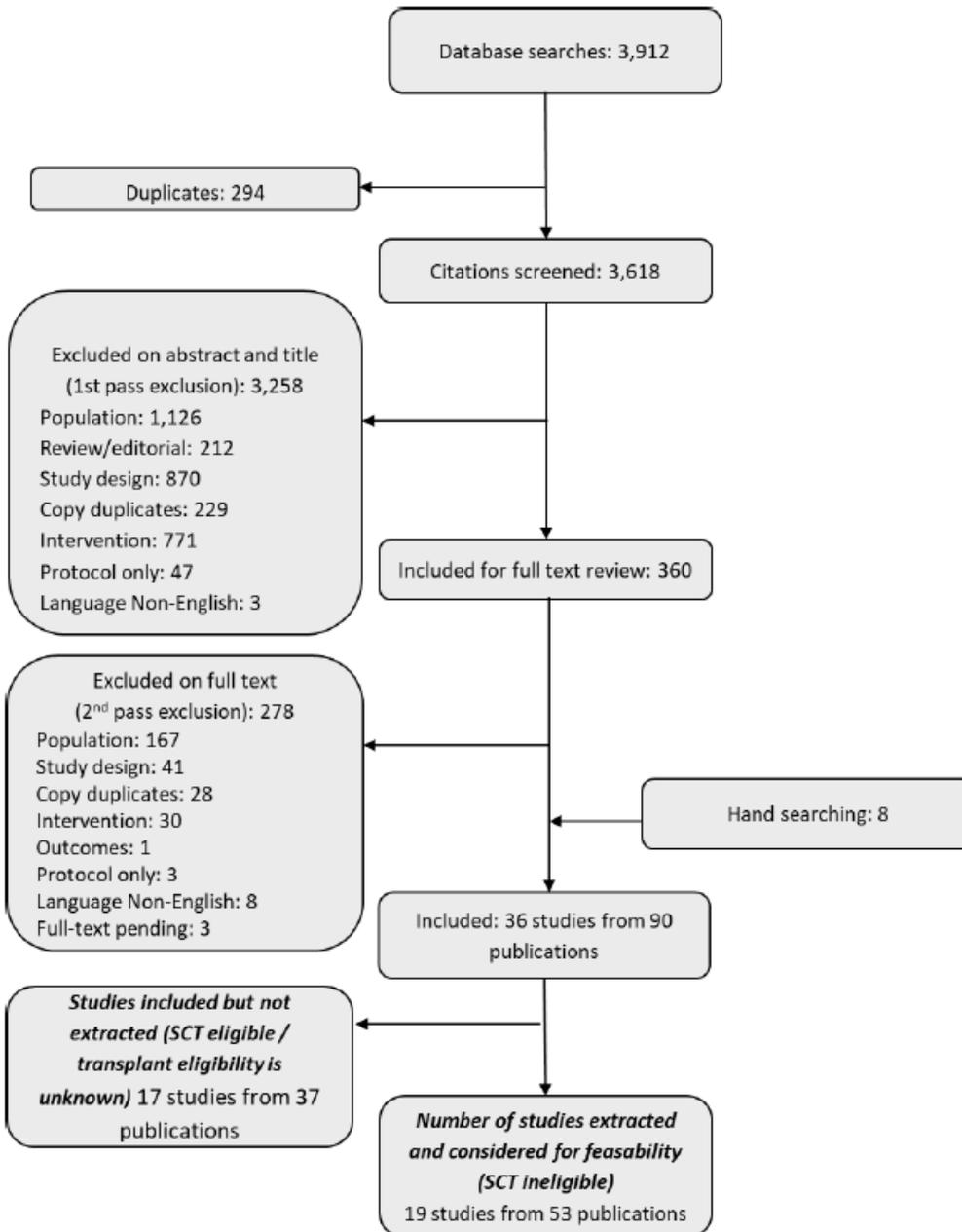
A revisão sistemática pesquisou as seguintes bases de dados: Medline, Embase, e Cochrane Library. Foram também pesquisados os Conference Proceedings de várias sociedades médicas (grey literature).

A revisão sistemática da literatura identificou 3.912 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 19 estudos para análise. Destes 19 estudos, dois estudos tinham sido publicados apenas sob a forma de abstract. Seis estudos eram estudos aleatorizados e doze estudos eram estudos observacionais, prospetivos, de braço único. Estes estudos incluíam doze intervenções diferentes: um estudo de axicabtagene ciloleucel (Neelapu et al, 2017), dois estudos de bendamustina mais rituximab (Vacirca et al, 2014; Ohmachi et al, 2013), um estudo de gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina (Aribi et al, 2010), um estudo de gemcitabina mais vinorelbina (Papageorgiou et al, 2005), um estudo de inotuzumab ozogamicina mais rituximab (Dang et al, 2018), um estudo de etoposido, metilprednisolona, citosina arabinosido e platina (ESHAP) [Avilés et al, 2010], quatro estudos de lenalidomida (Wienik et al, 2008; Witzig et al, 2011; Laksmaiah et al, 2015; Czuczman et al, 2017), um estudo de lenalidomida mais rituximab (Zinzani et al, 2011), um estudo de pixantrona (Pettengell et al, 2012), um estudo de polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab (Sehn et al, 2018), três estudos de rituximab mais gemcitabina mais oxaplatina (R-GemOx) [Mournier et al, 2013; Lopez et al, 2008; El Gnaoui et al, 2007], e dois estudos de tisagenlecleucel (Schuster et al 2018 e 2019). Destes 19 estudos, 17 estudos incluíam doentes

inelegíveis para transplante, e 2 estudos incluíam doentes idosos e frágeis que poderiam ser considerados inelegíveis para transplante.

O fluxo de estudos da revisão sistemática está representado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de estudos



Fonte: Extraído de referência 2

Contudo, e excluindo o estudo de polatuzumab, dos dezoito estudos comparadores, dez estudos não incluíam os comparadores de interesse: um estudo de axicabtagene ciloleucel (Neelapu et al, 2017), um estudo de inotuzumab ozogamicina mais rituximab (Dang et al, 2018), um estudo de etoposido, metilprednisolona, citosina arabinosido e platina (ESHAP) [Avilés et al, 2010], quatro estudos de lenalidomida (Wienik et al, 2008; Witzig et al, 2011; Laksmaiah et al, 2015; Czuczman et al, 2017), um estudo de lenalidomida mais rituximab (Zinzani et al, 2011), e dois estudos de tisagenlecleucel (Schuster et al 2018 e 2019).

Assim, eram relevantes nove estudos para a presente avaliação: dois estudos de bendamustina mais rituximab (Vacirca et al, 2014; Ohmachi et al, 2013), um estudo de gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina (Aribi et al, 2010), um estudo de gemcitabina mais vinorelbina (Papageorgiou et al, 2005), um estudo de pixantrona (Pettengell et al, 2012), um estudo de polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab (Sehn et al, 2018), três estudos de rituximab mais gemcitabina mais oxaplatina (R-GemOx) [Mournier et al, 2013; Lopez et al, 2008; El Gnaoui et al, 2007].

A revisão sistemática da literatura apenas identificou um estudo que comparou diretamente bendamustina em combinação com rituximab com polatuzumab mais bendamustina em combinação com rituximab, não tendo identificado outros estudos de comparação direta entre polatuzumab e comparadores de interesse. Também não identificou estudos que tivessem um comparador comum, pelo que não foi possível proceder a comparação indireta através de meta-análise em rede. Assim, a empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando MAIC.

Características dos estudos potencialmente incluíveis nas comparações indiretas (MAIC)

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 9 estudos potencialmente incluíveis nas comparações indiretas.

O **estudo de Vacirca e colaboradores³** (2013) foi um estudo observacional, prospetivo, de braço único, que incluiu 60 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a pelo menos uma linha de tratamento, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que receberam bendamustina e rituximab em ciclos de 28 dias até 6 ciclos. A dose de bendamustina foi inicialmente de 90 mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo nos primeiros 2 doentes do estudo, e foi depois aumentada para 120 mg/m² nos dias 1 e 2 de cada ciclo nos restantes doentes. Os doentes receberam rituximab na dose de 375 mg/m²

no dia 1 de cada ciclo. O endpoint primário foi a taxa de resposta global. Os endpoints secundários foram a duração da resposta, sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global, e segurança. A avaliação de progressão foi feita após cada 2 ciclos durante o estudo (os doentes fizeram até um máximo de 6 ciclos de tratamento) e, durante o período de seguimento, com 3 meses de intervalo até um máximo de 3 anos. Do total, 51% receberam uma linha prévia de terapia, 21% recebeu 2 linhas de terapia, 13% 3 linhas de terapia, e 15% mais de 3 linhas de terapia, e 8% tinham recebido previamente transplante de células estaminais hematopoiéticas. 95% dos doentes tinham recebido previamente rituximab. Não são reportados dados de eficácia em função do número de linhas prévias de tratamento (1 vs ≥ 2). Assim, este estudo não pode ser incluído como um estudo comparador nas sub-populações 1 ou 2. Pode no entanto ser incluído como um estudo comparador em análises de sensibilidade, avaliando as sub-populações 1 e 2 em agrupadas. Com este objetivo o efeito do tratamento do regime bendamustina mais rituximab observado nos três estudos (Vacirca et al, Ohmachi et al, e Sehn et al) necessitariam de ser agrupados através de uma meta-análise convencional.

O **estudo de Ohmachi e colaboradores**⁴ (2013) foi um estudo observacional, prospetivo, de braço único, que incluiu 59 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a entre uma e três linhas de tratamento, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que receberam bendamustina e rituximab em ciclos de 21 dias até 6 ciclos. A dose de bendamustina foi inicialmente de 120 mg/m² nos dias 2 e 3 de cada ciclo. Os doentes receberam rituximab na dose de 375 mg/m² no dia 1 de cada ciclo. O *endpoint* primário foi a taxa de resposta global. Os *endpoints* secundários foram a taxa de resposta completa, sobrevivência livre de progressão, e segurança. A avaliação de progressão foi feita após cada 2 ciclos durante o estudo (os doentes fizeram até um máximo de 6 ciclos de tratamento). Do total, 64,4% receberam uma linha prévia de terapia, 22% recebeu 2 linhas de terapia, e 13,6% 3 linhas de terapia, e 13,6% tinham recebido previamente transplante de células estaminais hematopoiéticas. 96,6% dos doentes tinham recebido previamente rituximab. É reportada a taxa de resposta global em função do número de linhas prévias de tratamento, mas não é reportada a sobrevivência livre de progressão em função do número de linhas prévias de tratamento (1 vs ≥ 2). Assim, em relação à taxa de resposta este estudo pode ser incluído como um estudo comparador tanto na sub-população 1 como na 2, agrupando o efeito do tratamento nesta medida de resultado de dois estudos (Ohmachi et al, e Sehn et al). Em relação à sobrevivência livre de progressão, este estudo não pode ser incluído como um estudo comparador nas sub-populações 1 ou 2. Pode no entanto ser incluído em análises de sensibilidade, avaliando as sub-populações 1 e 2 em agrupadas. Com este objetivo, o efeito do tratamento do regime bendamustina mais rituximab na sobrevivência livre de progressão, observado nos três

estudos (Vacirca et al, Ohmachi et al, e Sehn et al) necessitariam de ser agrupados através de uma meta-análise convencional.

O **estudo de Aribi e colaboradores**⁵ (2010) foi um estudo aleatorizado, aberto, com a duração de 3 anos, que incluiu 96 doentes idosos (60 a 70 anos) com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a uma linha de tratamento prévio (CHOP), que foram aleatorizados para, em ciclos de 28 dias e até 3 ciclos, receberem (n= 48) o protocolo GDP (gemcitabina 1000 mg/m² nos dias 1 e 8, cisplatina 75 mg/m² no dia 1, e dexametasona 40 mg nos dias 1 a 4), ou para receberem (n= 48) o protocolo ESHAP (etoposido 100 mg/m² dias 1 a 4, cisplatina 25 mg/m² nos dias 1 a 4, solumedrol 500 mg/m² nos dias 1 a 4, e aracytine 2 g/m² no dia 5). A resposta foi avaliada no final do terceiro ciclo de quimioterapia: os doentes com resposta completa recebiam um ciclo adicional, os doentes com resposta parcial recebiam três ciclos adicionais. A progressão da doença foi avaliada no final da terceira cura. A sobrevivência global, sobrevivência livre de eventos e sobrevivência livre de progressão foram avaliadas aos 3 anos. (sub-população 1)

O **estudo de Papageorgiou e colaboradores**⁶ (2005) [abstract] foi um estudo observacional, prospetivo, de braço único, que incluiu 22 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário, que receberam gemcitabina e vinorelbina em ciclos de 21 dias até 6 ciclos. A dose de gemcitabina foi de 1000 mg/m² e vinorelbina de 30 mg/m² nos dias 1 e 8 de cada ciclo. O endpoint primário foi a taxa de resposta global. O endpoint secundário foi a sobrevivência global.

O **estudo de Pettengell e colaboradores**⁷ (2012) foi um estudo aleatorizado, aberto, que incluiu 140 doentes com linfoma não-Hodgkin transformado ou agressivo de novo (76% dos doentes no grupo pixantrona apresentavam linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo), recidivante/refratário a duas ou mais linhas de quimioterapia prévia (incluindo pelo menos um regime padrão com antraciclina que durou pelo menos 24 semanas), que foram aleatorizados para, em ciclos de 28 dias e até 6 ciclos, receberem (n= 70) pixantrona na dose de 85 mg/m² nos dias 1, 8, e 15 de cada ciclo, ou para receberem (n= 70) um comparador à escolha do investigador. O endpoint primário foi a taxa de resposta completa. Os endpoints secundários foram a taxa de resposta global, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. 54% dos doentes tinham recebido previamente rituximab. No braço pixantrona, 57% dos doentes era refratário à terapêutica anterior, e 40% apresentavam recidiva. (sub-população 2)

O **estudo de Sehn e colaboradores**⁸ foi um estudo aleatorizado, aberto, que incluiu 80 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a pelo menos uma linha prévia de

quimioterapia, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que foram aleatorizados para receberem bendamustina e rituximab (n= 40), ou polatuzumab mais bendamustina e rituximab (n= 40), em ciclos de 28 dias até 6 ciclos. A dose de bendamustina foi inicialmente de 90 mg/m² nos dias 2 e 3 do primeiro ciclo, e nos dias 1 e 2 daí em diante. Os doentes receberam rituximab na dose de 375 mg/m² no dia 1 de cada ciclo. Os doentes receberam polatuzumab na dose de 1,8 mg/Kg endovenoso no dia 2 do ciclo 1, e no dia 2 daí em diante. O *endpoint* primário foi a taxa de resposta completa avaliada 6 a 8 semanas após o ciclo 6. Os *endpoints* secundários incluíram a sobrevivência livre de progressão, sobrevivência global e várias medidas relacionadas com a progressão da doença.

O **estudo de Mounier e colaboradores**⁹ foi um estudo observacional, prospetivo, de braço único que incluiu 49 doentes, com idades entre 18 e 75 anos, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a uma ou duas linhas prévias de quimioterapia (incluindo um regime com antraciclina com ou sem rituximab), que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que receberam o regime GemOx-R, em ciclos de 15 dias até 8 ciclos. A gemcitabina foi administrada na dose de 1000 mg/m² no dia 2 de cada ciclo, a oxaliplatina na dose de 100 mg/m² no dia 2 de cada ciclo, e o rituximab na dose 325 mg/m² no dia 1 de cada ciclo. Os tratamentos prévios incluíram doxorubicina em todos os doentes, rituximab em 63% dos doentes, e quimioterapia de alta dose em 35,4%. Quarenta e dois doentes (86%) eram refratários ao tratamento (12%) ou tinham tido uma primeira recidiva (74%). Do total, 14% dos doentes tinham tido uma segunda recidiva. Os *endpoints* incluíram taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global. Do total, 86% dos doentes receberam uma linha prévia de tratamento. Assim, a população deste estudo coincide maioritariamente com a sub-população 1. Não são reportados dados de eficácia em função do número de linhas prévias de tratamento (1 vs ≥2).

O **estudo de Lopez e colaboradores (abstract)**¹⁰ foi um estudo observacional, prospetivo, de braço único que incluiu 32 doentes, com uma idade média de 69 anos, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que receberam o regime GemOx-R, em ciclos de 15 dias até 8 ciclos. A gemcitabina foi administrada na dose de 1000 mg/m², a oxaliplatina na dose de 100 mg/m², e o rituximab na dose 325 mg/m². Os *endpoints* incluíram taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global. Não são reportados dados de eficácia em função do número de linhas prévias de tratamento (1 vs ≥2). Quarenta e um por cento dos doentes eram refratários ao tratamento, e 59% apresentavam uma recidiva.

O estudo de Gnaoui e colaboradores¹¹ foi um estudo observacional, prospectivo, de braço único que incluiu 46 doentes, com idades entre 43 e 78 anos, com linfoma de células B (72% com linfoma difuso de grandes células B CD20 positivo), recidivante/refratário a uma ou mais linhas prévias de quimioterapia, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que receberam o regime GemOx-R, em ciclos de 14 dias até 8 ciclos. A gemcitabina foi administrada na dose de 1000 mg/m² no dia 2 de cada ciclo, a oxaliplatina na dose de 100 mg/m² no dia 2 de cada ciclo, e o rituximab na dose 325 mg/m² no dia 1 de cada ciclo. Os tratamentos prévios incluíram antraciclina em 98% dos doentes, rituximab em 57% dos doentes, e quimioterapia de alta dose em 30%. Dezoito doentes (39%) eram refratários ao tratamento (13%) ou tinham tido uma primeira recidiva (26%). Do total, 61% dos doentes tinham tido duas ou mais recidivas prévias. Os *endpoints* incluíram taxa de resposta, sobrevivência livre de eventos, sobrevivência livre de progressão, e sobrevivência global. É reportada a taxa de resposta em função do número de linhas prévias de tratamento, mas não é reportada a sobrevivência livre de progressão ou sobrevivência global em função do número de linhas prévias de tratamento (1 vs ≥2).

Análise e comentários relacionados com os estudos incluíveis nas MAICs

Os nove estudos potencialmente incluíveis nas comparações indiretas (MAIC) permitiam, potencialmente, fazer as seguintes comparações:

- Pola-BR vs bendamustina mais rituximab (3 estudos: 2 estudos mono-braço com bendamustina mais rituximab, e um estudo aleatorizado comparando polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab vs bendamustina mais rituximab, isoladamente)
- Pola-BR vs GemOX-R (um estudo de polatuzumab, e três estudos de GemOX-R)
- Pola-BR vs gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina (um estudo de polatuzumab e um estudo de gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina)
- Pola-BR vs gemcitabina mais vinorelbina (um estudo de polatuzumab e um estudo de gemcitabina mais vinorelbina)
- Pola-BR vs pixantrona (um estudo de polatuzumab e um estudo de pixantrona).

Comparação Pola-BR vs BR (sub-população 1)

Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 1. Existem três estudos (Vacirca et al, Ohmachi et al, e Sehn et al) que podem ser incluídos nesta comparação na população global (sub-população 1+2), avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta e sobrevivência livre de progressão. Em relação à medida de resultado taxa de resposta, existem dois estudos (Ohmachi et al e Sehn et al) que podem ser incluídos nesta comparação na sub-população 1 (e também na sub-população 2).

Desenho do estudo: dos 3 estudos incluíveis na análise, um estudo era um estudo aleatorizado (Sehn et al) que comparou polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab vs bendamustina mais rituximab isoladamente, e dois estudos foram estudos monobraço de bendamustina com rituximab (Vacirca et al e Ohmachi et al).

Crítérios de inclusão/exclusão: os critérios de inclusão dos três estudos eram geralmente semelhantes. Contudo, o estudo de Ohmachi e colaboradores excluiu doentes com ECOG igual a 2 que eram aceites nos outros dois estudos. O estudo de Vacirca e colaboradores apenas incluiu doentes *naïves* para bendamustina, que não era um requisito nos outros dois estudos. Um resumo dos critérios de inclusão/exclusão dos diferentes estudos encontra-se na Tabela 12.

Definições de medidas de resultado: Não se observaram diferenças significativas entre estudos na definição das medidas de resultado. Um resumo das medidas de resultado e suas definições utilizadas nos diferentes estudos encontra-se na Tabela 10.

Eficácia: O TAIM apenas reporta os resultados da comparação direta, baseada no estudo de Sehn e colaboradores. Em relação à medida de efeito ‘resposta completa’, a comparação direta entre Pola-BR e BR, mostrou uma resposta completa em 16/40 doentes (40,0%) no grupo Pola-BR (40,0%), e em 7/40 doentes (17,5%) no grupo BR ($p=0,026$). Em relação à medida de efeito ‘sobrevivência livre de progressão’, a comparação direta entre Pola-BR e BR, mostrou uma redução de risco de 64% (razão de probabilidades 0,36; IC95% 0,21 a 0,63; $p<0,001$). Em relação à medida de efeito ‘sobrevivência global’, a comparação direta entre Pola-BR e BR, mostrou uma redução de risco de morte de 58% (razão de probabilidades 0,42; IC95% 0,24 a 0,75; $p=0,002$). O TAIM fez uma análise de sub-grupos que sugeriu que o benefício adicional de Pola-BR se observa também nos doentes que receberam uma linha prévia de terapia (razão de probabilidades 0,26; IC95% 0,08 a 0,86).

Em termos de segurança, o regime Pola-BR esteve associado a maior proporção de eventos adversos de grau 3 ou 4 (84,6% vs 71,8%), e mais descontinuações de tratamento por eventos adversos (33,3% vs 15,4%). O regime Pola-BR esteve associado a maior proporção de doentes com neuropatia periférica de grau 2 ou superior (15,4% vs 5,1%) e com neutropenia de grau 3 ou superior (59,0% vs 46,2%). Os eventos adversos mais frequentes encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4: dados de segurança (Pola-BR vs BR)

Study Phase	Phase Ib	Phase II (Randomized)		Phase Ib/II
Cohort/Arm	1a	D	C	1a + C
Treatment	Pola + BR	BR	Pola + BR	Pola + BR (total)
Sample size	N = 6	N = 39	N = 39	N = 45
Total no. deaths	2 (33.3%)	28 (71.8%)	23 (59.0%)	25 (55.6%)
Deaths due to PD	2 (100%)	17 (60.7%)	14 (60.9%)	16 (64%)
Patients with at least one:				
Any AE	6 (100.0%)	38 (97.4%)	39 (100.0%)	45 (100.0%)
Grade 3–4 AE	5 (83.3%)	28 (71.8%)	33 (84.6%)	38 (84.4%)
Grade 5	0	11 (28.2%)	9 (23.1%)	9 (20.0%)
Serious AE	4 (66.7%)	24 (61.5%)	25 (64.1%)	29 (64.4%)
AE leading to discontinuation of:				
Pola	0	NA	12 (30.8%)	12 (26.7%)
Any study drug	1 (16.7)	6 (15.4%)	13 (33.3%)	14 (31.1%)
AE leading to modification/interruption of:				
Pola	2 (33.3%)	NA	22 (56.4%)	24 (53.3%)
Any study drug	3 (50.0%)	19 (48.7%)	28 (71.8%)	31 (68.9%)
AEs to monitor:				
Grade ≥2 peripheral neuropathy	0	2 (5.1%)	6 (15.4%)	6 (13.3%)
Grade ≥3 neutropenia	2 (33.3%)	18 (46.2%)	23 (59.0%)	25 (55.6%)
Grade ≥3 hepatotoxicity	0	1 (2.6%)	2 (5.1%)	2 (4.4%)
Grade ≥3 infections and infestations	2 (33.3%)	12 (30.8%)	13 (33.3%)	15 (33.3%)

AE: adverse event; BR: bendamustine + rituximab; PD: progressive disease; Pola: polatuzumab vedotin. Investigator text for AEs encoded using MedDRA v21.0.

Includes AEs with onset from first dose of study drug through 90 days after last dose of study drug

Fonte: Extraído de referência 2

Comparação Pola-BR vs GemOX-R (sub-população 1)

Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 1. Existem quatro estudos (Mounier et al, Lopez et al, Gnaoui et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na população global (sub-população 1+2), avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência

global. Em relação à medida de resultado taxa de resposta, existem dois estudos (Gnaoui et al e Sehn et al) que podem ser incluídos nesta comparação na sub-população 1. Coincidindo a população incluída no estudo de Mounier e colaboradores, maioritariamente com a sub-população 1, os resultados do efeito do tratamento deste estudo refletem, de forma razoável, o seu efeito na sub-população 1. Contudo o TAIM comparou o estudo de Sehn et al exclusivamente com o estudo de Mounier et al, tendo excluído os estudos de Lopez e colaboradores e de Gnaoui e colaboradores. A decisão por esta opção não foi suficientemente explicada.

Desenho do estudo: dos 4 estudos incluíveis na análise, um estudo era um estudo aleatorizado (Sehn et al) que comparou Pola-BR vs BR, e três estudos eram estudos monobraço de GemOX-R (Mounier et al, Lopez et al, Gnaoui et al).

Critérios de inclusão/exclusão: Não se observaram diferenças significativas entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Mounier e colaboradores, sendo a mais relevante, o estudo de Sehn só ter incluído doentes com ECOG 0 a 2, enquanto o estudo de Mounier não definiu qualquer limite de ECOG. Entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Gnaoui e colaboradores, constata-se que o primeiro incluiu apenas doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a pelo menos uma linha prévia de quimioterapia, enquanto o segundo estudo incluiu outros linfomas de células B, sendo que apenas 72% dos doentes incluídos apresentavam linfoma difuso de grandes células B CD20 positivo, recidivante/refratário. Assim, embora diferente, o estudo de Gaoui e colaboradores reflete, de forma razoável, a população de interesse. Adicionalmente, o estudo de Sehn e colaboradores incluiu apenas doentes com ECOG 0 a 2, enquanto o estudo de Gnaoui e colaboradores não definiu qualquer limite de ECOG. Mais uma vez, a opção de apenas utilizar o estudo de Mounier e colaboradores como comparador não foi suficientemente explicada. Um resumo dos critérios de inclusão/exclusão dos diferentes estudos encontra-se na Tabela 12.

Definições de medidas de resultado: Não se observaram diferenças significativas entre estudos na definição das medidas de resultado. Para os quatro estudos estavam disponíveis dados do efeito do tratamento na ‘taxa de resposta’, ‘sobrevivência livre de progressão’ e ‘sobrevivência global’ na população global (sub-populações 1 e 2). Um resumo das medidas de resultado e suas definições utilizadas nos diferentes estudos encontra-se na Tabela 10.

Comparabilidade: O TAIM comparou de forma indireta, utilizando MAIC, o estudo de Sehn e colaboradores vs o estudo de Mounier e colaboradores. Para a comparação, o TAIM ajustou os seguintes ‘fatores de prognóstico’:

idade ≥ 60 anos, estado funcional ECOG ≥ 2 , refratário à última linha de tratamento, número de linhas prévias de tratamento, e anterior transplante de células hematopoiéticas. As variáveis para as quais é necessário ajustar numa MAIC, são as características que são modificadoras de efeito, e não as variáveis que são fatores de prognóstico. A seleção destas variáveis para ajustamento não foi suficientemente justificada. O TAIM agrupou os dados do grupo Pola-BR incluídos no estudo de Sehn e colaboradores (n= 88), tendo extraído 65 doentes, que incluíam dados dos ‘fatores de prognóstico’ selecionados para o ajustamento, que foram utilizados na comparação. Em relação ao estudo de Mounier e colaboradores, como as taxas de resposta completa nos doentes que receberam previamente rituximab (42%) foi semelhante à dos doentes que não receberam rituximab (48%), o TAIM utilizou para a comparação indireta a resposta na população global. Embora no estudo de Mounier e colaboradores, a sobrevivência global parecesse favoravelmente influenciada pelo tratamento prévio com rituximab (mediana 8 vs 27 meses; p= 0,02). Contudo, como não existiam curvas de sobrevivência na população previamente tratada com rituximab, não foi possível comparar a sobrevivência global entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Mounier e colaboradores. A Tabela 5 mostra as diferenças entre estudos em relação às cinco características ajustadas. De salientar que o estudo de Sehn e colaboradores apresentava maior proporção de doentes previamente refratários (76,9% vs 12%), e com um número de linhas prévias de tratamento superior a 1 (56,9% vs 14%), e uma menor proporção de doentes com ECOG ≥ 2 (10,8% vs 22%), e com prévia transplantação de medula (15,4% vs 35%). As características basais das populações incluídas nos diferentes estudos encontram-se sumarizadas na Tabela 11.

Tabela 5: Comparação dos ‘fatores de prognósticos’ utilizados para ajustamento entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Mounier e colaboradores

	Pola + BR GO29365 N = 65	Mounier et al. (2013) N = 49
Age at baseline ≥ 60 years	80%	69%
ECOG PS score ≥ 2	10.8%	22%
Refractory patients	76.9%	12%
Number of prior treatment lines >1	56.9%	14%
Prior SCT	15.4%	35%

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status; SCT: stem cell transplant.

Em relação à taxa de resposta completa, o tamanho da amostra efetiva do estudo de Pola-BR, quando ajustado para os cinco ‘fatores de prognóstico’ reduziu-se de 56 para 9,7 doentes tornando os resultados não confiáveis.

A Tabela 6 mostra os tamanhos de amostra efetivos com ajustamento para cada um dos ‘fatores de prognóstico’, e para o ajustamento global.

Tabela 6: Taxa de resposta completa com diferentes ajustamentos entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Mounier e colaboradores

	ESS	CR Rate (95% CI)	Difference in CR Rate to Mounier et al. (2013) (95% CI)	Median OS (months)
Unweighted comparison	56	44.6% (32.2, 57.5)	1.8% (-20.0, 16.9)	16.8 (9.2, NR)
Full MAIC*	9.7	80.1% (63.9, 100)	37.2% (15.9, 76.1)	18.4 (12.7, NR)
Separate MAICs by Individual Pre-Selected Prognostic Factor				
Age at baseline ≥60 years	60.7	42.8% (30.1, 54.3)	0 (-18.4, 19.3)	16.8 (8.9, NR)
ECOG PS score ≥2	56.9	46.2% (32.5, 59.5)	4.3% (-15.7, 21.5)	12.6 (8.9, NR)
Refractory patients	19.4	74.4% (57.0, 94.5)	31.5% (10.0, 55.7)	NR (12.6, NR)
Number of prior treatment lines ≥2	37.3	48.6% (32.6, 65.1)	5.7% (-15.0, 27.4)	18.4 (9.2, NR)
Prior SCT	50.5	45.8% (31.9, 60.4)	3.0% (-17.2, 22.9)	16.8 (9.2, NR)

CI: confidence interval; CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MAIC: matching-adjusted indirect comparison; OS: overall survival; PS: performance status; SCT: stem cell transplant

* Full MAIC, defined as comparing all the pre-selected prognostic factors (age at baseline, ECOG PS, refractory status, number of prior lines of treatment, and prior SCT) simultaneously.

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia: em relação à taxa de resposta completa, e sem ajustamento, não se observou uma diferença estatisticamente significativa entre Pol-BR e GemOX-R (Pola-BR 44,6%; IC95% 32,3 a 57,5; GemOX-R 42,9%; IC95% 28,8 a 57,8; diferença entre grupos 1,8; IC95% -20,0 a 16,9). Ajustando para os cinco ‘fatores de prognóstico’ a taxa de resposta completa é de 80,1% (IC95% 63,9 a 100) no grupo Pol-BR e de 42,9% (IC95% 28,8 a 57,8), com uma diferença entre grupos de 37,2% (IC95% 15,9 a 76,1), mas o tamanho efetivo da amostra no grupo Pola-BR é de 10 doentes, não sendo por isso o resultado confiável.

A mediana de sobrevivência global não ajustada foi de 16,8 meses (IC95% 9,2 a NA) no grupo Pola-BR, e de 8 meses no grupo GemOX-R previamente tratado com rituximab. Utilizando os mesmos ajustamentos para os cinco

‘fatores de prognóstico’ a mediana de sobrevivência global é de 18,4 meses (IC95% 12,7 a NA), mas o tamanho de amostra efetivo é de 10 doentes e, por conseguinte, os resultados não são confiáveis.

Comparação Pola-BR vs gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina (sub-população 1)

Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 1. Existem dois estudos (Aribi et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 1, avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta, sobrevivência livre de eventos, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. Contudo o TAIM não reportou esta comparação. A decisão por esta opção não foi suficientemente explicada.

Comparação Pola-BR vs gemcitabina mais vinorelbina (sub-população 1)

Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 1. Existem dois estudos (Papageorgiou et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 1, avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta e sobrevivência global. Contudo o TAIM não reportou esta comparação. A decisão por esta opção não foi suficientemente explicada.

Comparação Pola-BR vs pixantrona (sub-população 2)

Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 2. Existem dois estudos (Pettengell et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 2, avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global.

Desenho do estudo: dos 2 estudos incluíveis na análise, um estudo era um estudo aleatorizado (Sehn et al) que comparou Pola-BR vs BR, e um estudo monobraço de pixantrona (Pettengell et al).

Critérios de inclusão/exclusão: Observaram-se diferenças significativas entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Pettengell e colaboradores, sendo as mais relevantes, o estudo de Pettengell e colaboradores ter incluído doentes com duas ou mais linhas prévias de terapia, enquanto o estudo de Sehn e colaboradores incluiu doentes com uma ou mais linhas prévias de terapia. Adicionalmente o estudo de Pettengell e colaboradores excluiu doentes refratários a antraciclinas, significando que foram excluídos os doentes primariamente refratários, uma vez que as antraciclinas são tratamento padrão de primeira linha no LDGCB. Um resumo dos critérios de inclusão/exclusão dos diferentes estudos encontra-se na Tabela 12.

Definições de *medidas de resultado*: Não se observaram diferenças significativas entre estudos na definição das medidas de resultado. Para os dois estudos estavam disponíveis dados do efeito do tratamento na ‘taxa de resposta’, ‘sobrevivência livre de progressão’ e ‘sobrevivência global’ na sub-população 2. Um resumo das medidas de resultado e suas definições utilizadas nos diferentes estudos encontra-se na Tabela 10.

Comparabilidade: O TAIM comparou de forma indireta, utilizando MAIC, o estudo de Sehn e colaboradores vs o estudo de Pettengell e colaboradores. Para a comparação, o TAIM ajustou os seguintes ‘fatores de prognóstico’: idade ≥ 60 anos, estado funcional ECOG ≥ 2 , refratário à última linha de tratamento, número de linhas prévias de tratamento, e anterior transplante de células hematopoiéticas. Como o estudo de Pettengell e colaboradores excluiu doentes refratários a antraciclinas, (significando que foram excluídos os doentes primariamente refratários, uma vez que as antraciclinas são tratamento padrão de primeira linha no LDGCB), o TAIM excluiu os doentes refratários primários incluídos no estudo de Sehn e colaboradores, ficando este com 21 doentes. Assim, não foi possível efetuar uma comparação indireta entre Pola-BR e pixantrona com ajustamento para os cinco ‘fatores de prognóstico’. As características basais das populações incluídas nos diferentes estudos encontram-se sumarizadas na Tabela 11.

As variáveis para as quais é necessário ajustar numa MAIC, são as características que são modificadoras de efeito, e não as variáveis que são fatores de prognóstico. A seleção destas variáveis para ajustamento não foi suficientemente justificada. A Tabela 7 mostra as diferenças entre estudos em relação às cinco características ajustadas. De salientar que o estudo de Sehn e colaboradores apresentava maior proporção de doentes previamente refratários (90% vs 57%), e com prévia transplantação de medula (38% vs 16%).

Tabela 7: Comparação dos 'fatores de prognóstico' utilizados para ajustamento entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Pettengell e colaboradores

	Pola + BR GO29365 (N = 21)	Pixantrone PIX301 (N = 70)
Age >60 years*	86%	51%
ECOG PS 1-2	62%	63%
Refractory patients	90%	57%
Number of prior treatment lines (median)†	3 (2-5)	3 (2-9)
Prior SCT	38%	16%

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; PS: performance status; SCT: stem cell transplant

* The PIX301 study only reported median (range) for age, no mean and standard deviation values were available.

† Patients who had received one prior line of treatment were already excluded from the GO29365 R/R DLBCL patient subpopulation used for the comparison therefore, no further adjustment was needed.

Fonte: Extraído de referência 2

Em relação à taxa de resposta completa, o tamanho da amostra efetiva do estudo de Pola-BR, quando ajustado para cada um dos quatro 'fatores de prognóstico', reduziu-se para entre 9 e 21 doentes, tornando os resultados não confiáveis. A Tabela 8 mostra os tamanhos de amostra efetivos com ajustamento para cada um dos 'fatores de prognóstico'.

Tabela 8: Taxa de resposta completa com diferentes ajustamentos entre o estudo de Sehn e colaboradores e o estudo de Pettengell e colaboradores

	ESS	CR Rate Difference for PIX301 (95% CI)
Unweighted comparison	21	46.7% (22.7, 67.9)
Separate MAICs by Individual Pre-Selected Prognostic Factor		
Age >60 years	10.6	60.2% (45.3, 79.5)
ECOG PS	21.0	46.5% (26.0, 70.1)
Refractory patients	9.1	59.0% (43.0, 82.8)
Prior SCT	17.4	52.6% (30.9, 76.8)

CI: confidence interval; CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EOT: end of treatment; ESS: effective sample size; MAICs: matching-adjusted indirect comparisons; PS: performance status; SCT: stem cell transplant
PIX301: CR rate at EOT was 20.0% (95% CI: [11.4, 31.3])

Note: Number of prior treatment lines was not adjusted for as patients who had received one prior line of treatment were already excluded during patient selection.

Eficácia: Em relação à taxa de resposta completa, e sem ajustamento, observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre Pol-BR e pixantrona (Pola-BR 66,7%; IC95% 43,0 a 85,4; pixantrona 20,0%; IC95% 11,4 a 31,3; diferença entre grupos 46,7%; IC95% 22,7 a 67,9). De salientar que só 54% da população incluída no estudo de Pettengell e colaboradores é que tinha recebido previamente rituximab (no estudo de Sehn e colaboradores tinham recebido previamente rituximab 97,5% dos doentes), e que não foi feito qualquer ajustamento para esta diferença.

A mediana de sobrevivência global não ajustada foi de 32,0 meses no grupo Pola-BR, e de 10,2 meses no grupo pixantrona. Utilizando um modelo de Cox não ajustado, Pola-BR reduziu a mortalidade em 70% (razão de probabilidades 0,3; IC95% 0,12 a 0,76). Apenas foi possível avaliar a sobrevivência global ajustando para um único ‘fator de risco’. A Tabela 9 amostra a sobrevivência global que resulta de cada um dos ajustamentos. Estes dados não são confiáveis.

Tabela 9: Sobrevivência global (MAIC com um ajustamento): Pola-BR vs pixantrona

	ESS	OS HR (95% CI)	Median OS (95% CI)
Unweighted comparison	21.0	0.30 (0.12, 0.76)	32.0 (16.8, NR)
Separate MAICs by Individual Pre-Selected Prognostic Factor			
Age >60 years	10.6	0.18 (0.07, 0.52)	32.0 (16.8, NR)
ECOG PS	21.0	0.31 (0.13, 0.75)	32.0 (12.4, NR)
Refractory patients	9.1	0.18 (0.06, 0.54)	32.0 (16.8, NR)
Prior SCT	17.4	0.23 (0.08, 0.69)	32.0 (28.0, NR)

CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ESS: effective sample size; HR: hazard ratio; MAICs: matching-adjusted indirect comparisons; OS: overall survival; PS: performance status; SCT: stem cell transplant.

PIX301: Median OS was 10.2 months (95% CI: [6.4, 15.7])

Note: Number of prior lines of treatment was not adjusted for as patients who had received one prior line of treatment were already excluded during patient selection.

Fonte: Extraído de referência 2

As medidas de resultado utilizadas nos diferentes estudos e a sua definição encontram-se resumidas na Tabela 10. As características basais das populações incluídas nos diferentes estudos encontram-se sumarizadas na Tabela 11.

A Tabela 12 resume os critérios de inclusão / exclusão das populações incluídas nos estudos elegíveis para as comparações indiretas.

Tabela 10: Medidas de resultado utilizadas nos estudos incluíveis na análise

Estudo medida / de resultado	Sobrevivência global	Sobrevivência livre de progressão	Taxa de resposta completa	Qualidade de vida	Eventos adversos	Eventos adversos grau 3 ou 4	Descontinuação por eventos adversos
Vacirca et al	NR	Tempo desde o início do tratamento até à data da progressão da doença* ou morte	A melhor resposta completa na população ITT (sem confirmação)*	NR	NR	NR	NR
Ohmachi et al	NR	Tempo desde o início do tratamento até à data da progressão da doença*, início de outro tratamento ou morte	A melhor resposta completa na população ITT (sem confirmação)*	NR	NR	NR	NR
Aribi et al	Tempo desde o início do tratamento até à morte	Tempo desde o início do tratamento até à data da progressão da doença ou morte	Resposta completa foi definida pelo desaparecimento de todas as alterações clínicas e radiológicas iniciais	NR	NR	NR	NR
Papageorgiou et al	?	?	?	?	?	?	?
Pettengell et al	Tempo desde o início do tratamento até à morte. Método de Kaplan-Meier	Tempo desde o início do tratamento até à data da progressão da doença ou morte	A melhor resposta completa na população ITT (sem confirmação)**	NR	NR	NR	NR
Sehn et al	Tempo desde o início do tratamento até à morte. Método de Kaplan-Meier	Tempo desde o início do tratamento até à data da progressão da doença ou morte	A melhor resposta completa na população ITT (com confirmação)	NR	NR	Sim	Sim
Mounier et al	Método de Kaplan-Meier. Não é reportada qualquer informação adicional	Não foi reportado o método	A melhor resposta completa na população ITT (sem confirmação)**	NR	NR	Sim	NR
Lopez et al	?	?	?	?	?	?	?
Gnaoui et al	Tempo desde o início do tratamento até à morte	Sobrevivência livre de evento-tempo desde o início do tratamento até à progressão da doença, recidiva ou morte	A melhor resposta completa na população ITT (sem confirmação)**	NR	NR	NR	NR

*Cheson, B. D., B. Pfistner, M. E. Juweid, et al. (2007) Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 25, 579-86.

**Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B et al. (1999) Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol* 17: 1244-1352

Tabela 11: Características basais das populações dos estudos potencialmente incluíveis nas MAIC

Estudo	Características basais							
	Idade (intervalo)	ECOG		% refratários	Nº linhas prévias		Transplantação prévia	Rituximab prévio
		0-1	2		1	≥2		
Vacirca et al	74 (25-90)	94%	6%	NR	51%	49%	8%	95%
Ohmachi et al	67 (36-75)	100%	0%	14%	64%	36%	14%	97%
Aribi et al	66,2±2,5	85%	15%	42%	100%	0%	NR	0%
Papageorgiou et al	?	?	?	?	?	?	?	?
Pettengell et al	60 (18-80)	30%	70%	31%	0%	100%	16%	54%
Sehn et al	67 (33-86)	83%	15%	75%	27,5%	72,5%	25%	97,5%
Mounier et al	69 (41-77)	78%	22%	12%	86,0%	14,0%	35%	63%
Lopez et al	69	?	?	41%	?	?	?	?
Gnaoui et al	64 (43-78)	67%	33%	13%	NR	NR	NR	57%

Tabela 12: Critérios de inclusão/exclusão dos estudos potencialmente incluíveis nas MAIC

Estudo	Critérios de inclusão / exclusão
Vacirca et al	Doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a entre uma e três linhas prévias de tratamento, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas Os doentes tinham de ter doença mensurável basalmente, definida como presença de pelo menos um tumor com 1,5 cm Para serem elegíveis tinham de ter um estado funcional ECOG entre 0 e 2. Os doentes tinham de ser naïves para tratamento com bendamustina
Ohmachi et al	Doentes com idades entre 20 e 75 anos, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a pelo menos uma linha de tratamento, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas Os doentes tinham de ter doença mensurável basalmente, definida como presença de pelo menos um tumor com 1,5 cm Para serem elegíveis tinham de ter um estado funcional ECOG entre 0 e 1, e uma expectativa de vida de pelo menos 3 meses.
Aribi et al	Doentes com idades entre 60 a 70 anos, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a uma linha de tratamento prévio (CHOP). Para serem elegíveis tinham de ter um estado funcional ECOG entre 0 e 2.
Papageorgiou et al	Doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante ou refratário
Pettengell et al	Doentes com 18 ou mais anos, com linfoma não-Hodgkin transformado ou agressivo de novo (76% dos doentes no grupo pixantrona apresentavam linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo), recidivante/refratário a duas ou mais linhas de quimioterapia prévia (incluindo pelo menos um regime padrão com antraciclina que durou pelo menos 24 semanas). Os doentes que viviam em países com disponibilidade de rituximab só eram elegíveis se tivessem recebido previamente rituximab. Para serem elegíveis tinham de ter um estado funcional ECOG entre 0 e 2, e apresentarem doença mensurável basalmente
Sehn et al	Doentes com pelo menos 18 anos, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a pelo menos uma linha prévia de quimioterapia, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiética. Os doentes tinham de ter doença mensurável basalmente, definida como presença de pelo menos um tumor com 1,5 cm. Para serem elegíveis tinham de ter um estado funcional ECOG entre 0 e 2, e uma expectativa de vida de pelo menos 24 semanas.
Mounier et al	Doentes com idades entre 18 e 75 anos, com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a uma ou duas linhas prévias (antraciclina) de quimioterapia, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiética.
Lopez et al	Doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas
Gnaoui et al	Doentes com linfoma de células B (72% com linfoma difuso de grandes células B CD20 positivo), recidivante/refratário a uma ou mais linhas prévias de quimioterapia, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas. Os doentes eram elegíveis independentemente do estado funcional ECOG.

6. Qualidade da evidência submetida

O objetivo da avaliação foi comparar a eficácia e segurança comparativa do polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab (Pola-BR) em relação aos comparadores relevantes na população de interesse (doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas).

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do Pola-BR em duas sub-populações: 1. doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que receberam uma linha prévia de terapia (sub-população 1), cuja intervenção era Pola-BR, e os comparadores terapia anti-neoplásica à escolha do investigador (por exemplo, bendamustina + rituximab; regimes baseados em gemcitabina e/ou platina (Gem-Ox); regimes baseados em platina com ou sem rituximab (ICE; DHAP±R); 2. doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que receberam duas ou mais linhas prévia de terapia (sub-população 2), cuja intervenção era Pola-BR, e os comparadores terapia anti-neoplásica à escolha do investigador (por exemplo, bendamustina + rituximab; pixantrona).

A empresa procedeu a uma revisão sistemática da literatura, para identificar estudos que incluíssem doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não fossem elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Foram identificados nove estudos relevantes para a presente avaliação: dois estudos de bendamustina mais rituximab (Vacirca et al, 2014; Ohmachi et al, 2013), um estudo de gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina (Aribi et al, 2010), um estudo de gemcitabina mais vinorelbina (Papageorgiou et al, 2005), um estudo de pixantrona (Pettengell et al, 2012), um estudo de polatuzumab em combinação com bendamustina e rituximab [Pola-BR] (Sehn et al, 2018), três estudos de rituximab mais gemcitabina mais oxaplatina (R-GemOx) [Mournier et al, 2013; Lopez et al, 2008; El Gnaoui et al, 2007).

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre Pola-BR e comparadores de interesse (com exceção do estudo de Sehn e colaboradores que comparou Pola-BR com BR). Também não

identificou estudos que tivessem um comparador comum, pelo que não foi possível proceder a comparação indireta através de meta-análise em rede. Assim, a empresa procedeu a uma comparação indireta utilizando MAIC.

Em relação à comparação Pola-BR vs BR, foram identificados três estudos (Vacirca et al, Ohmachi et al, e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na população global (sub-população 1+2), avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta e sobrevivência livre de progressão. Em relação à medida de resultado taxa de resposta, existiam dois estudos (Ohmachi et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação tanto na sub-população 1 como na sub-população 2. Contudo, o TAIM apenas reporta os resultados da comparação direta, baseada no estudo de Sehn e colaboradores. Esta opção não foi suficientemente explicada. Com base neste estudo, e no que diz respeito às medidas de resultado ‘resposta completa’, ‘sobrevivência livre de progressão’, e ‘sobrevivência global’ o TAIM, na análise caso-base, reporta os resultados para a população global (independentemente do número de linhas prévias de tratamento): em relação à medida de efeito ‘resposta completa’, a comparação direta entre Pola-BR e BR, sugeriu benefício adicional do regime Pola-BR com uma resposta completa em 16/40 doentes (40,0%) no grupo Pola-BR, e em 7/40 doentes (17,5%) no grupo BR ($p=0,026$); em relação à medida de efeito ‘sobrevivência livre de progressão’, a comparação direta entre Pola-BR e BR, mostrou uma redução de risco de 64% favorecendo o regime Pola-BR (razão de probabilidades 0,36; IC95% 0,21 a 0,63; $p<0,001$); em relação à medida de efeito ‘sobrevivência global’, a comparação direta entre Pola-BR e BR, mostrou uma redução de risco de morte de 58% (razão de probabilidades 0,47; IC95% 0,24 a 0,75; $p=0,002$). Em termos de sobrevivência global, o TAIM fez uma análise de sub-grupos que sugeriu que o benefício adicional de Pola-BR se observa tanto nos doentes que receberam uma linha prévia de terapia (razão de probabilidades 0,28; IC95% 0,08 a 0,92), como nos doentes que receberam duas ou mais linhas de tratamento (razão de probabilidades 0,47; IC95% 0,25 a 0,89).

A revisão sistemática identificou um estudo que permitia a comparação de Pola-BR vs gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina. Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 1. Existiam dois estudos (Aribi et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 1, avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta, sobrevivência livre de eventos, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. Contudo o TAIM não reportou esta comparação, não tendo aparentemente avaliado a sua exequibilidade. Esta decisão não foi suficientemente explicada.

A revisão sistemática identificou ainda um estudo que permitia a comparação de Pola-BR vs gemcitabina mais vinorelbina. Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 1. Existiam dois estudos (Papageorgiou et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 1, avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta e sobrevivência global. Contudo o TAIM não reportou esta comparação, não tendo aparentemente avaliado a sua exequibilidade. Esta decisão não foi suficientemente explicada.

O TAIM procedeu depois a uma comparação indireta, utilizando MAIC, entre Pola-BR e GemOX-R. Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 1. Existiam quatro estudos (Mounier et al, Lopez et al, Gnaoui et al e Sehn et al) que podiam ser potencialmente incluídos nesta comparação na população global (sub-população 1+2), avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. Uma vez que a população incluída no estudo de Mounier e colaboradores, coincidia maioritariamente com a sub-população 1, os resultados do efeito do tratamento deste estudo refletem, de forma razoável, o seu efeito na sub-população 1. Em relação à medida de resultado 'taxa de resposta', existiam três estudos (Mounier et al, Gnaoui et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 1. Em relação à medida de resultado 'sobrevivência global', existiam dois estudos (Mounier et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 1. Contudo o TAIM comparou o estudo de Sehn et al, exclusivamente, com o estudo de Mounier et al, tendo excluído os estudos de Lopez et al e de Gnaoui et al. O TAIM aparentemente não avaliou a exequibilidade de incluir estes estudos nesta comparação. Esta decisão não foi suficientemente explicada. De salientar, que, na comparação indireta entre Pola-BR e BR não foi possível ajustar para vários modificadores de efeito, e o ajustamento efetuado para um conjunto de cinco características selecionadas reduziu o tamanho efetivo da amostra de Pola-BR para 10 doentes, tornando quaisquer resultados não confiáveis.

O TAIM procedeu a uma comparação indireta, utilizando MAIC, entre Pola-BR e pixantrona. Trata-se de uma comparação de interesse, na sub-população 2. Existiam dois estudos (Pettengell et al e Sehn et al) que podiam ser incluídos nesta comparação na sub-população 2, avaliando o efeito do tratamento na taxa de resposta, sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global. Para a comparação, o TAIM ajustou os seguintes 'fatores de prognóstico': idade ≥ 60 anos, estado funcional ECOG ≥ 2 , refratário à última linha de tratamento, número de linhas prévias de tratamento, e anterior transplante de células hematopoiéticas. Como o estudo de Pettengell e colaboradores excluiu doentes refratários a antraciclina, (significando que foram excluídos os doentes primariamente refratários, uma vez que as antraciclina são tratamento padrão de primeira linha no LDGCB), o TAIM excluiu os doentes refratários primários incluídos no estudo de Sehn e colaboradores, ficando este com 21

doentes. Assim, com este tamanho de amostra, não foi possível efetuar uma comparação indireta entre Pola-BR e pixantrona com ajustamento para os cinco 'fatores de prognóstico'. Adicionalmente, o estudo de Sehn não coincide com a sub-população 2 (doentes com duas ou mais linhas prévias de tratamento), e não foi possível emparelhar com o estudo de Pettengell para esta característica. Consequentemente, os resultados obtidos não são confiáveis.

A avaliação desviou-se da avaliação programada. Embora existissem estudos que, na sub-população 1, potencialmente permitiriam uma comparação entre pola-BR por um lado, e gemcitabina mais dexametasona mais cisplatina, e gemcitabina mais vinorelbina por outro, a sua exequibilidade não foi avaliada. O TAIM não justificou suficientemente esta sua opção.

Na sub-população 1, apenas foi possível comparar Pola-BR com BR, não tendo sido possível comparar com regimes baseados em gemcitabina e/ou platina (por exemplo, GemOX-R), ou com regimes baseados em platina mais ou menos rituximab (por exemplo, ICE, DHAP±R). Na sub-população 2, não foi possível comparar Pola-BR com pixantrona.

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. A nossa confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

7. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o benefício adicional do polatuzumab vedotina na indicação “em associação com bendamustina e rituximab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas”.

Concluiu-se que existe sugestão de que a adição de polatuzumab ao regime BR apresenta benefício adicional, em relação ao regime BR, tanto na sub-população 1 como na sub-população 2.

Não foi possível avaliar como é que o regime Pola-BR se compara com os outros comparadores de interesse, tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo aleatorizado, aberto, que incluiu 80 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a pelo menos uma linha prévia de quimioterapia, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que foram aleatorizados para receberem bendamustina e rituximab (n= 40) , ou polatuzumab mais bendamustina e rituximab (n= 40), sugeriu que a adição de polatuzumab ao regime BR aumenta a proporção de doentes com resposta completa (Pola-BR: 16/40 doentes [40,0%]; BR: 7/40 doentes [17,5%]; p= 0,026), e melhora a sobrevivência livre de progressão (razão de probabilidades 0,36; IC95% 0,21 a 0,63; p<0,001) e a sobrevivência global (razão de probabilidades 0,47; IC95% 0,24 a 0,75; p=0,002).
- Uma análise de sub-grupos sugeriu que o benefício adicional de Pola-BR se observa tanto nos doentes que receberam uma linha prévia de terapia (razão de probabilidades 0,28; IC95% 0,08 a 0,92), como nos doentes que receberam duas ou mais linhas de tratamento (razão de probabilidades 0,47; IC95% 0,25 a 0,89).
- O estudo incluiu um número limitado de doentes e um pequeno número de eventos, pelo que é possível que exista sobrestimação das estimativas do efeito de tratamento devido a erro aleatório. Este facto limita a possibilidade de quantificação da magnitude do efeito.
- Comparações indiretas entre o regime Pola-BR e outros comparadores de interesse (que são da maior relevância no tratamento destes doentes), utilizando MAIC, deu resultados não informativos por falta de comparabilidade entre os estudos incluídos nessas comparações.

Este documento deve ser lido em conjunto com o relatório da EUnetHTA¹, no qual se baseou.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do polatuzumab vedotina (Pola), em associação com bendamustina e rituximab (BR)(Pola-BR), no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B recidivante/refratário (LDGCB R/R), que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH). Além da população global, foram consideradas duas subpopulações, após uma linha terapêutica (2L) e após duas ou mais linhas (3L). O comparador foi o regime de bendamustina e rituximab (BR), de acordo com o ensaio clínico GO29365. Foi considerada a perspetiva da sociedade, mas sem inclusão das perdas de produtividade, dado a idade dos doentes.

Foi desenvolvido um modelo de sobrevivência fracionada com três estádios: PFS, sobrevivência pós-progressão (PPS) e morte. O tempo médio de seguimento no estudo GO29365 foi de 22,5 meses, pelo que foi necessário extrapolar os dados. Para a OS (sobrevivência global), foram assumidos riscos proporcionais e foi selecionada uma distribuição exponencial para os dois braços e subpopulações. O mesmo procedimento foi adotado para a PFS, com hipótese de proporcionalidade de riscos, e opção pela distribuição de Weibull para a população global e a subpopulação 3L, e exponencial para a subpopulação 2L. Foram considerados os eventos adversos (AE) de tipo 3 ou 4 do ensaio GO29365. Foi considerado o tempo em tratamento (TOT) do ensaio GO29365, sem necessidade de modelização porque todos os eventos foram capturados até ao fim do ensaio. Foi considerado um horizonte temporal de 20 anos.

Devido à semelhança entre a população do ZUMA-1 (Locke et al., 2017), utilizado no TA559, e a do ensaio GO29365, nomeadamente por incluir um subgrupo de doentes LDGCB recidivante/refratário, tendo a maioria um ECOG 1 e três ou mais linhas terapêuticas prévias, optou-se por utilizar os valores de qualidade de vida provenientes desta avaliação. Os dados de qualidade de vida usados no modelo foram recolhidos no ensaio clínico ZUMA-1 através da aplicação do EQ-5D-5L, e posteriormente convertidos em EQ-5D-3L através de um algoritmo *cross-walk* e valorizados pelas tarifas do Reino Unido.

Os recursos foram medidos com base num painel de peritos conduzido em 2020. Foram incluídos 5 peritos de hospitais que tratam uma proporção elevada dos doentes com LDGCB. Os recursos foram valorizados com base nas fontes oficiais habituais.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do Pola-BR em comparação com BR.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Analisou-se o benefício adicional do polatuzumab vedotina na indicação “em associação com bendamustina e rituximab para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante/refratário, que não sejam elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas”.

Concluiu-se que existe sugestão de que a adição de polatuzumab ao regime BR apresenta benefício adicional, em relação ao regime BR, tanto na sub-população 1 como na sub-população 2.

Não foi possível avaliar como é que o regime Pola-BR se compara com os outros comparadores de interesse, tanto na sub-população 1, como na sub-população 2.

Estas conclusões baseiam-se nos seguintes factos:

- Um estudo aleatorizado, aberto, que incluiu 80 doentes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD20 positivo, recidivante/refratário a pelo menos uma linha prévia de quimioterapia, que não eram elegíveis para transplante de células estaminais hematopoiéticas, que foram aleatorizados para receberem bendamustina e rituximab (n= 40) , ou polatuzumab mais bendamustina e rituximab (n= 40), sugeriu que a adição de polatuzumab ao regime BR aumenta a proporção de doentes com resposta completa (Pola-BR: 16/40 doentes [40,0%]; BR: 7/40 doentes [17,5%]; p= 0,026), e melhora a sobrevivência livre de progressão (razão de probabilidades 0,36; IC95% 0,21 a 0,63; p<0,001) e a sobrevivência global (razão de probabilidades 0,47; IC95% 0,24 a 0,75; p=0,002).
- Uma análise de sub-grupos sugeriu que o benefício adicional de Pola-BR se observa tanto nos doentes que receberam uma linha prévia de terapia (razão de probabilidades 0,28; IC95% 0,08 a 0,92), como nos

doentes que receberam duas ou mais linhas de tratamento (razão de probabilidades 0,47; IC95% 0,25 a 0,89).

- O estudo incluiu um número limitado de doentes e um pequeno número de eventos, pelo que é possível que exista sobrestimação das estimativas do efeito de tratamento devido a erro aleatório. Este facto limita a possibilidade de quantificação da magnitude do efeito.
- Comparações indiretas entre o regime Pola-BR e outros comparadores de interesse (que são da maior relevância no tratamento destes doentes), utilizando MAIC, deu resultados não informativos por falta de comparabilidade entre os estudos incluídos nessas comparações.

Este documento deve ser lido em conjunto com o relatório da EUnetHTA¹, no qual se baseou.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

12. Referências bibliográficas

1. EUnetHTA PTJA06. Authoring Team. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. [date of citation]. 82 pages. Report No.: PTJA06. Available from: <https://www.eunethta.eu>
2. Core Submission Dossier PTJA06. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. Submitted by: Roche Registration GmbH
3. Vacirca, J. L., P. I. Acs, I. A. Tabbara, et al. (2014) Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*, 93, 403-9
4. Ohmachi, K., N. Niitsu, T. Uchida, et al. (2013) Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 31, 2103-9
5. Aribi, M., N. Mesli, N. Remla, et al. (2010) Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria. *J Cancer Res Ther*, 6, 41-6
6. Papageorgiou, E. S., P. Tsirigotis, M. Dimopoulos, et al. (2005) Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Eur J Haematol*, 75, 124-9
7. Pettengell, R., B. Coiffier, G. Narayanan, et al. (2012) Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*, 13, 696-706
8. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. (2020) Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 38, 155-165
9. Mounier, N., T. El Gnaoui, H. Tilly, et al. (2013) Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica*, 98, 1726-31.

10. Lopez, A., A. Gutierrez, A. Palacios, et al. (2008) GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study. *Eur J Haematol*, 80, 127-32
11. El Gnaoui, T., J. Dupuis, K. Belhadj, et al. (2007) Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*, 18, 1363-8