

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

POLIVY (POLATUZUMAB VEDOTINA)

Polivy em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio

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

06/12/2024

Polivy (polatuzumab vedotina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/11/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Polatuzumab vedotina

Nome do medicamento: Polivy

Apresentação(ões): 140 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão, n.º registo 5789136; 30 mg, Pó para concentrado para solução para perfusão, n.º registo 5802467.

Titular da AIM: Roche Registration GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Polivy em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio.

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 rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP) é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio.

Concluiu-se que na população de doentes adultos com LDGCB sem tratamento prévio, existe sugestão de benefício adicional não quantificável de Polatuzumab vedotina (Polivy) em associação com R-CHP em relação ao braço controlo (R-CHOP).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Polivy (polatuzumab vedotina), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma Não Hodgkin B Difuso de Grandes Células é uma doença oncológica, com proliferação de linfócitos B monoclonais, de comportamento agressivo. A sua incidência aumenta com a idade sendo a idade média de diagnóstico entre os 65 e os 70. Os Linfomas têm uma incidência crescente no mundo ocidental. Os últimos dados populacionais publicados em Portugal referem-se ao Registo Oncológico Nacional de 2018(1). Nesse ano foram diagnosticados 1846 casos de Linfoma Não Hodgkin. A percentagem prevista do subtipo Difuso de Grandes Células B estima-se corresponder a 35% na população portuguesa (2) o que corresponde a 646 casos/ano.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Polatuzumab vedotina é um anticorpo-fármaco conjugado dirigido ao CD79b, que liberta um agente antimitótico potente (monometil auristatina E, ou MMAE) preferencialmente nas células B, o que resulta na morte das células B malignas. A molécula de polatuzumab vedotina consiste em MMAE ligado covalentemente a um anticorpo monoclonal da imunoglobulina G1 humanizada, através de um ligando clivável. O anticorpo monoclonal liga-se com elevada afinidade e seletividade ao CD79b, um componente da superfície celular do recetor das células B. O CD79b expressa-se em 95% dos linfomas difusos de grandes células B. Após a ligação ao CD79b, polatuzumab vedotina é rapidamente internalizado e o ligando é clivado por proteases lisossomais para permitir a libertação intracelular de MMAE que se liga aos microtúbulos e mata as células em divisão ao inibir a divisão celular e induzir a apoptose. Segundo o resumo de características do medicamento⁴, a indicação terapêutica do Polivy ocorre em associação com bendamustina e rituximab e 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. A dose recomendada de Polivy é de 1,8 mg/kg, administrada como uma perfusão intravenosa, a cada 21 dias, em associação com bendamustina e rituximab durante 6 ciclos. Os principais efeitos adversos descritos para este fármaco são a mielossupressão, a neuropatia periférica, infecções graves e potencialmente fatais, leucoencefalopatia multifocal progressiva, síndrome de lise tumoral e hepatotoxicidade. Os melhores resultados terapêuticos são obtidos com tratamentos de primeira linha, em particular a associação de anticorpo anti CD20 a quimioterapia, sendo o protocolo padrão R-CHOP (rituximab + ciclofosfamida + adriamicina + vincristina + prednisolona) que permite obter respostas de longa duração entre os 60 e os 70%. Os

doentes candidatos a terapêutica com antraciclina em dose completa serão limitados pela idade, estimando-se que 10% tenham contra-indicação para este tipo de tratamento. O comparador óbvio é o R-CHOP, tratamento padrão de primeira linha para os doentes candidatos a antraciclina em primeira linha.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
<i>Adultos com Linfoma Não Hodgkin B Difuso de Grandes Células sem tratamento prévio.</i>	Polatuzumab vedotina + rituximab + ciclofosfamida + doxorubicina + prednisona	R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)	Prática clínica atual.

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

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
<i>Medidas de eficácia</i>		
Sobrevivência Global	9	crítica
Qualidade de vida	8	critica
Sobrevivência Livre de Progressão	6	importante
Taxa de respostas completas	4	importante
<i>Medidas de Segurança</i>		
Mortalidade por toxicidade	9	crítico
Descontinuação de tratamento por efeitos adversos	8	crítica
Descontinuação do tratamento por toxicidade	7	critica
Eventos Adversos	5	importante
Efeitos adversos graus 3 e 4	6	importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu 46 referências bibliográficas para análise.

A Comissão considerou que apenas o estudo POLARIX era relevante para a presente avaliação

Descrição do estudo POLARIX

Desenho do estudo

Polivy (polatuzumab vedotina)

O estudo POLARIX é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, que avaliou a eficácia, segurança, farmacocinética e outcomes reportados pelos pacientes de polatuzumab + R-CHP (pola+R-CHP) vs. R-CHOP (dois braços de tratamento) em doentes com LDGCB CD20+, sem tratamento prévio, com pontuação IPI entre 2-5.

Os principais critérios de inclusão incluíram:

- idade entre os 18 e 80 anos
- LDGCB CD20 positivo
- sem tratamento prévio para o linfoma
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status de 0 a 2
- IPI (International Prognostic Index) score entre 2 e 5
- apresentar função cardíaca, renal, hepática e hematológica adequada

Os principais critérios de exclusão incluíram:

- história de linfoma indolente
- contra-indicação para qualquer componente de R-CHOP
- tratamento prévio com antraciclinas
- envolvimento do sistema nervoso central

O processo de aleatorização foi centralizado e independente, assegurando a ocultação da mesma (*allocation concealment*), tendo a estratificação sido feita via *interactive voice or Web-based response system* (IxRS), com base nos seguintes fatores: pontuação IPI (2 vs. 3-5), presença vs. ausência de *bulky disease* (definida como uma lesão $\geq 7,5$ cm) e região geográfica (Europa ocidental, Estados Unidos da América [EUA], Canadá e Austrália vs. Ásia vs. resto do mundo).

O objetivo primário foi avaliar a eficácia de uma terapêutica baseada em Pola+R-CHP em prolongar a sobrevivência livre de progressão (*progression free survival*, PFS) avaliada pelo investigador, em comparação com R-CHOP.

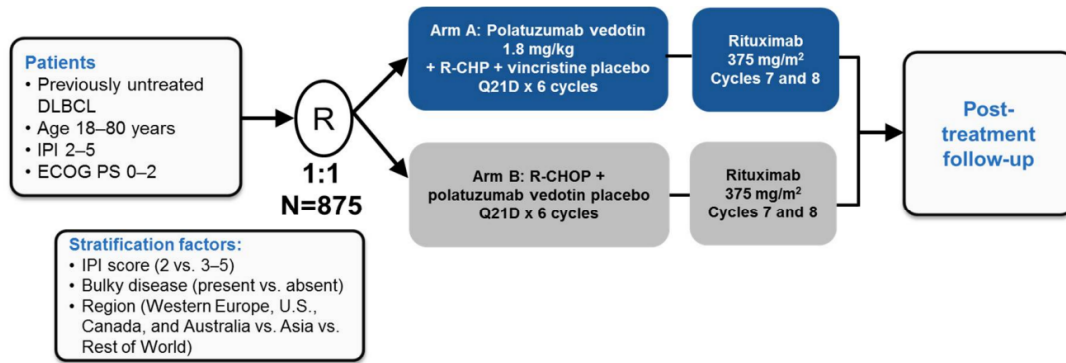
O quadro seguinte apresenta os objetivos específicos e os *endpoints* correspondentes no estudo POLARIX. Os *endpoints* primário e secundários-chave foram testados de forma hierárquica. De forma exploratória foram também avaliadas a farmacocinética e a imunogenicidade de polatuzumab, bem como identificados biomarcadores preditivos de resposta.

Quadro I – Objetivos de eficácia e segurança (excluindo objetivos exploratórios) do estudo POLARIX

Objectives	Corresponding endpoints
<p>Primary:</p> <p>To evaluate the efficacy of pola+R-CHP compared with R-CHOP with respect to PFS</p>	<p>PFS, defined as the time from randomization to the first occurrence of disease progression or relapse as assessed by the investigator, using the Lugano Response Criteria for Malignant Lymphoma, or death from any cause, whichever occurs earlier</p>
<p>Secondary:</p> <p>To evaluate the efficacy of pola+R-CHP compared with R-CHOP with respect to secondary efficacy endpoints</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Key secondary endpoints included in the hierarchical testing procedure: <ul style="list-style-type: none"> – EFSeff as determined by the investigator – CR rate at end of treatment by FDG-PET as determined by BICR – OS <ul style="list-style-type: none"> • Secondary endpoints that will not be adjusted for testing multiplicity: <ul style="list-style-type: none"> – CR rate at end of treatment by FDG-PET as determined by the investigator – ORR at the end of treatment by FDG-PET as determined by investigator – ORR at the end of treatment by FDG-PET as determined by BICR – BOR rate as determined by investigator – PFS24 as determined by the investigator – DFS – DOR – EFSall – PRO endpoints: <ul style="list-style-type: none"> o Time to deterioration in EORTC QLQ-C30 physical functioning and fatigue and FACT-Lym LymS

	<p>Proportion of patients achieving meaningful improvement in EORTC QLQ-C30 physical functioning and fatigue, and FACT-Lym LymS</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 rate of treatment-related symptoms and FACT/GOG-NTX peripheral neuropathy rate
<p>Safety</p> <p>To evaluate the safety of pola+R-CHP compared with R-CHOP</p>	<p>Incidence, nature, and severity of adverse events, with severity determined through use of NCI CTCAE v4.0</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidence of peripheral neuropathy rates and severity determined through use of NCI CTCAE v4.0 - Incidence and nature of study drug discontinuation, dose reduction, and dose delay due to adverse events - Dose intensities of study drugs
<p>Legenda: BICR, blinded independent central review; BOR, best observed response; CR, resposta completa; DFS, sobrevivência livre de doença; DOR, duração da resposta; EA, eventos adversos; EFSeff, sobrevivência livre de eventos-eficácia; EFSall, sobrevivência livre de eventos-todas as causas; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30 questionnaire; FACT/GOG-NTX, Functional Assessment of Cancer Treatment/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; FACTLym LymS, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Lymphoma Subscale; FDG-PET, Fluorodesoxiglicose-Tomografia por Emissão de Positrões; ORR, taxa de resposta global; OS, sobrevivência global; PFS, sobrevivência livre de progressão; PFS24, taxa de PFS a 2 anos; PRO, patient reported outcomes</p>	

Trata-se, pelo que foi referido, de um ensaio clínico cujos resultados poderão ser aplicáveis à população portuguesa pela integração de participantes de regiões geográficas com características semelhantes à nossa.



DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IPI = International Prognostic Index; Q21D = every 21 days; R = randomization; R-CHOP = rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone; R-CHP = rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone.

Figura 1 – Desenho do ensaio clínico POLARIX

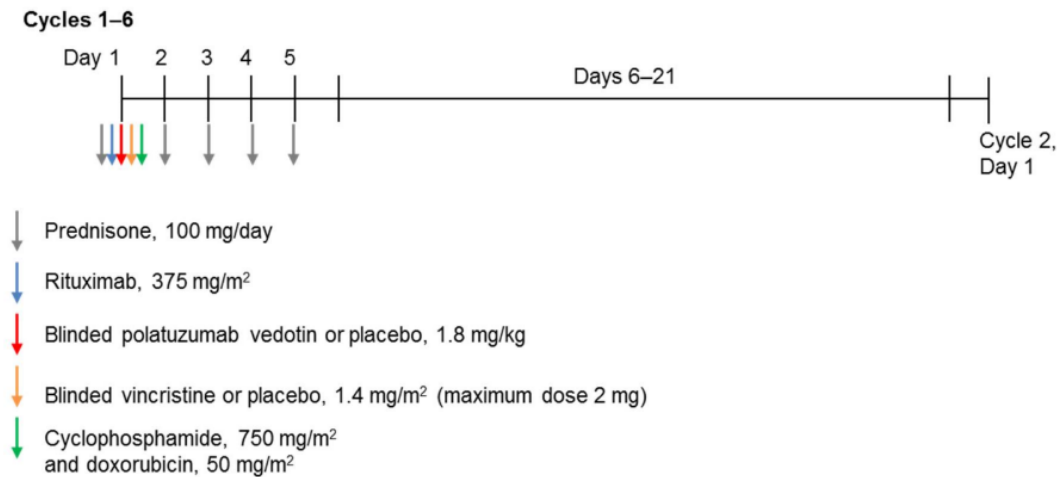
Tratamentos realizados

Os doentes no braço A (Pola+R-CHP) receberam 1,8mg/kg de polatuzumab via intravenosa (IV) no dia 1 de cada ciclo (21 dias por ciclo) durante 6 ciclos; R-CHP e placebo de vincristina foram administrados concomitantemente a cada 21 dias de cada ciclo. Os doentes no braço B (R-CHOP) receberam R-CHOP no dia 1 de cada ciclo durante 6 ciclos (21 dias por ciclo); o placebo de polatuzumab foi administrado concomitantemente a cada 21 dias de cada ciclo.

A vincristina foi administrada no dose de 1,4 mg/m² de superfície corporal (máximo 2 mg), o rituximab na dose de 375 mg/m², a ciclofosfamida na dose de 750 mg/m² e a doxorubicina na dose de 50 mg/m². Os doentes também receberam prednisona oral na dose de 100 mg / dia nos dias 1 a 5 de cada um dos 6 ciclos.

Para ambos os braços do estudo, rituximab foi administrado nos ciclos 7 e 8.

A profilaxia do Sistema nervosa central com quimioterapia intra-tecal era permitida, assim como a administração de radioterapia nos locais de maior volume tumoral e radioterapia extra-nodal (tratamento decidido antes da aleatorização e administrado após o tratamento do estudo). G-CSF durante os primeiros 6 ciclos foi utilizado como profilaxia primária da neutropenia.



Notes: In Cycles 1–6, rituximab infusion were to be completed prior to starting any other agent administered by infusion (i.e., blinded polatuzumab vedotin/placebo; blinded vincristine/placebo, doxorubicin, and cyclophosphamide). The order of administration for Cycles 1–6 were: first prednisone, second rituximab, and third blinded polatuzumab vedotin/placebo. Subsequent infusions of blinded vincristine/placebo, cyclophosphamide, and doxorubicin were to be administered according to institutional preference. Cycle 7 and Cycle 8 consisted of rituximab as monotherapy.

Figura 2 –

Esquema posológico utilizado nos braços de intervenção e comparador no estudo POLARIX

Populações em estudo

No total, foram aleatorizados 879 doentes, dos quais 440 foram alocados ao braço Pola+R-CHP e 439 ao braço R-CHOP. À data da análise primária, com cutoff a 28 de junho de 2021, 764 doentes (86,9%) tinham completado o tratamento, conforme descrito no seguinte fluxograma:

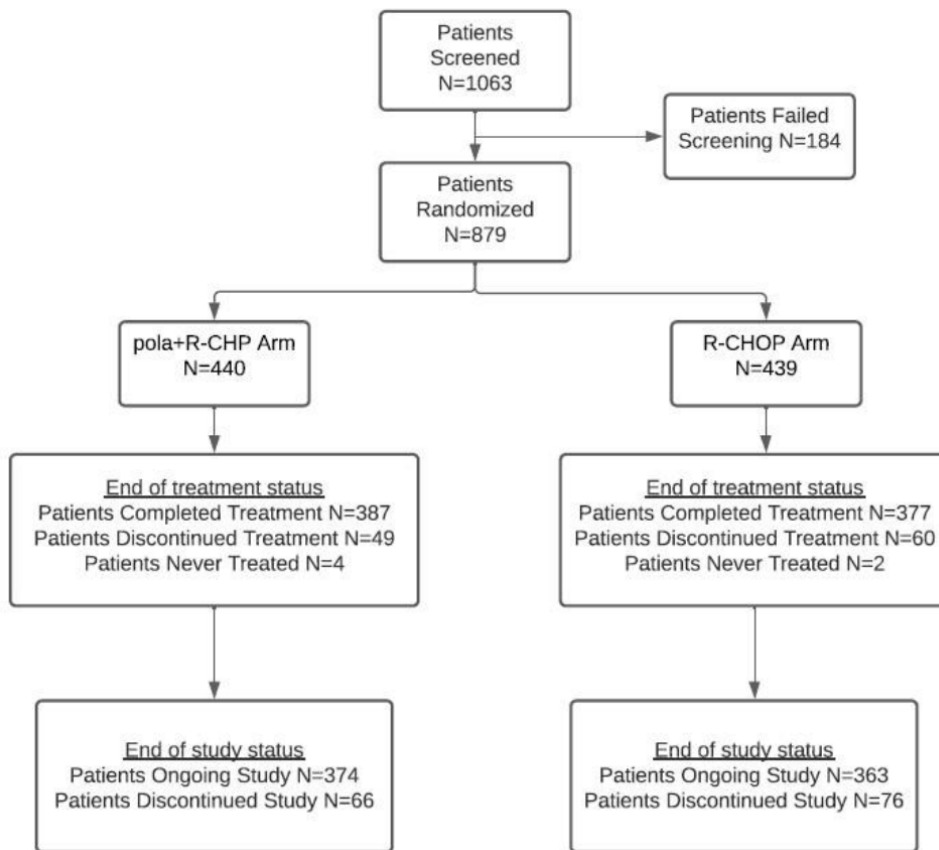


Figura 3 - Distribuição da população em estudo (POLARIX)

À data do cut-off tinham ocorrido 27% dos eventos de PFS.

As características clínico-demográficas dos participantes foram globalmente equilibradas entre os braços do estudo. A mediana de idades foi de 65 anos (19 a 80 anos) sendo que 53,8% dos participantes era do sexo masculino.

Quadro II - Descrição comparativa das características clínico-demográficas das populações em estudo no ensaio POLARIX

Characteristic	Pola-R-CHP (N = 440)	R-CHOP (N = 439)
Median age (range) — yr	65 (19–80)	66 (19–80)
Age category — no. (%)		
≤60 yr	140 (31.8)	131 (29.8)
>60 yr	300 (68.2)	308 (70.2)
Female sex — no. (%)	201 (45.7)	205 (46.7)
Geographic region — no. (%)†		
Western Europe, United States, Canada, and Australia	302 (68.6)	301 (68.6)
Asia	81 (18.4)	79 (18.0)
Rest of world	57 (13.0)	59 (13.4)
Ann Arbor stage — no. (%)‡		
I or II	47 (10.7)	52 (11.8)
III or IV	393 (89.3)	387 (88.2)
No. of extranodal sites — no. (%)		
0 or 1	227 (51.6)	226 (51.5)
≥2	213 (48.4)	213 (48.5)
Bulky disease — no. (%)‡‡	193 (43.9)	192 (43.7)
ECOG performance status score — no. (%)¶		
0 or 1	374 (85.0)	363 (82.7)
2	66 (15.0)	75 (17.1)
Lactate dehydrogenase level — no. (%)		
Normal	146 (33.2)	154 (35.1)
Elevated	291 (66.1)	284 (64.7)
IPI score — no. (%)††**		
2	167 (38.0)	167 (38.0)
3 to 5	273 (62.0)	272 (62.0)
Median time from initial diagnosis to treatment initiation (IQR) — days	26 (16.0–37.5)	27 (19.0–41.0)
Cell of origin — no./total no. (%)†††		
Germinal-center B-cell–like subtype	184/330 (55.8)	168/338 (49.7)
Activated B-cell–like subtype	102/330 (30.9)	119/338 (35.2)
Unclassified	44/330 (13.3)	51/338 (15.1)
Double-expressor lymphoma — no./total no. (%)†††	139/362 (38.4)	151/366 (41.3)
Double-hit or triple-hit lymphoma — no./total no. (%)†††	26/331 (7.9)	19/334 (5.7)

Fonte: Tilly *et al.* 2021.

Discussão da evidência clínica existente

Resultados de eficácia e efetividade comparadas:

De acordo com a matriz de avaliação definida pela CATS, as medidas de eficácia a serem consideradas na avaliação farmacoterapêutica de polatuzumab vedotina em associação com R-CHP no tratamento de doentes adultos com LDGCB sem tratamento prévio são:

1.1 Sobrevivência global

1.2 Qualidade de vida

1.3 Sobrevivência livre de progressão

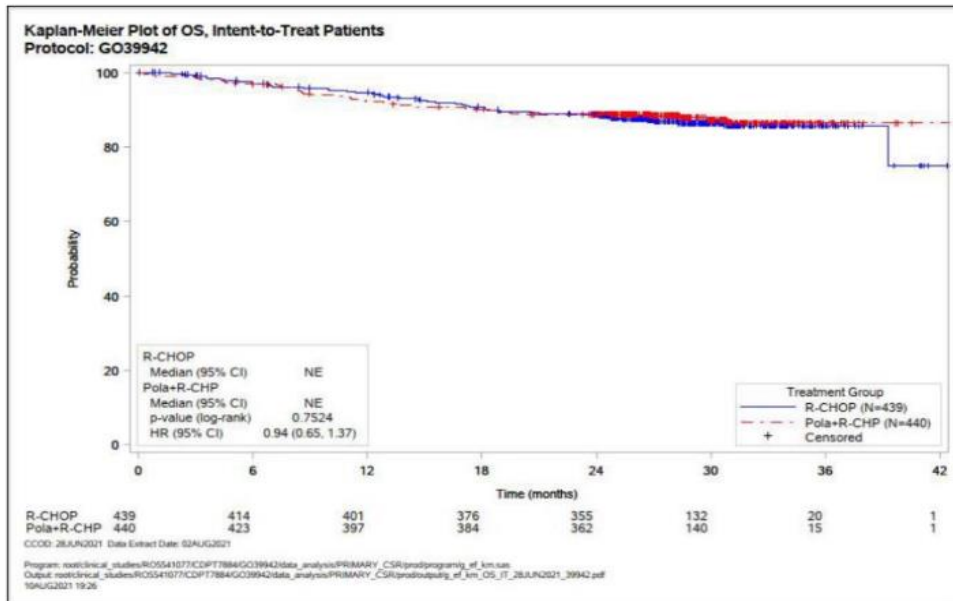
1.4 Taxa de respostas completas

1.1 – A sobrevivência global aos 2 anos (ponto de cut off de análise) não diferiu nos dois grupos (88.7% no grupo pola+R-CHP [intervalo confiança 95%, 85.7 – 91.6]) e 88.6% no grupo R-CHOP [intervalo confiança 95%, 85.6 – 91.6] – ver quadro 1: HR 0,94 IC 95% 0,65 a 1,34). A figura 1 mostra as curvas de Kaplan Meier à data da análise primária. De salientar que os dados de sobrevivência global eram muito imaturos nesta análise interina da sobrevivência global, tendo ocorrido apenas 57 mortes (13%) no braço do R-CHOP e 53 mortes (12%) no braço pola+R-CHP.

Quadro 1. Análise estatística de sobrevivência livre de progressão (EOP) no estudo POLARIX

	R-CHOP (N=439)	Pola+R-CHP (N=440)
Patients with event (%)	57 (13.0%)	53 (12.0%)
Earliest contributing event		
Death	57	53
Patients without event (%)	382 (87.0%)	387 (88.0%)
Time to event (months)		
Median	NE	NE
95% CI	NE	NE
25% and 75%-ile	39.3 - NE	NE
Range	0+ - 42+	0+ - 43+
Stratified Analysis		
p-value (log-rank)		0.7524
Hazard Ratio		0.94
95% CI		(0.65, 1.37)
Unstratified Analysis		
p-value (log-rank)		0.6720
Hazard Ratio		0.92
95% CI		(0.63, 1.34)
6 months duration		
Patients remaining at risk	414	423
Event Free Rate (%)	96.97	96.80
95% CI	(95.35, 98.59)	(95.16, 98.45)
Difference in Event Free Rate		-0.17
95% CI		(-2.48, 2.14)
12 months duration		
Patients remaining at risk	401	397
Event Free Rate (%)	94.62	92.17
95% CI	(92.48, 96.76)	(89.64, 94.70)
Difference in Event Free Rate		-2.45
95% CI		(-5.76, 0.86)
18 months duration		
Patients remaining at risk	376	384
Event Free Rate (%)	90.79	90.07
95% CI	(88.03, 93.54)	(87.25, 92.89)
Difference in Event Free Rate		-0.72
95% CI		(-4.66, 3.23)
24 months duration		
Patients remaining at risk	355	362
Event Free Rate (%)	88.61	88.66
95% CI	(85.57, 91.64)	(85.67, 91.65)
Difference in Event Free Rate		0.05
95% CI		(-4.21, 4.31)
30 months duration		
Patients remaining at risk	132	140
Event Free Rate (%)	86.31	87.25
95% CI	(82.89, 89.73)	(83.89, 90.61)
Difference in Event Free Rate		0.94
95% CI		(-3.86, 5.73)
36 months duration		
Patients remaining at risk	20	15
Event Free Rate (%)	85.58	86.46
95% CI	(81.50, 89.26)	(82.79, 90.13)
Difference in Event Free Rate		0.88
95% CI		(-4.32, 6.07)

Fonte: POLARIX Primary Clinical Study Report (2021).



Fonte: POLARIX Primary Clinical Study Report (2021).

Figura 4 - Curvas Kaplan-Meier de OS – Análise primária (População ITT) no estudo POLARIX

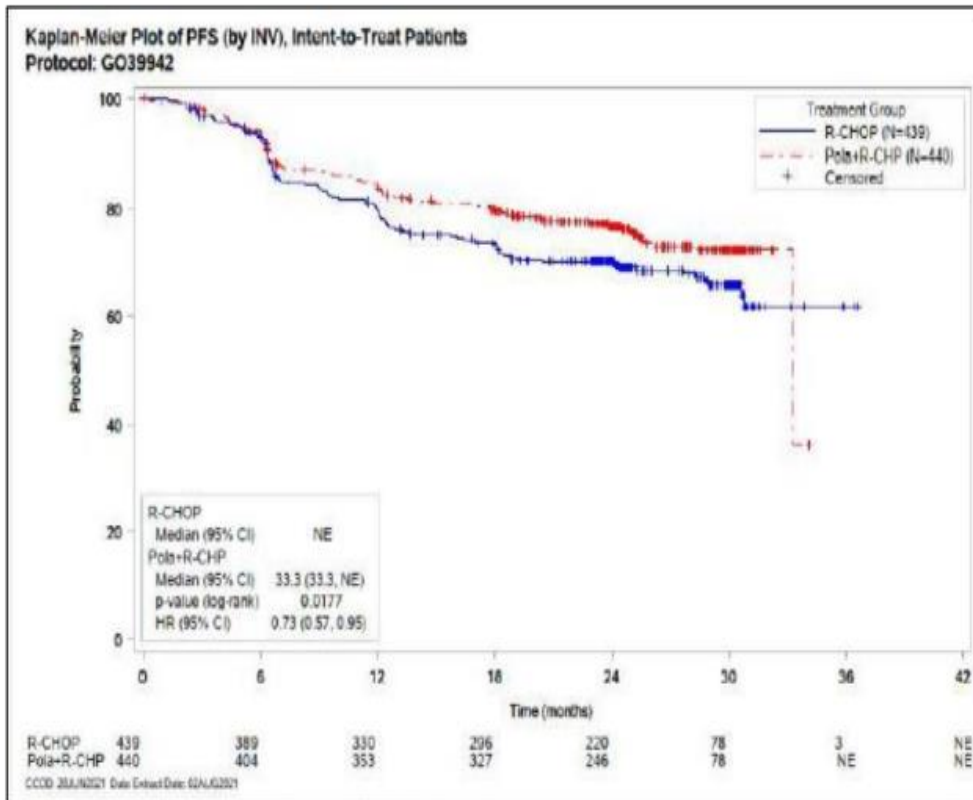
Qualidade de vida – os dados foram recolhidos através de ferramentas de relato dos doentes. Os scores de funcionamento físico eram elevados na baseline em ambos os braços do estudo, tendo-se observado um aumento gradual dos mesmos ao longo do tempo. À data da análise primária, a proporção de doentes que apresentou uma melhoria clinicamente relevante nesta componente foi superior no braço de Pola+R-CHP (42,4%) comparativamente ao braço de R-CHOP (39,6%).

1.3 – Sobrevivência livre de progressão – O objectivo primário do estudo foi sobrevivência livre de progressão definida pelo investigador, calculada análise de tempo até evento (progressão de doença definida pelo investigador, recaída de doença ou morte por qualquer causa). À data de análise (tendo decorrido tempo mediano de seguimento de 28.2 meses), o risco de progressão, recaída ou morte era significativamente mais baixo no grupo pola-R-CHP do que no grupo R-CHOP (HR estratificado=0,73; IC 95%: 0,57 a 0,95; p bilateral=0,0177; α bilateral=0,05) – ver quadro. A mediana da PFS não foi atingida em nenhum dos braços do estudo. Os resultados de análise exploratória de PFS mostra variabilidade entre subgrupos populacionais. Entre os que não parecem beneficiar do regime pola-R-CHP estão os doentes jovens (menos de 60 anos), doentes com subtipo germinal center LDGCB, doentes com doença volumosa e os que apresentavam baixo score IPI.

Quadro IV - Análise primária - PFS (população ITT) de acordo com a avaliação do investigador no

	R-CHOP	pola+R-CHP
Primary Efficacy Endpoint		
INV-Assessed Progression-Free Survival		
ITT population, N	439	440
Patients with event, n (%)	134 (30.5%)	107 (24.3%)
Stratified HR (95% CI)	0.73 (0.57, 0.95)	
p-value (log-rank)	0.0177	
Unstratified HR (95% CI)	0.76 (0.59, 0.98)	
p-value (log-rank)	0.0326	
12 months duration		
Patients remaining at risk, N	330	353
Event Free Rate, % (95% CI)	79.77 (75.92, 83.61)	83.91 (80.43, 87.39)
Difference in Event Free Rate (95% CI)	4.14 (-1.05, 9.32)	
24 months duration		
Patients remaining at risk, N	220	246
Event Free Rate, % (95% CI)	70.20 (65.80, 74.61)	76.71 (72.65, 80.76)
Difference in Event Free Rate (95% CI)	6.50 (0.52, 12.49)	

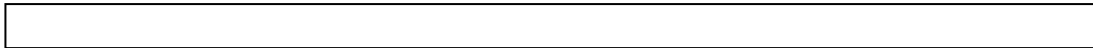
Fonte: POLARIX Primary Clinical Study Report (2021).



Fonte: POLARIX Primary Clinical Study Report (2021).

Figura 5 - Análise primária – curvas Kaplan Meier de PFS de acordo com a avaliação do investigador no

1.4 Taxa de respostas completas – A percentagem de doentes que obteve resposta completa no fim de tratamento (de acordo com avaliação de comité central de revisão), não diferiu de forma significativa entre os dois grupos (78% no grupo pola-R-CHP e 74% no grupo R-CHOP, $p=0.16$). Adicionalmente, no final do tratamento, a proporção de doentes com ORR de acordo com a avaliação do investigador, isto é, resposta completa ou resposta parcial, foi elevada em ambos os braços do estudo (84,5% [IC 95%: 80,82 a 87,79] no braço de Pola+R-CHP vs. 80,9% [IC 95%: 76,87 a 84,44%] no braço de R-CHOP), ainda que uma maior proporção de doentes tratados com Pola+R-CHP tenha alcançado respostas em termos de ORR comparativamente aos doentes tratados com R-CHOP (diferença absoluta entre os tratamentos=3,68% [IC 95%: -1,49 a 8,84%]) – ver quadro 3.



	R-CHOP (N=439)	Pola+R-CHP (N=440)
Responders 95% CI	355 (80.9%) (76.87, 84.44)	372 (84.5%) (80.82, 87.79)
Stratified Analysis		
Difference in response rate (95% CI)	3.68 (-1.49, 8.84)	
p-value (Cochran-Mantel-Haenszel)	0.1345	
Complete Response (CR) 95% CI	317 (72.2%) (67.76, 76.35)	330 (75.0%) (70.68, 78.98)
Partial Response (PR) 95% CI	38 (8.7%) (6.20, 11.69)	42 (9.5%) (6.97, 12.68)
Stable Disease (SD) 95% CI	4 (0.9%) (0.25, 2.32)	2 (0.5%) (0.06, 1.63)
Progressive Disease (PD) 95% CI	44 (10.0%) (7.38, 13.22)	34 (7.7%) (5.41, 10.63)
Non Evaluable (NE) 95% CI	3 (0.7%) (0.14, 1.98)	2 (0.5%) (0.06, 1.63)
Not Done (ND)/ Missing 95% CI	33 (7.5%) (5.23, 10.40)	30 (6.8%) (4.65, 9.59)

Fonte: POLARIX Primary Clinical Study Report (2021).

Resultados de segurança comparada:

O estudo POLARIX recolheu evidência sobre:

1. Incidência, natureza e severidade de eventos adversos
2. Incidência e severidade de neuropatia periférica
3. Incidência e natureza da descontinuação dos medicamentos em estudo, redução de dose e atraso de dose devido a EA
4. Intensidades de dose dos medicamentos em estudo

<i>Medidas de Segurança definidas no PICO</i>		
Mortalidade por toxicidade	9	crítico
Descontinuação de tratamento por efeitos adversos	8	crítica
Descontinuação do tratamento por toxicidade	7	critica

Eventos Adversos	5	importante
Efeitos adversos graus 3 e 4	6	importante

A análise de segurança teve como base todos os indivíduos que receberam pelo menos uma dose de qualquer um dos tratamentos em estudo. Esta análise foi descritiva e teve como foco os resultados à data da análise primária. Foi realizado follow-up após 12 meses, mantendo-se os resultados da análise primária que se descreverá abaixo.

Eventos adversos (total, grau 3 e 4, descontinuação e mortalidade):

À data da análise primária, a proporção de doentes com pelo menos um EA foi semelhante entre os braços de tratamento (97,9% [426 doentes] no braço de Pola+R-CHP vs. 98,4% [431 doentes] no braço de R-CHOP).

Quadro VI - Descrição global dos eventos adversos registados na análise primária

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)
Total number of patients with at least one AE	431 (98.4%)	426 (97.9%)
Total number of AEs	5189	5470
Total number of patients with at least one		
Grade 5 AE	10 (2.3%)	13 (3.0%)
Grade 3-5 AE	262 (59.8%)	264 (60.7%)
Serious AE	134 (30.6%)	148 (34.0%)
Serious Related AE to any study drug	86 (19.6%)	112 (25.7%)
AE leading to study discontinuation	10 (2.3%)	13 (3.0%)
AE leading to any study treatment dose discontinuation	29 (6.6%)	27 (6.2%)
AE leading to any study treatment dose reduction	57 (13.0%)	40 (9.2%)
AE leading to any study treatment dose interruption	111 (25.3%)	103 (23.7%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo discontinuation	22 (5.0%)	19 (4.4%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose reduction	45 (10.3%)	24 (5.5%)
AE leading to polatuzumab vedotin/placebo dose interruption	62 (14.2%)	61 (14.0%)
AE leading to vincristine/placebo discontinuation	22 (5.0%)	19 (4.4%)
AE leading to vincristine/placebo dose reduction	45 (10.3%)	24 (5.5%)
AE leading to vincristine/placebo dose interruption	60 (13.7%)	60 (13.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 24.0. Percentages are based on N in the column headings. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately. Includes treatment-emergent AEs during AE reporting period only, which is defined as new or worsening AE from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier.
CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

Quadro VII - Discriminação dos eventos adversos por gravidade segundo NCI CTCAE

	Total	NCI CTCAE Grade				
		1	2	3	4	5
pola+R-CHP (n = 435) Patients with at least 1 AE	426 (97.9%)	24 (5.5%)	138 (31.7%)	125 (28.7%)	126 (29.0%)	13 (3.0%)
R-CHOP (n = 438) Patients with at least 1 AE	431 (98.4%)	41 (9.4%)	128 (29.2%)	113 (25.8%)	139 (31.7%)	10 (2.3%)

AE=adverse event; NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Note: Multiple occurrences of the same AE in the same individual are counted once at the highest grade for the patient.

Source: t_ae_soc_pt_grd_SE_28JUN2021_39942

Quadro VIII – Resumo descritivo sobre mortalidade registrada

	R-CHOP (N=438)	Pola+R-CHP (N=435)	Total (N=873)
Total number of deaths	59 (13.5%)	52 (12.0%)	111 (12.7%)
Primary Cause of Death			
Disease progression	31 (7.1%)	28 (6.4%)	59 (6.8%)
Adverse event	11 (2.5%)	13 (3.0%)	24 (2.7%)
Other	17 (3.9%)	11 (2.5%)	28 (3.2%)
DLBCL was a contributing factor	2 (0.5%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)
DLBCL not known to be a contributing factor	15 (3.4%)	8 (1.8%)	23 (2.6%)
Deaths during AE reporting period	12 (2.7%)	13 (3.0%)	25 (2.9%)
Primary Cause of Death			
Disease progression	2 (0.5%)	0	2 (0.2%)
Adverse event	10 (2.3%)	13 (3.0%)	23 (2.6%)
Deaths during follow-up	46 (10.5%)	39 (9.0%)	85 (9.7%)
Primary Cause of Death			
Disease progression	29 (6.6%)	28 (6.4%)	57 (6.5%)
Adverse event	1 (0.2%)	0	1 (0.1%)
Other	16 (3.7%)	11 (2.5%)	27 (3.1%)
DLBCL was a contributing factor	2 (0.5%)	3 (0.7%)	5 (0.6%)
DLBCL not known to be a contributing factor	14 (3.2%)	8 (1.8%)	22 (2.5%)

AE reporting period is defined as time from the first dose of any study drug through 90 days after the last dose of any study drug or prior to NALT, whichever is earlier. Follow up period defined as time outside of the AE reporting period.

Contributing factor includes treatment related death, or if the investigator considers DLBCL to be a contributing factor to the death.

CCOD: 28JUN2021 Data Extract Date: 02AUG2021

Em resumo, os dados de segurança recolhidos são os seguintes (Pola+R-CHP vs R-CHOP):

1. Mortalidade tendo como causa primária um evento adverso, comparável entre braços de tratamento (3% vs 2,3%) e mortalidade total igualmente comparável (12% vs 13,5%). As principais causas identificadas foram infecções e complicações associadas
2. Incidência de descontinuação de tratamento por Eventos Adversos semelhante em ambos os braços de tratamento (6.2% vs 6.6%)

Polivy (polatuzumab vedotina)

3. Menor incidência de eventos adversos com impacto na redução de dose no braço de tratamento Pola+R-CHP (9.2% vs 13%)
4. Incidência de Eventos Adversos grau 3-4 sobreponível (57.7% vs 57.5%)

O perfil de segurança e tolerabilidade parece indicar semelhança entre ambos os braços de tratamento, sendo comparável com R-CHOP.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de Polatuzumab vedotina foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, Polatuzumab vedotina demonstrou benefício adicional em relação ao comparador em termos de sobrevivência livre de progressão avaliada pelo investigador (endpoint primário do estudo), com HR 0,73, IC 95% 0,57 a 0,95, $p=0,0177$. Também se observou benefício em termos de qualidade de vida, embora a avaliação desta medida tenha sido apenas exploratória (melhoria clinicamente relevante da qualidade de vida em 42,4% dos doentes no braço de Pola+R-CHP comparativamente a 39,6% no braço de R-CHOP).

Relativamente às restantes medidas de eficácia (sobrevivência global e taxa de resposta), não foi demonstrado benefício adicional de Polatuzumab vedotina em relação ao braço controlo. De salientar que os resultados de sobrevivência global (HR 0,94; IC 95% 0,65 a 1,34) são ainda imaturos.

Relativamente à taxa de resposta, foi de 78% no grupo pola-R-CHP e 74% no grupo R-CHOP, $p=0.16$.

Em termos de segurança, não se observaram diferenças significativas entre os braços de tratamento.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito. O TAIM submeteu apenas um estudo relevante, o estudo POLARIX.

Neste estudo, foram apenas incluídos doentes com pontuação IPI entre 2-5, uma população mais restrita do que a abrangida pela indicação.

Relativamente às medidas de eficácia críticas (sobrevivência global e qualidade de vida), não foi demonstrado benefício adicional de Polatuzumab vedotina. Em particular, os dados de sobrevivência global ainda são muito imaturos, tendo-se verificado muito poucos eventos em cada braço.

Em relação à sobrevivência livre de progressão, também ainda não tinha sido atingida a mediana de sobrevivência em nenhum dos braços do estudo.

Polivy (polatuzumab vedotina)

A certeza da evidência foi classificada como baixa para a sobrevivência global (medida crítica) e moderada para as outras medidas de eficácia e segurança. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Polatuzumab vedotina (Polivy) em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina e prednisona (R-CHP) na indicação “para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Polatuzumab vedotina numa única população (doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio), em que a intervenção era Polatuzumab vedotina em associação com R-CHP, e o comparador era R-CHOP.

A Comissão considerou que o único estudo submetido relevante para a presente avaliação era o estudo POLARIX, uma vez que permitia comparar a intervenção de interesse com o comparador definido.

O estudo POLARIX é um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança de Polatuzumab vedotina + R-CHP (pola + R-CHP) vs. R-CHOP em doentes com LDGCB CD20+, sem tratamento prévio, com pontuação IPI entre 2-5. O objectivo primário foi a avaliação da sobrevivência livre de progressão avaliada pelos investigadores.

O estudo mostrou que Polatuzumab vedotina + R-CHP apresenta benefício adicional em relação ao braço controlo (R-CHOP), em termos de sobrevivência livre de progressão. Com um tempo mediano de 28,2 meses, o risco de progressão, recaída ou morte era significativamente mais baixo no grupo Polatuzumab vedotina + R-CHP do que no grupo R-CHOP (HR estratificado=0,73; IC 95%: 0,57 a 0,95; p bilateral=0,0177; α bilateral=0,05). A mediana da PFS não foi atingida em nenhum dos braços do estudo. Também se observou benefício em termos de qualidade de vida, embora a avaliação desta medida tenha sido apenas exploratória. Em relação à sobrevivência global e à taxa de resposta, e às medidas de segurança, não se observou benefício adicional de Polatuzumab vedotina + R-CHP, em relação a R-CHOP.

Polivy (polatuzumab vedotina)

A Comissão concluiu que, na população de doentes adultos com LDGCB sem tratamento prévio, Polatuzumab vedotina (Polivy) em associação com R-CHP demonstrou benefício relativamente ao tratamento com R-CHOP.

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão concluiu que na população de doentes adultos com LDGCB sem tratamento prévio, existe sugestão de benefício adicional não quantificável de Polatuzumab vedotina (Polivy) em associação com R-CHP em relação ao braço controlo (R-CHOP).

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- No estudo POLARIX, um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança de Polatuzumab vedotina + R-CHP (pola + R-CHP) vs. R-CHOP em doentes com LDGCB CD20+, sem tratamento prévio, com pontuação IPI entre 2-5. O objectivo primário foi a avaliação da sobrevivência livre de progressão avaliada pelos investigadores.

- O estudo mostrou que Polatuzumab vedotina + R-CHP apresenta benefício adicional em relação ao braço controlo (R-CHOP), em termos de sobrevivência livre de progressão. Com um tempo mediano de 28,2 meses, o risco de progressão, recaída ou morte era significativamente mais baixo no grupo Polatuzumab vedotina + R-CHP do que no grupo R-CHOP (HR estratificado=0,73; IC 95%: 0,57 a 0,95; p bilateral=0,0177; α bilateral=0,05). A mediana da PFS não foi atingida em nenhum dos braços do estudo. Também se observou benefício em termos de qualidade de vida, embora a avaliação desta medida tenha sido apenas exploratória. Em relação à sobrevivência global e à taxa de resposta, e às medidas de segurança, não se observou benefício adicional de Polatuzumab vedotina + R-CHP, em relação a R-CHOP.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Polivy (polatuzumab vedotina, Pola) em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP), no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio.

Polivy (polatuzumab vedotina)

O comparador considerado no estudo é a terapêutica combinada de rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP), estando de acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica da CE-CATS (2023).

A população de doentes considerada no modelo económico está alinhada com a população do estudo POLARIX (ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e segurança de Pola + R-CHP vs. R-CHOP em doentes com LDGCB CD20+, sem tratamento prévio, com pontuação IPI entre 2-5).

A perspetiva dos custos adotada no caso de referência é a do SNS. Em análise de sensibilidade o TAIM avaliou o impacto de considerar outras perspetivas. O horizonte temporal considerado pelo modelo económico em caso base corresponde ao tempo de vida restante dos doentes (37 anos). A taxa de atualização aplicada é de 4% para os custos e consequências. Em análise de sensibilidade univariada, são apresentados os resultados para outras taxas de atualização.

Foi desenvolvido um modelo de decisão que considera uma abordagem de análise de sobrevivência particionada com três estadios de saúde mutuamente exclusivos: “Sobrevivência Livre de Eventos” (PFS), “Sobrevivência Pós-progressão” (PPS) e estadio absorvente “Morte”. A duração do ciclo considerada no modelo é de 1 semana, tendo sido implementada uma correção de meio ciclo. À entrada no modelo a idade média da coorte é de 63 anos (idade mediana do POLARIX) e cerca de 54% são do sexo masculino, conforme características da população do estudo POLARIX.

Os pacientes entram no modelo económico no estadio PFS e iniciam o tratamento (1L), de acordo com o braço terapêutico. A cada ciclo, permanecem em PFS, transitam para o estadio PPS após progressão da doença, ou para “Morte”. Após transitarem para o estadio PPS, permanecem, no estádio ou transitam para “Morte”.

As transições entre os estádios são determinadas pelas curvas de sobrevivência de PFS e OS, estimadas a partir dos dados do ensaio clínico POLARIX, complementados pelos dados do ensaio clínico GOYA (ensaio clínico de fase III, multicêntrico, aleatorizado e sem ocultação, que comparou a eficácia e a segurança de obinutuzumab + CHOP vs. R-CHOP em doentes com LDGDB sem tratamento prévio). A proporção de doentes em PPS resulta da diferença entre a população de doentes vivos e a proporção de doentes em PFS. Após progressão da doença, os doentes recebem uma terapêutica subsequente

Polivy (polatuzumab vedotina)

(2L, 3L ou melhor terapêutica de suporte). Os doentes podem ainda realizar Transplante de Células Estaminais (Transplante autólogo de células estaminais (TACE) ou Transplante alogénico de células estaminais (TAloCE).

A modelização da PFS, ao longo do horizonte temporal, é realizada considerando os dados KM do estudo POLARIX, até ao mês 42 e curvas paramétricas a partir desse ponto. O TAIM avaliou as funções paramétricas comumente usadas (Exponencial, Weibull, Lognormal, Gompertz, Log-logística, Gama e Gama generalizada) mas dentro do contexto de um modelo de Mistura com Fração de Cura. Foram utilizados modelos paramétricos independentes para cada braço de tratamento. Os valores dos critérios de informação de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) das curvas de PFS extrapoladas, informaram a decisão da função paramétrica a considerar.

Dados de qualidade de vida relacionada com a saúde após progressão não foram recolhidos de forma robusta no estudo POLARIX. O TAIM optou por considerar no caso de referência, os valores eliciados no estudo GOYA, para os estadios PFS e PPS. A qualidade de vida relacionada com a saúde do ensaio GOYA foi elicitada através da aplicação do questionário EQ-5D-5L, tendo sido posteriormente convertidos em utilidades, valorados posteriormente pelas tarifas portuguesas.

O modelo considerou as seguintes categorias de custos: custos das terapêuticas, custos de seguimento dos doentes em tratamento, custos com eventos adversos e custos de fim de vida.

Foi organizado, um painel de peritos portugueses, para informar o modelo, em consonância com a prática portuguesa.

Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada para identificar os parâmetros cuja incerteza tem maior impacto nos resultados de custo-efetividade.

A análise probabilística foi realizada através do método de Monte Carlo, tendo por base a parametrização da incerteza associada aos parâmetros incluídos no modelo com base em distribuições probabilísticas

Foi considerado que o estudo é válido para a tomada de decisão e que o regime Pola+R-CHP na indicação em questão não é custo-efetivo no contexto português, sendo o Rácio de custo efetividade incremental (RCEI) elevado e marcado por incerteza relacionada com: as estimativas de utilidade, as opções de

Polivy (polatuzumab vedotina)

modelização de sobrevivência no longo prazo dada a imaturidade dos dados de PFS e OS do ensaio clínico de referência POLARIX, e pressupostos de cura não consubstanciados por suficiente evidência. Assim, foi recomendado que este medicamento apenas seja financiado mediante uma redução do seu preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Concluiu-se que na população de **doentes adultos com LDGCB sem tratamento prévio**, existe sugestão de benefício adicional não quantificável de Polatuzumab vedotina (Polivy) em associação com R-CHP em relação ao braço controlo (R-CHOP).

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Polatuzumab vedotina). INFARMED IP. 2023
2. Pedro Carvalho, João Costa. Avaliação técnico-científica sobre o valor terapêutico acrescentado de Polivy® em associação com rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (R-CHP) no tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) sem tratamento prévio. Roche Farmacêutica e Química, Lda. Dezembro 2022
3. Primary CSR - Study GO39942 (POLARIX) – A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing the Efficacy and Safety of Polatuzumab Vedotin in Combination with Rituximab and CHP (R-CHP) versus Rituximab and CHOP (R-CHOP) in Previously Untreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma - Report No. 1106275 - October, 2021.