

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ZYNLONTA (LONCASTUXIMAB TESIRINA)

Zynlonta em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

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

20/01/2025

Zynlonta (loncastuximab tesirina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 31/12/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Loncastuximab tesirina

Nome do medicamento: Zynlonta

Apresentação(ões): Frasco para injetáveis – 1 unidade, Pó para concentrado para solução para perfusão, 10 mg, 5858238

Titular da AIM: Swedish Orphan Biovitrum, AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: Zynlonta em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, em doentes inelegíveis para CAR-T cells.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Zynlonta (loncastuximab tesirina) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: Zynlonta em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.

Considerou-se que relativamente a:

- Subpopulação 1 - adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis para tratamento com CAR-T *cells*: Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do loncastuzimab tesirina face ao comparador CAR-T cells.
- Subpopulação 2 - adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T *cells*: loncastuximab tesirina face ao comparador rituximab/polatuzumab/bendamustina (R-Pola-Benda) não demonstrou valor terapêutico

Zynlonta (loncastuximab tesirina)

acrescentado; loncastuximab tesirina face a outras terapêuticas paliativas (quimioterapia) apresenta sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESTRIÇÕES AO FINANCIAMENTO: Zynlonta em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, em doentes inelegíveis para CAR-T cells.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Zynlonta (loncastuximab tesirina) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O Linfoma Não Hodgkin B Difuso de Grandes Células (LDGCB) é uma proliferação neoplásica de linfócitos B maduros monoclonais, de comportamento clínico agressivo. O seu curso é inevitavelmente fatal sem tratamento adequado. A sua incidência aumenta com a idade, sendo a idade média de diagnóstico entre os 65 e os 70 anos.

Esta entidade nosológica é o tipo de linfoma mais prevalente no mundo, representando cerca de 40% de todos os casos. Os últimos dados populacionais publicados em Portugal referem-se ao Registo Oncológico Nacional de 2019. Nesse ano, foram diagnosticados 2.058 novos casos de Linfoma Não Hodgkin. A percentagem prevista do subtipo Difuso de Grandes Células B estima-se corresponder a 35% na população portuguesa, o que corresponde a 720 casos/ano. A incidência crescente dos linfomas é uma tendência transversal no mundo ocidental, pelo que, dados de base populacional mais atualizados poderão apresentar números mais elevados.

Desde há sensivelmente 2 décadas, a terapêutica padrão de primeira linha é constituída por imunoquimioterapia com esquema de quimioterapia baseado em antraciclina (CHOP) e o anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximab, que oferece taxas de resposta de 60-70%. No entanto, cerca de um terço dos doentes recai após ter obtido remissão completa na primeira linha e cerca de 10% dos doentes são primariamente refratários.

A recaída ou refratariedade ditam um agravamento muito significativo do prognóstico, especialmente se a recaída for precoce (menos de 1 ano após diagnóstico) ou se localizada no sistema nervoso central.

Os fatores de prognóstico independentes associados a maior risco de recaída, agrupados nas ferramentas de estratificação, Índice Prognóstico Internacional (IPI) e Índice Prognóstico Internacional revisto (IPI-R), são idade (<60 anos vs. >60 anos), estadiamento clínico de Ann Arbor (localizado vs. avançado), número de locais extra-nodais envolvidos (≤ 1 vs. > 1), status funcional (0/1 vs. > 2) e valor sérico de LDH.

A quimioterapia de salvage (com esquema baseado em platina), seguida de consolidação com transplante autólogo de medula óssea, constituem o standard para a segunda linha de linfoma B difuso de grandes células recaído/refratário.

As taxas de resposta aos esquemas de quimioterapia de salvage variam entre 45 e 63% conforme o esquema selecionado. Para os doentes que obtêm resposta parcial ou resposta completa, segue-se transplante autólogo de medula óssea, com sobrevivência livre de progressão, aos 3 anos, de 53%. No entanto, cerca de metade dos doentes não atingirá a fase de transplante por ausência de resposta adequada e cerca de metade dos doentes recairá após transplante.

Para os doentes não elegíveis para transplante autólogo de medula óssea (por idade ou comorbilidades), o tratamento de segunda linha é constituído por imunoquimioterapia com intuito paliativo, com baixa taxa de resposta e sobrevivência livre de progressão de apenas 6,7 meses.

De acordo com os dados epidemiológicos citados na introdução (Registo Oncológico Nacional 2019), o número de novos casos anuais é de cerca de 720. A incidência crescente dos linfomas é uma tendência transversal no mundo ocidental (com taxas de aumento citadas por diferentes registos populacionais entre 1 e 2%, pelo que se estima que o número de doentes possa ascender a 790/ano em 2025. Dos doentes tratados com intenção curativa (imunoquimioterapia com antraciclinas), cerca de um terço serão primariamente refratários e de entre os que obtêm resposta completa no final da primeira linha, cerca de 40% estarão em recaída ao fim de 5 anos. Na primeira recaída, apenas cerca de um terço dos

doentes serão elegíveis e chegarão a completar quimioterapia de salvage, de alta dose, e consolidação com transplante autólogo de medula óssea. Destes doentes, apenas 50% se manterão em resposta completa duradoura. Admite-se que o número de doentes elegíveis para esta terapêutica se aproxime dos 100 doentes por ano, pese embora esta estimativa seja marcada pela ausência de dados epidemiológicos publicados e seja apenas fruto de reflexão com base na atividade clínica.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O loncastuximab tesirina é um conjugado anticorpo-fármaco, constituído por um anticorpo monoclonal humanizado do tipo IgG1 kappa, que se liga (de forma específica) à proteína CD19, e por um agente alquilante de dímero de pirrolobenzodiazepina (SG3199). O conjugado é formado através de um ligante valina-alanina clivável por protease. O anticorpo (loncastuximab) é produzido com recurso a tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês. O conjunto ligante-SG3199 é denominado tesirina (SG3249).

O antigénio CD19 humano é uma glicoproteína transmembranar que, em tecido humano saudável, é expressa em linfócitos B nos seus vários estadios de desenvolvimento, sendo essa expressão perdida nas células plasmáticas totalmente diferenciadas. Todavia, a expressão de CD19 é mantida em células B malignas, nomeadamente no LDGCB.

Quando ligado a um anticorpo, o CD19 é internalizado. Assim, após ligação do loncastuximab ao antigénio, o conjugado é internalizado, sendo o SG3199 libertado por clivagem proteolítica, que se liga ao DNA, levando à morte do linfócito B maligno.^{1,2}

Terapêutica farmacológica standard

Em Portugal, o tratamento do LDGCB e do HGBL refratário/recidivante, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, é realizado de acordo com as recomendações da European Society of Medical Oncology (ESMO) e da American Society of Hematology (ASH).

De uma forma geral, a escolha do tratamento deverá ter em conta a capacidade funcional do doente (nomeadamente para quimioterapia de alta dose/transplante de medula óssea), a idade, as comorbilidades e a preferência do doente.

De acordo com as guidelines, o tratamento dos doentes elegíveis para transplante deve ser quimioterapia de alta dose, seguida de consolidação com transplante autólogo ou alogénico de células estaminais, ou participação em ensaios clínicos com novos agentes. Em doentes não elegíveis para transplante, as recomendações incluem (poli)quimioterapia ou a participação em ensaios clínicos com novos agentes, sendo que em doentes não-fit deve também ser considerada como opção os melhores cuidados de suporte.

Vários desenvolvimentos científicos recentes vieram enriquecer o armamentário disponível para tratamento de terceira linha em doentes com LDGCB/HGBL, estando atualmente aprovadas em Portugal as seguintes estratégias para doentes não elegíveis para transplante de medula óssea: imunoterapia com recurso a células T com recetores quiméricos de antigénio (CAR-T cells aprovadas em Portugal - tisagenlecleucel e axicabtagene ciloleucel) e associação de imunoquimioterapia com conjugado anticorpo-fármaco (rituximab+bendamustina+ polatuzumab).

- Imunoterapia com recurso a Células T com Recetores Quiméricos de Antígenos (Chimeric Antigen Receptor T cells - CAR-T cells), com potencial curativo para os doentes em recaída após transplante e para os que não são elegíveis para transplante autólogo de medula óssea (ATMO).

As taxas de resposta completa dos estudos que ditaram a aprovação desta terapêutica situam-se entre 40-60% e sobrevivência global entre 12-19 meses. Os principais efeitos adversos são síndrome de libertação de citocinas e toxicidade neurológica, geralmente tratados em contexto de enfermaria, mas que podem exigir transferência para uma unidade de cuidados intensivos para suporte de órgão.

No entanto, muitos doentes não são elegíveis para receber tratamento com CAR-T cells pela forma de apresentação da doença na recaída (massas volumosas, envolvimento do sistema nervoso central e tratamento recente com fármacos que provocam depleção linfocitária, são alguns dos critérios de exclusão atualmente em vigor em Portugal), comorbilidades (disfunção neurológica prévia) ou limitações logísticas (dificuldade de acesso a centro credenciado ou cinética muito agressiva que não se compadeça com tempo de espera).

- Associação imunoquimioterapia + conjugado anticorpo-fármaco (polatuzumab vedotina+bendamustina+rituximab) – esta combinação foi testada num ensaio de fase 2 num grupo de doentes ineligíveis para transplante autólogo (por idade, comorbilidades ou por recaída após ATMO), obtendo

taxas de resposta de 40%, com resposta completa de 39%, sobrevivência global de 12,4 meses e sobrevivência livre de progressão de 6,6 meses. As principais toxicidades incluem citopenias, infecções e sobretudo neuropatia periférica. Este perfil de toxicidades torna inviável a utilização desta estratégia em alguns grupos de doentes, nomeadamente doentes com citopenias persistentes e/ou com neuropatias periféricas

- Melhores cuidados de suporte / imunoquimioterapia / radioterapia / corticoterapia – um estudo nórdico de base populacional mostrou sobrevivência global média de 6 meses, sobrevivência global e sobrevivência livre de doença aos 2 anos de 22% e 12% respetivamente.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com LDGCB/HGBL, recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis pra tratamento com CAR-T <i>cells</i> .	Loncastuximab tesirina	CAR-T <i>cells</i>
Doentes adultos com LDGCB/HGBL, recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T <i>cells</i> ou em recaída após CAR-T <i>cells</i> .	Loncastuximab tesirina	Rituximab + bendamustina + polatuzumab vedotina Outras terapêuticas paliativas (quimioterapia, radioterapia, corticoterapia, terapêuticas de suporte).

Tabela 2: Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Posologia: A dose recomendada de loncastuximab tesirina é de 0,15 mg/kg, a cada 21 dias durante 2 ciclos, seguida de 0,075 mg/kg, a cada 21 dias, durante os ciclos subsequentes até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A administração é realizada por perfusão intravenosa, durante 30 minutos, em regime de ambulatório..
	Medicamento comparador	<p>Terapia celular com Células T com Recetores Quiméricos de Antígenos (CAR-T's):</p> <ul style="list-style-type: none"> - referência para centro especializado, discussão em reunião multidisciplinar e aceitação do doente. - colheita de células T (aférese) e envio para manufatura de células. - tratamento de <i>bridging</i> (de acordo com decisão médica – protocolos de imunoterapia, radioterapia ou corticoterapia), seguido de re-estadiamento antes da perfusão (preferencialmente por PET-CT). - linfodepleção (de acordo com protocolo da instituição), em regime de ambulatório - admissão hospitalar (em unidade dedicada e certificada para o efeito) para perfusão do produto celular e vigilância de toxicidades, com duração de pelo menos 7-10 dias (na ausência de complicações). Após a alta, o doente deverá permanecer acompanhado ininterruptamente por cuidador designado, em local que permita recurso aos serviços de urgência do centro em menos de 20 minutos. - seguimento em regime de ambulatório, com avaliação clínica e analítica regular - avaliação resposta imagiológica por PET-CT em dia+30, +60 e +100 (reportada de acordo com critérios LYRIC) <p>Rituximab-Bendamustina-Polatuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 6 ciclos de 21/21 dias, em regime de ambulatório. - No ciclo 1: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustina 90mg/m² IV, em 500ml de cloreto de sódio 0,9% em 30 min, em dias +2 e +3 ▪ Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) IV em 100mL de soro glicosado, em dia+2 ▪ Rituximab 375mg/m² IV em 500mL de cloreto de sódio 0,9% em dia+1 - No ciclo 2 e subsequentes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bendamustina 90mg/m² IV em 500ml de cloreto de sódio 0,9% em 30 min, em dias +1 e +2 ▪ Polatuzumab 1,8 mg/Kg (cap dose a 240mg) IV em 100mL de soro glicosado, em dia+1 ▪ Rituximab 375mg/m² IV em 500mL de cloreto de sódio 0,9% em dia+1 - Outras terapêuticas com intuito paliativo - A insituir de acordo com situação clínica do doente, sintomas a paliar, decisão/experiência do clínico e protocolo da instituição - Exemplos de protocolos de imunoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab + bendamustina: 6 ciclos de 21/21 dias, em regime de ambulatório. <ul style="list-style-type: none"> ▪ - Bendamustina 90mg/m² IV em 500ml de cloreto de sódio 0,9% em 30 min, em dias +1 e +2 ▪ Rituximab 375mg/m² IV em 500mL de cloreto de sódio 0,9% em dia+1 - Rituximab + gemcitabina + oxaliplatina: 8 ciclos de 14/14 ou 21/21 dias (conforme tolerância hematológica), em regime ambulatório. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rituximab 375mg/m² IV em 500mL de cloreto de sódio 0,9% em dia+1 ▪ Gemcitabina 1000mg/m² IV em 250ml de cloreto de sódio 0,9% em 30 min, em dia +1 ▪ Oxaliplatina 100mg/m² IV em 120 mL de glicose 5% (isotónica) em dia+1
	Medicamento em avaliação	Pré-medicação: Dexametasona 4 mg por via oral ou intravenosa, de 12/12 horas, durante 3 dias, a iniciar na véspera da administração de loncastuximab tesirina.

Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento comparador	<p>Terapia celular com Células T com Recetores Quiméricos de Antígenos (CAR-T's): Protocolo da instituição para controlo de síndrome de libertação de citocinas (conforme grau) – geralmente inclui administração de dexametasona 10mg IV e tocilizumab (anticorpo monoclonal anti-Interleucina 6), na dose 8mg/Kg.</p> <p>Rituximab-Bendamustina-Polatuzumab - de acordo com protocolo da instituição, habitualmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anti-emético com ondansetron IV - paracetamol 1000mg IV/<i>per os</i>, 30 minutos antes da perfusão - anti-histamínico <i>ev/per os</i>, 30 minutos antes da perfusão <p>Outras terapêuticas paliativas - No caso de instituição de esquema de imunoterapia (exemplos acima mencionados), de acordo com protocolo da instituição, habitualmente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - anti-emético com ondansetron IV - paracetamol 1000mg IV/<i>per os</i>, 30 minutos antes da perfusão - anti-histamínico IV/<i>per os</i>, 30 minutos antes da perfusão
---	------------------------	---

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

Tabela 3: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Sobrevivência global	9	Crítica
Qualidade de vida por escala validada	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	5	Importante
Taxa de resposta completa	4	Importante
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Crítica
Descontinuação por eventos adversos	8	Crítico
Taxa de eventos adversos graves	7	Crítico
Taxa de eventos adversos	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu o estudo LOTIS-2³: estudo de fase 2, multicêntrico, aberto, de braço único, que avaliou a eficácia e segurança de loncastuximab tesirina em doentes adultos com diagnóstico de Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, recidivante ou refratário após dois ou mais tratamentos sistêmicos. Este estudo isoladamente foi considerado não relevante para esta avaliação.

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, o TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura e uma comparação indireta via Matching adjusted indirect comparison (MAIC)⁴ com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas do loncastuximab tesirina face a CAR-T cells (subpopulação 1) e rituximab+bendamustina+polatuzumab/outras terapêuticas paliativas (subpopulação 2).

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ e matching-adjusted indirect comparison (MAIC)⁴

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, foram considerados os resultados da comparação indireta, nomeadamente de uma revisão sistemática da literatura (RSL) e do método matching-adjusted indirect comparison (MAIC)⁴, que tiveram como objetivo avaliar a eficácia e segurança comparativas do loncastuximab tesirina face a CAR-T cells (subpopulação 1), e rituximab/polatuzumab/bendamustina e outras terapêuticas paliativas (subpopulação 2).

Revisão sistemática da literatura⁴

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura (RSL), não sendo claro se foram seguidas as guidelines internacionais, nomeadamente da Cochrane e PRISMA, tendo sido utilizada a checklist Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS).

A pesquisa foi realizada em outubro de 2022 em diversas bases de dados (Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials e Cochrane Database of Systematic Reviews), registos de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov e WHO international clinical trials registry platform) bem como em fontes de literatura cinzenta (conferências da American Society of Clinical Oncology, ASCO, American Society of Haematology, ASH, European Haematology Association, EHA, European Association of Medical

Oncology, ESMO, Society of Hematology Oncology, SOHO, American Association for Cancer Research, AACR, Hematologic Malignancies and Advances in Oncology Conference, HEM, ocorridas entre 2019 e outubro 2022). A pesquisa foi realizada de acordo com uma estratégia de pesquisa previamente definida.

Os critérios de inclusão da RSL estão indicados na Tabela 4.

Tabela 4. PICOS aplicados na seleção dos estudos da revisão sistemática (RSL clínica)

Characteristics	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Patients aged 18 years or older with relapsed or refractory DLBCL or HGBL who have received two or more previous lines of systemic therapy	Patients aged <18 years Mixed populations containing <80% of the relevant population, where outcomes are not disaggregated by relevant subgroups
Intervention/comparators	Loncastuximab tesirine (Zynlonta®) Chemoimmunotherapy regimens: R-GemOx (rituximab, gemcitabine oxaliplatin) R-Gem (rituximab gemcitabine) R-P-MitCEBO (rituximab, prednisolone, mitoxantrone cyclophosphamide, etoposide bleomycin, vincristine) (R-)DECC (rituximab, dexamethasone, etoposide, chlorambucil, lomustine) BR (bendamustine, rituximab) DHAP (cisplatin, cytarabine, dexamethasone) GDP (cisplatin, gemcitabine, dexamethasone) ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) IVE (ifosfamide, epirubicin and etoposide) Selinexor (Xpovio®) (combination therapy or monotherapy) Tafasitamab (Minjuvi®) (in combination with lenalidomide or monotherapy) Polatuzumab vedotin-piiq (POLIVY®) + bendamustine + rituximab CAR-T cell therapies: Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) Tisagenlecleucel (Kymriah®) Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) Pixastrone monotherapy Glofitamab (combination therapy or monotherapy)	Interventions/ comparators not listed
Outcomes	Efficacy Overall survival Progression-free survival Response rates Duration of response Time to response Time to progression Safety Discontinuations due to AEs Serious AEs Treatment related mortality Grade 3/4 AEs Grade 3/4 atrial fibrillation	Outcomes not listed
	Grade 3/4 hepatotoxicity Grade 3/4 elevations in liver enzymes ALT/AST Grade 3/4 diarrhoea Grade 3/4 colitis Grade 3/4 effusion Grade 3/4 oedema Hospitalisations Need for transfusions Need for growth factors	
Study design	RCTs (Phase II and above) † Multi-arm non-randomised trials Single-arm clinical trials Open label extensions or long-term follow-up trials Real-world evidence Retrospective or prospective observational studies, including cohort studies Medical record review/chart review studies Claims database analyses Patient registry analyses Case series	Phase I trials Pharmacokinetic studies Reviews/editorials/commentaries/letters SLRs/(N)MAs‡ <i>In vitro</i> /animal studies/pre-clinical studies Case reports
Date limits	No restriction	—
Countries	No restriction	—
Languages	English language publications	Non-English language publications

† Phase 1/2 trials should be included.

‡ Relevant SLRs/NMAs will be included at title/abstract screening stage so their bibliographic reference lists can be hand-searched for relevant studies.

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; HGBL, High Grade B-cell lymphoma; NMA, network meta-analysis; PICOS, Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study design; RCT, randomised controlled trial; SLR, systematic literature review.

Fonte: Extraído de referência 4

O processo de seleção dos estudos encontra-se documentado no diagrama da Figura 1. A seleção das publicações teve uma primeira fase de revisão de títulos e abstracts por dois investigadores

independentes. Os artigos não excluídos foram revistos (full text) por dois investigadores independentes na segunda fase, e confrontados com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Se não existisse consenso, um terceiro investigador (sénior) era envolvido. Relativamente à extração dos dados de interesse das publicações incluídas, esta foi realizada por um revisor recorrendo a tabelas de extração de dados previamente definidas, tendo sido realizado posteriormente um procedimento de controlo de qualidade (confirmação e validação dos dados extraídos).

Com base na estratégia de pesquisa bibliográfica, foram identificadas 4.307 referências, após remoção de duplicações, de um conjunto inicial de 3.232 referências, foram incluídos um total de 259 citações elegíveis.

Após aplicação dos critérios de elegibilidade PICO, obtiveram-se 45 estudos, reportados em 60 publicações, desses 16 eram estudos randomizados e 29 estudos observacionais.

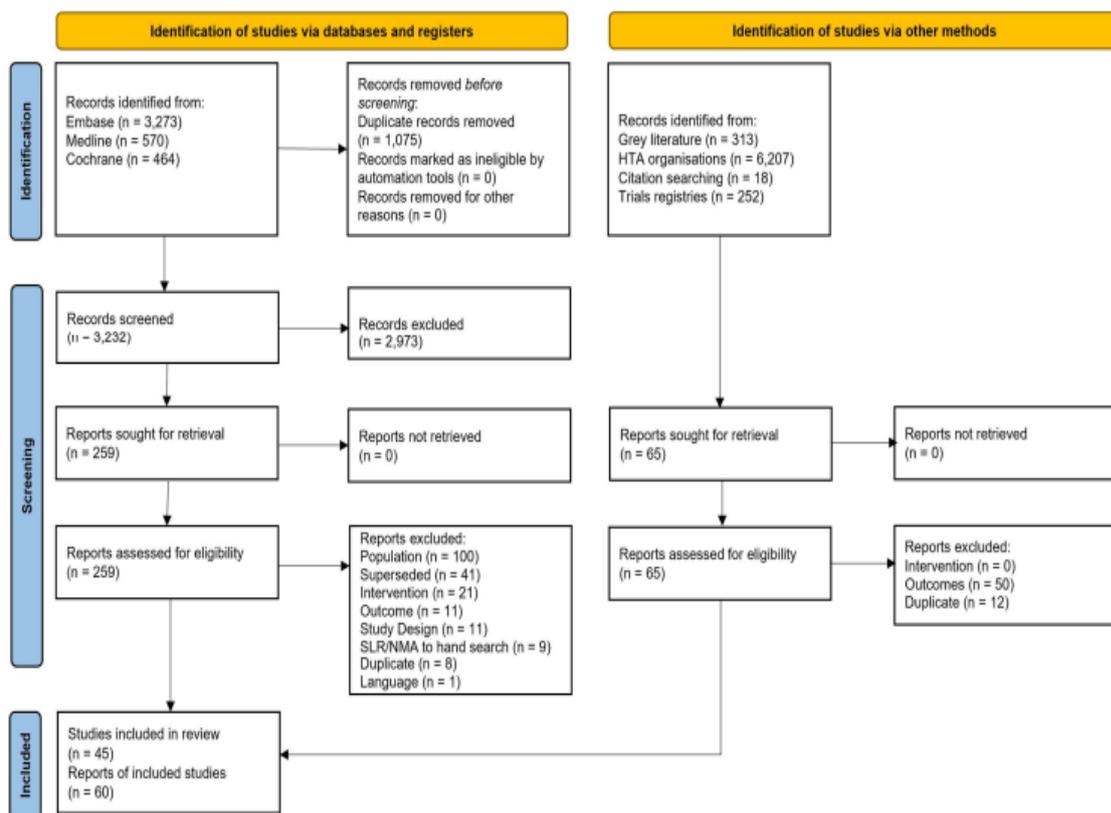


Figura 1. Diagrama PRISMA da RSL

Fonte: Extraído de referência 4

Risco de viés

A qualidade das publicações foi avaliada independentemente por dois revisores, tendo sido utilizadas as ferramenta Cochrane RoB para os estudos randomizados e a ferramenta ROBINS-I para estudos

coorte. A qualidade dos restantes estudos (estudos de braço único) não foi avaliada. De destacar, os resultados da avaliação da qualidade dos estudos/risco de viés, não foi fornecida pelo TAIM.

Análise de exequibilidade da MAIC

Dos 45 estudos incluídos na revisão sistemática, apenas 3 estudos foram considerados relevantes e adequados para realizar análises MAIC, tendo os restantes 42 estudos sido excluídos pelos seguintes motivos: em 28 estudos, a intervenção não fazia parte da lista final de intervenções de interesse (nomeadamente CAR-T cells e pixantrona); seis estudos tinham um tamanho amostral inferior a 30 doentes; sete estudos não apresentavam análises de subgrupo para o setting em análise (>2 linhas terapêuticas prévias) ou a população incluída não foi considerada representativa da população encontrada na prática clínica do Reino Unido.

Assim, e dada a disponibilidade reduzida de estudos para comparação indireta, nomeadamente face a outras terapêuticas paliativas (e.g. quimioterapia), foram consideradas estratégias adicionais para a identificação de estudos de interesse, nomeadamente a revisão dos estudos excluídos durante o processo de seleção de publicações de interesse para a RSL e entrevistas a peritos clínicos. Um dos estudos previamente excluído durante o processo de revisão de publicações de interesse para a RSL foi, após esta revisão, incluído; e um estudo identificado pelos peritos clínicos (publicado posteriormente à realização da pesquisa sistemática) foi também incluído. Foi considerado que os estudos apresentavam sobreposição suficiente nas características basais, o que tornou possível conduzir o ajustamento.

Comparação indireta – matching adjusting indirect comparison (MAIC)

Foram incluídos na MAIC 5 estudos.

Tabela 5. Características dos estudos incluídos na MAIC

Study name [Author (Year)]	Intervention	N (3L+)	Phase	Study design	Aim of study
LOTIS-2 [Caimi 2021 (18)]	Loncastuximab tesirine	145	Phase 2	Single arm clinical trial	To evaluate the efficacy and safety of loncastuximab in R/R DLBCL patients
GO29365 extension study [Sehn 2022 (27)]	Pola + BR	102	Phase 1b/2	Extension to RCT	To further assess safety, efficacy, and pharmacokinetic profile of Pola + BR treatment combination, following initial Pola + BR vs BR randomized arms of GO29365, an additional 106 patients with R/R DLBCL were enrolled into a single-arm extension cohort receiving Pola + BR
Hamadani 2022b COTA US database (30)	Pola + BR Tafa + Len	43 22	NA	RWE from US COTA database, representing EMRs from >200 US sites, both academic and community practice	To examine the effectiveness of Pola-BR by line of therapy in patients with R/R DLBCL
L-MIND [Salles 2020 (28)]	Tafa + Len	40	Phase 2	Single arm	To determine the long-term clinical efficacy and safety of Tafa + Len treatment in patients with R/R DLBCL
CORAL extension study [Van den Neste 2016/2017 (10, 11)]	Chemotherapy (mixed treatments†)	278	Phase 3	Extension to RCT	To update patient status following participation in the CORAL study, both for those who went on to receive ASCT per-protocol and those who did not proceed to ASCT and who were candidates for a third-line regimen

†Including ICE-like, DHAP-like, gemcitabine-containing regimens

Abbreviations: 3L, third line; ASCT, autologous stem cell transplant; DHAP, dexamethasone, high dose cytarabine, cisplatin; ICE, ifosfamide, carboplatin, etoposide; Pola + BR, polatuzumab plus bendamustine plus rituximab; RCT, randomised controlled trial; R/R DLBCL, relapsed / refractory diffuse large B-cell lymphoma; RWE, real world evidence; Tafa + Len, tafasitamab plus lenalidomide.

Fonte: Extraído de referência 4

Descrição dos estudos considerados para a avaliação por comparação indireta

Estudo LOTIS-2³

O estudo LOTIS-2 é um estudo multicêntrico (decorreu em 28 hospitais nos EUA, Reino Unido, Itália e Suíça, Portugal não participou), de fase 2, aberto, de braço único, que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos e com diagnóstico de Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, recidivante ou refratário após dois ou mais tratamentos sistémicos. Os doentes elegíveis receberam loncastuximab tesirina (n=145), por via intravenosa, no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, na dose de 150 µg/kg por dois ciclos, depois 75 µg/kg, durante 1 ano ou até recidiva, progressão da doença, morte ou toxicidade inaceitável.

Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos; diagnóstico histológico de Linfoma B difuso de grandes células (classificação da OMS de 2016; incluindo DLBCL sem outra especificação, linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 ou BCL6, ou com rearranjos MYC e BCL2 e BCL6 e primário linfoma de células B do mediastino); doença recidivante ou refratária após dois ou mais regimes de tratamento sistémico; doença mensurável (classificação de Lugano de 2014); performance status (ECOG) de 0–2; função orgânica adequada (neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^3$ por μL ; plaquetas $\geq 75 \times 10^3$ por μL ; alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gama-glutamilttransferase $\leq 2,5$ vezes o limite superior de normal [LSN]; bilirrubina $\leq 1,5$ vezes o LSN; e creatinina $\leq 1,5$ vezes o LSN ou creatinina calculada depuração ≥ 60 mL/min). Foram excluídos os doentes com doença volumosa (≥ 10 cm no diâmetro lesional mais longo; este critério foi definido na 2ª versão do protocolo, devido à baixa taxa de resposta numa análise interina do estudo de fase 1); histologia de Linfoma de Burkitt; transplante medula óssea recente (autólogo até 30 dias e alogénico nos 60 dias anteriores); cirurgia, radioterapia ou tratamento oncológico ou experimental nos 14 dias prévios ao início do estudo; envolvimento do SNC por linfoma ativo (parenquimatoso ou leptomeníngeo); comorbilidades significativas.

Durante o período de tratamento, as visitas de estudo foram semanais nos primeiros dois ciclos, e a cada três semanas entre o terceiro ciclo e o final do tratamento, tendo o seguimento de segurança continuado até 30 dias após o término do tratamento. No período de seguimento, as visitas foram trimestrais. Os doentes foram avaliados por PET-CT no basal, às 6 semanas, às 12 semanas e depois disso a cada 9 semanas até final de tratamento. Os doentes foram seguidos por um período máximo de 36 meses.

A medida de resultado primária do estudo foi a taxa de resposta global, de acordo com a Classificação de Lugano de 2014, conforme determinado pela revisão central em todos os doentes tratados. A taxa de resposta global foi definida como a proporção de doentes (com intervalo de confiança [IC] de 95%) com uma melhor resposta global de resposta completa (RC) ou resposta parcial (RP). As medidas de resultado secundárias foram: duração da resposta (definida como o tempo desde a primeira documentação de resposta até progressão da doença ou morte); taxa de resposta completa (definida como a percentagem de doentes tratados que atingiram RC); sobrevivência livre de recidiva (definida como o tempo desde a documentação da RC até progressão da doença ou morte); sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo entre o início do tratamento e a primeira documentação de recidiva, progressão ou morte); sobrevivência global (definido como o

tempo entre o início do tratamento e a morte por qualquer causa); variação da qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo EQ-5D-5L e FACT-Lym.

Este estudo foi desenhado para testar a hipótese de que a taxa de resposta global seria de 40% (límiar considerado clinicamente significativo), avaliada por revisão central.

Entre agosto de 2018 e setembro de 2019, foram recrutados 145 doentes e os resultados incluem os dados recolhidos até agosto de 2022. A duração mediana do tratamento foi de 45 dias (22,0–113,0) e a mediana de seguimento da população do estudo foi 7,8 meses (0,3–31,0). A totalidade dos doentes recrutados (n=145) suspenderam o tratamento, na maior parte dos casos por progressão de doença (n=82; 56,6%) e toxicidade inaceitável (n=32; 21,1%).

Dos 145 doentes recrutados, a mediana de idade foi 66 anos (23 a 94), 14% tinham 75 anos ou mais de idade, 59% eram do sexo masculino e 94% tinham um ECOG de 0 a 1, 90% eram caucasianos, 3% negros e 2% asiáticos. O diagnóstico foi de LDGCB não especificado em 88% (incluindo 20% com LDGCB resultante de linfoma de baixo grau) e linfoma de células B de alto grau em 7%. O número mediano de terapêuticas anteriores foi de 3 (2 a 7), 43% dos doentes receberam duas terapêuticas prévias, 24% três terapêuticas prévias e 32% mais de 3 terapêuticas, 63% dos doentes tinham doença refratária, 17% com transplante de células estaminais prévio, e 9% terapêutica com CAR-T cells.

Dos doentes incluídos no ensaio, 70 obtiveram resposta completa ou parcial (ORR 48,3% [IC95% 39,9 a 56,7]), 36 obtiveram resposta completa e 34 resposta parcial.

O tempo mediano até primeira resposta foi de 41 dias (35-247) e a duração mediana de resposta foi de 13,37 meses (IC95% 6,87 a NE), tendo sido de 5,7 meses (IC95% 1,64 a 9,26) para os doentes com resposta parcial, não tendo sido atingida a mediana para os doentes com CR.

A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 4,9 meses (IC95% 2,9 – 8,3) e sobrevida global mediana de 9,9 meses (IC95% 6,7 – 11,5).

As figuras seguintes retratam os resultados referentes à duração de resposta por melhor resposta obtida (curva A), sobrevida livre de progressão (curva B) e sobrevida global (curva C), respetivamente.

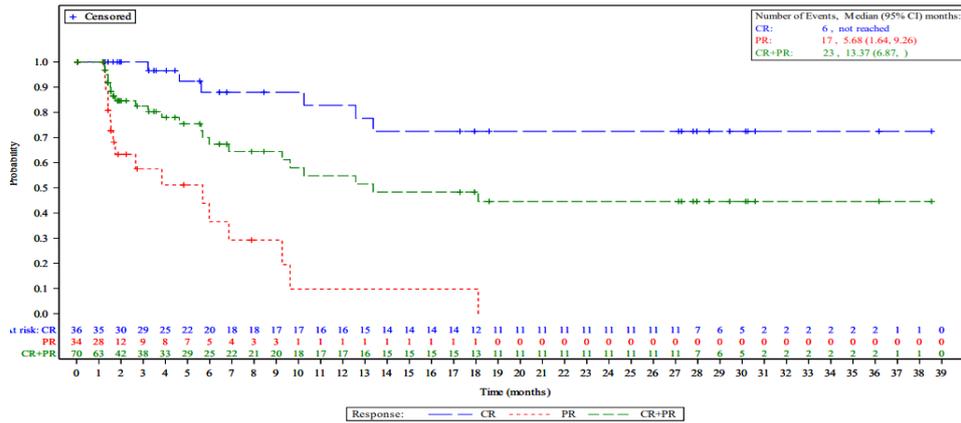
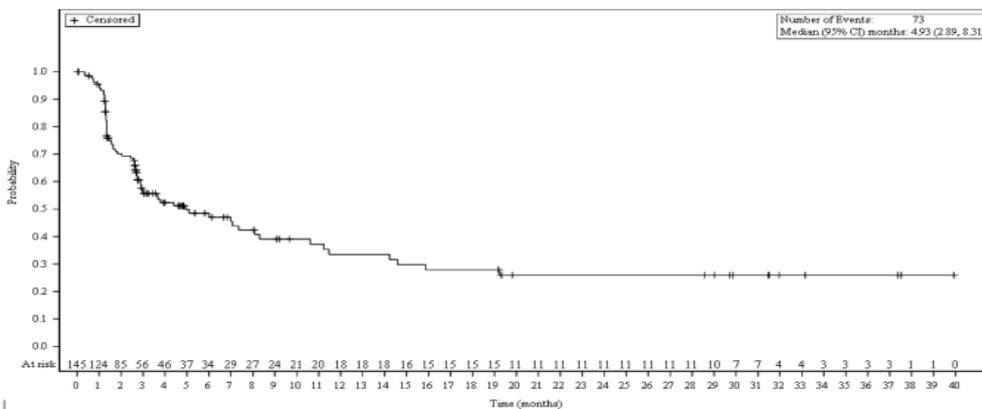


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para tempo de resposta

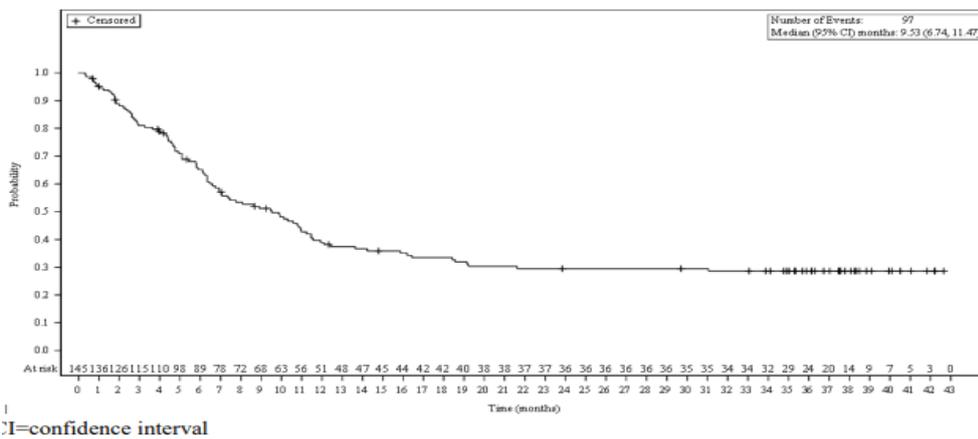
Fonte: Extraído de referência 3



— confidence interval
 Based on independent reviewer data, including death as event

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência livre de progressão

Fonte: Extraído de referência 3



— confidence interval

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier para sobrevivência global

Fonte: Extraído de referência 3

Cerca de metade dos doentes incluídos no ensaio vieram a receber uma linha subsequente de tratamento (n=68, 47%), incluindo transplante de medula óssea (autólogo e alogénico), bem como terapia celular com CAR-T cells.

Os resultados de qualidade de vida foram recolhidos através dos questionários EQ-5D-5L e FACT-Lym na população PRO (que incluiu 130 doentes). A alteração média da linha de base na pontuação VAS EQ-5D mostrou uma tendência de melhoria na saúde geral da população em geral ao longo do tempo. Em cada visita durante o tratamento, uma percentagem mais elevada de doentes apresentou melhoria do que deterioração. Uma proporção maior de doentes relatou melhoria, em vez de agravamento, na dor, nódulos/inchaço e perda de peso desde o basal, conforme avaliado pelo FACT-Lym para a maioria das consultas. A maioria dos doentes (> 60%) relatou que se sentiu incomodado apenas “um pouco” ou “nada” pelos efeitos colaterais ao longo do tratamento.

Da totalidade da população tratada, 143 doentes (98,6%) tiveram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento; 118 dos doentes (81,4%) apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado com loncastuximab tesirina; e 107 doentes (73,8%) tiveram pelo menos um EA de Grau ≥ 3 .

A maioria dos eventos adversos frequentes ($\geq 20\%$) atribuídos ao locastuximab tesirina foram elevação de GGT (n = 52, 35,9%) e neutropenia (n=42, 29,0%). Os EA com Grau ≥ 3 mais comuns ($\geq 10\%$) foram neutropenia (n=38, 26,2%), trombocitopenia (n=26, 17,9%), GGT aumentada (n=25, 17,2%) e anemia (n=15,10,3%).

Descontinuaram o tratamento com loncastuximab tesirina, 36 doentes (24,8%), devido a eventos adversos emergentes do tratamento.

Em 57 doentes (39%) foi reportado um evento adverso grave, enquanto que 22 (15%) doentes tiveram eventos adversos graves que foram considerados, pelo menos possivelmente relacionados ao tratamento experimental, sendo os mais comuns, neutropenia febril (4 [3%]), anemia (2 [1%]), derrame pleural (2 [1%]), dor torácica não cardíaca (2 [1%]) e derrame pericárdico (2 [1%]).

Um total de 77 mortes foi registadas no decorrer do estudo. A maioria das mortes (60 [78%] de 77) foi devido a progressão de doença; seis dos 77 doentes morreram de eventos adversos com desfecho fatal. As causas de morte dos seis doentes com eventos adversos fatais foram, sépsis, perfuração do intestino delgado, choque séptico, pneumonia, hemoptise e insuficiência renal aguda. Estes eventos foram considerados pelo promotor/ investigadores como não estando relacionados ou pouco provavelmente relacionados com loncastuximab tesirina.

Estudo GO29365 (extensão)⁵

O estudo GO293656 foi um estudo de fase 2, aleatorizado, aberto, que incluiu 80 doentes adultos, com linfoma difuso de grandes células B (DLBCL), refratário ou recidivante, que foram aleatorizados,

numa relação de 1:1, para receberem polatuzumab vedotina na dose de 1,8 mg/Kg, por via intravenosa, no dia 2 do ciclo 1, e dia 1 dos ciclos subsequentes, em combinação com bendamustina, na dose de 90 mg/m², por via intravenosa, nos dias 2 e 3 do ciclo 1, e depois nos dias 1 e 2 dos ciclos subsequentes, mais rituximab na dose de 375 mg/m², no dia 1 de cada ciclo (n=40); ou para receberem bendamustina, na dose de 90 mg/m², por via intravenosa, nos dias 2 e 3 do ciclo 1, e depois nos dias 1 e 2 dos ciclos subsequentes, mais rituximab na dose de 375 mg/m², no dia 1 de cada ciclo (n=40), e avaliou a taxa de resposta completa. O tratamento foi recebido em ciclos de 3 semanas, e continuado até 6 ciclos.

Os doentes tinham de ter recebido previamente pelo menos uma linha de quimioterapia, apresentarem um estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group entre 0 e 2, uma neuropatia periférica de grau 1 ou inferior, e serem considerados não elegíveis para transplantação, ou terem apresentado falência a transplantação prévia.

O estudo teve como medida de resultado primária a taxa de resposta completa (avaliada por PET-CT usando o critério de resposta de Lugano modificado), avaliada por uma comissão de revisão independente. As medidas de resultado secundárias incluíram a resposta global, melhor resposta global, duração da resposta (definida como o tempo desde a primeira resposta objetiva, até à progressão da doença ou morte de qualquer causa), e sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo até à data da progressão da doença ou morte de qualquer causa), avaliadas por comissão de revisão independente. A sobrevivência global (definida como o tempo até à morte de qualquer causa), foi uma medida de resultado exploratória.

Entre 15 de Outubro de 2014 e a data de corte (10 de Junho de 2016) foram incluídos 80 doentes, dos quais 78 doentes (97,5%) receberam o tratamento. Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, 72,5% e 95,0% descontinuaram precocemente o tratamento, a maioria por morte (57,5% e 70,0%), eventos adversos (22,5% e 27,5%), ou progressão da doença (35,0% e 42,5%).

Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, os doentes apresentaram uma mediana de idade de 67 anos e 71 anos, eram do sexo masculino 70,0% e 62,5%, apresentavam ECOG 2 15,0% e 20,0%, estadio Ann Arbor III/IV 85% e 90%, e doença volumosa ($\geq 7,5$ cm) 25,0% e 37,5%.

Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, tinham recebido previamente uma linha terapêutica 27,5% e 30,0%, duas linhas terapêuticas 27,5% e 22,5%, três ou mais linhas terapêuticas 45,0% e 47,5%; tinham recebido previamente um transplante autólogo de medula 25,0% e 15,0%; tinham recebido previamente um agente anti-CD20 97,5% e 100%; e eram refratários à última linha de tratamento 75,0% e 85,0%.

Nos grupos polatuzumab e bendamustina, respetivamente, a resposta objetiva foi de 45,0% e 17,5%; observou-se uma resposta completa em 40,0% e 17,5% dos doentes, e uma resposta parcial em 5% e 0% dos doentes; a duração mediana da resposta foi de 12,6 meses (IC95% 7,2 a NE) e 7,7 meses (IC95% 4,0 a 18,9); a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 9,5 meses (IC95% 6,2 a 13,9) e 3,7 meses (IC95% 2,1 a 4,5); e a mediana de sobrevivência global foi de 12,4 meses (IC95% 9,0 a NE) e 4,7 meses (IC95% 3,7 a 8,3).

Após a fase de randomização, adicionalmente, 106 doentes receberam pola + BR, coorte de extensão, de braço único. Na coorte de extensão, a resposta objetiva foi de 41,5%, e a resposta completa 38,7%; a mediana de sobrevivência livre de progressão foi de 6,6 meses e a mediana de sobrevivência global foi de 12,5 meses. Não foram identificados novos sinais de segurança.

Estudo CORAL (extensão)⁶

O estudo CORAL foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, que comparou a eficácia de três ciclos de quimioterapia, R-ICE ou R-DHAP, seguidos por transplante autólogo de células estaminais (ASCT) com ou sem manutenção com rituximab em doentes adultos, com idades entre 18 e 65 anos, com LDGCB previamente tratado. Entre julho de 2003 e junho de 2008, 477 doentes foram aleatorizados para R-ICE (n=243) ou R-DHAP (n=234). No total 203 doentes não progrediram para transplante e foram candidatos a um regime de quimioterapia em 3^a linha.

Entre os 203 doentes, 170 (83,7%) foram removidos da quimioterapia salvage com R-DHAP/ICE por falência da terapêutica, 19 (9,4%) por toxicidade, um (0,5%) por violação importante do protocolo e 13 (6,4%) por outro motivo.

Na data de inclusão no estudo, 57,6% dos doentes apresentavam uma primeira remissão em menos de 12 meses. Na segunda recaída a pontuação IPI era maioritariamente de 2–3 em 52,2% dos doentes. Foi administrada quimioterapia ICE, DHAP e regimes contendo gemcitabina em 18,5%, 18% e 13,8% dos doentes, respetivamente (em 37 doentes o regime administrado era desconhecido). A maioria dos doentes (n=135) recebeu três ou mais ciclos, enquanto 56 receberam um ou dois ciclos de quimioterapia salvage.

Entre os 203 doentes, 64 (31,5%) foram eventualmente transplantados, principalmente com ASCT (n=56) ou transplante alogénico (n=8).

Relativamente à expressão imunohistoquímica do tumor, com rearranjos BCL2 e C-MYC 27/105 (25,7%) e 10/27 (37%) dos doentes avaliáveis. Com base no algoritmo de Hans, 47,1% (48/102) dos doentes

apresentava célula b com centro germinativo e 52,9% (54/102) célula b com centro não germinativo.

Na população com intenção de tratar, a taxa de resposta após o regime de quimioterapia em 3ª linha, foi 39%, resposta completa 27% e 12% de resposta parcial; a mediana de sobrevivência global foi 4,4 meses. A sobrevivência global foi aumentada nos doentes com menor IPI, respondedores ao tratamento em 3ª linha e doentes transplantados, com SG de um ano em 41,6% dos doentes, comparativamente com 16,3% nos não transplantados ($p < 0,0001$).

Comparação indireta ajustada para avaliar a eficácia de loncastuximab tesirina versus CAR-T cells – análise comparada

Subpopulação 1: Adultos com LDGCB/HGBL recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis para tratamento com CAR-T cells.

Não foi apresentada evidência comparativa face a este comparador nesta subpopulação.

Comparação indireta ajustada para avaliar a eficácia de loncastuximab tesirina versus rituximab/polatuzumab/bendamustina e outras terapêuticas paliativas (quimioterapia, radioterapia, corticoterapia, terapêuticas de suporte)

Subpopulação 2: Adultos com LDGCB/HGBL recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells ou em recaída após CAR-T cells.

Desenho do estudo

Estudo de comparação indireta, ajustada (usando método de comparações indiretas ajustadas por correspondência - matching adjusted indirect comparisons, MAIC), não ancorada, usando dados individuais dos doentes dos estudos identificados para a comparação indireta.

Critérios de inclusão e exclusão dos estudos incluídos na MAIC

Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos incluídos na comparação indireta apresentam-se na Tabela 5.

Tabela 6. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos incluídos na MAIC

Study name [Author (Year)]	Age	DLBCL definition	Prior lines of systemic therapy	Previous chemotherapy	ECOG PS	Transplant status	Other
LOTIS-2 [Caimi 2021 (18)]	≥18	Pathologic diagnosis of R/R DLBCL by the 2016 WHO classification, to include: DLBCL not otherwise specified; primary mediastinal large B-cell lymphoma; and high-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements	≥2	Excluded patients if they had major surgery, radiotherapy, chemotherapy or other anti-neoplastic therapy within 14 days prior to start of study drug	0-2	Excluded patients with ASCT within 30 days prior to start of study drug or AlloSCT within 60 days prior to start of study drug	Measurable disease as defined by the 2014 Lugano Classification Availability of FFPE tumour tissue block or minimum 10 freshly cut unstained slides if block is not available
GO29365 extension study [Sehn 2022 (27)]	≥ 18	Histologically confirmed R/R DLBCL (excluding transformed follicular lymphoma)	≥1	No restriction	0-2	Patients were considered transplant ineligible by the treating physician or experienced treatment failure with prior ASCT	Enrolled in GO29365 RCT
Hamadani 2022b COTA US database (30)	≥ 18	A diagnosis of DLBCL was determined based on pathologic documentation/confirmation of an initial DLBCL diagnosis	≥2	No restriction	No restriction	With or without HSCT (treatments initiated 6 months prior to HSCT or 100 days after with no progression were defined as the same line as therapy as the HSCT)	Patients were grouped by the type of treatment received in their 3L. This analysis included patients with Pola + BR or Tafa + Len in the 3L
L-MIND [Salles 2020 (28)]	≥ 18	Histologically-confirmed R/R DLBCL (including transformed indolent lymphoma with a subsequent DLBCL relapse)	1–3 including ≥1 anti-CD20 therapy	Patients were not candidates for high-dose chemotherapy	0-2	Patient were not candidates for subsequent ASCT	Excluded if have a history of double/triple hit genetics, or have another histological type of lymphoma.
CORAL extension study [Van den Neste 2016/2017 (10, 11)]	18-65+	Patients with CD20-positive DLBCL. Disease must be histologically proven in case of relapse or partial response.	≥1 for CORAL study ≥2 for CORAL extension studies	Previously treated with chemotherapy regimen containing anthracyclines with or without rituximab	0-2	Eligible for transplant and excluded if patient had prior transplant for CORAL study Then with or without transplant in CORAL extension studies	The CORAL extension study 1 included patients who relapsed after ASCT, while the CORAL extension 2 study included patients who failed to proceed to the planned ASCT after two lines of treatment

*Inclusion criteria for CORAL
Abbreviations: AlloSCT, allogeneic stem cell transplant; ASCT, autologous stem cell transplant; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FFPE, Formalin-Fixed Paraffin-Embedded; HSCT, haematopoietic stem cell transplant; MYC, myelocytomatosis; Pola + BR, polatuzumab vedotin plus bendamustine plus rituximab; RCT, randomised controlled trial; R/R DLBCL, relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma Tafa + Len, tafasitamab + lenalidomide.

Fonte: Extraído de referência 4

Medidas de resultado

As medidas de resultado de interesse incluíram indicadores tempo até evento (sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global) e indicadores binários (taxa de resposta global, descontinuação por eventos adversos, descontinuação por eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos e eventos adversos graves).

Tabela 7. Medidas de resultado avaliadas nos estudos incluídos na MAIC.

Study name [Author (Year)]	Intervention	OS	PFS	ORR	Discontinuation due to AE	Discontinuation due to TEAE	AE, grade 3-4	SAEs, any grade
LOTIS-2 [Caimi 2021 (18)]	Loncastuximab tesirine	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
GO29365 extension study [Sehn 2022 (27)]	Pola + BR	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
Hamadani 2022b COTA US database (30)	Pola + BR Tafa + Len	Y Y	Y Y	Y Y	N N	N N	N N	N N
L-MIND [Salles 2020 (28)]	Tafa + Len	N†	N†	Y	N	Y†	Y†	Y†
CORAL extension study [Van den Neste 2016/2017 (10, 11)]	Chemotherapy (mixed treatments)	Y	N	Y	N	N	N	N

†No 3L+ subgroup data

Abbreviations: 3L, third-line; AE, adverse event; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; Pola + BR, polatuzumab plus bendamustine plus rituximab; SAE, serious adverse event; Tafa + Len, tafasitamab plus lenalidomide; TEAE, treatment emergent adverse event.

Fonte: Extraído de referência 4

Análise estatística

Inicialmente, foram identificados os potenciais fatores modificadores de efeito do tratamento e variáveis prognósticas. A lista inicial considerando opiniões clínicas, foi comparada com evidência publicada na literatura, e validada posteriormente por peritos clínicos. A lista de potenciais fatores de prognóstico e modificadores de efeito do tratamento para o LDGCB R/R incluiu: idade, sexo, ECOG PS, histologia, IPI, estadió da doença, refratariedade primária, número de linhas prévias, ASCT prévio e refratariedade à última terapêutica, tendo as variáveis sexo e ASCT prévio sido usadas apenas se o número de características disponíveis para ajustamento fosse reduzido.

Tabela 8. Disponibilidade das variáveis de prognóstico/modificadores de efeito nos estudos incluídos na MAIC.

Factor	Lonca tesirine	Pola + BR		Tafa + Len		Chemotherapy
	LOTIS-2	GO29365 extension	COTA US database	L-MIND	COTA US database	CORAL extension
Primary Refractory (refractory to first line therapy)	✓	✓		✓		
Prior lines of therapy	✓	✓	✓	✓	✓	
Refractory to last therapy	✓	✓		✓		
IPI	✓	✓		✓		✓
HGBL	✓	✓	✓		✓	
Age†	✓	NA	✓	NA	✓	NA
Ann Arbor disease stage†	✓	NA		NA		NA
ECOG PS†	✓	NA		NA		NA
Male‡	✓		✓		✓	✓
Prior ASCT‡	✓			✓		✓

†Not required if IPI available; ‡Factors not anticipated to have an impact on the indirect comparison, however included where very few available characteristics data reported for comparator study and specifically for CORAL extension study to match previously published Hamadani 2022a (36)

Abbreviations: ASCT, autologous stem cell transplant; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; IPI, International Prognostic Index; HGBL, High Grade B-cell lymphoma; Lonca, loncastuximab; NA, not applicable as IPI data available; Pola + BR, polatuzumab plus bendamustine plus rituximab; Tafa + Len, tafasitamab plus lenalidomide.

Fonte: Extraído de referência 4

Posteriormente, os doentes do estudo LOTIS-2 foram ponderados através de um modelo de propensity scores (que corresponde à probabilidade condicional de integrar o tratamento com o comparador, tendo em consideração o conjunto de fatores previamente identificados), resultando num ajustamento entre as populações dos estudos, diminuindo ou anulando as diferenças populacionais relativas às variáveis identificadas. Sob as condições contrafactuais das características do ensaio comparador, as comparações indiretas não ancoradas para a sobrevivência foram formadas calculando o logaritmo da razão de risco (hazard ratio, HR) da curva de sobrevivência de reponderada vs. a curva de sobrevivência do comparador. As estimativas log foram então exponenciadas e apresentadas sob a forma de HR. Da mesma forma, foi calculada a diferença média da resposta prevista para o braço de e loncastuximab tesirina reponderado vs. os dados IPD simulados do comparador.

As medidas de resultado sobrevivência livre de progressão e sobrevivência global, foram analisadas com recurso a métodos de análise de sobrevivência, tendo as distribuições sido estimadas através de Kaplan-Meier para cada grupo de tratamento. As estimativas de efeito do tratamento foram expressas sob a forma de razão de riscos (HR) e intervalo de confiança (IC) a 95%, utilizando um modelo de riscos proporcionais de Cox.

Para medidas de resultado binárias, as estimativas de efeito do tratamento foram expressas sob a forma de diferença média, estimada através de modelos de regressão com distribuição normal.

Características clínicas e demográficas, no basal, das populações consideradas nos estudos incluídos na MAIC

As características no basal são apresentadas na Tabela 6. O ajustamento foi possível para o número de linhas de tratamento prévias (2 vs. ≥ 3), refratariedade ao tratamento de 1ª linha (%), pontuação IPI (<3 vs. ≥ 3) e HGBL (%).

O tamanho efetivo da amostra de doentes, após ajustamento, foi de 88 doentes, o que corresponde a uma redução de 14% versus a amostra do estudo original LOTIS-2.

Tabela 9. Características, no basal, dos doentes incluídos nos estudos considerados relevantes para a MAIC

Characteristic	Description	LOTIS-2	GO29365 extension study	COTA US database	L-MIND	COTA US database	CORAL extension studies
Treatment (N)	-	Loncastuximab tesirine (N = 145)	Pola + BR (N = 152)	Pola + BR (N = 43)	Tafa + Len (N = 81)	Tafa + Len (N = 22)	Chemotherapy (N = 278)
Line of treatment data is for	-	3L+	2L+	3L+	2L+	3L+	3L +
Age	Mean years (range)	NR (23, 94)	NR (24, 94)	64 (NR, NR)	NR (NR, NR)	70 (NR, NR)	Age at CORAL inclusion: CORAL extension study 1: NR (20.9, 67.7) CORAL extension study 2: NR (19, 65)
	Median years (IQR)	66 (56, 71)	69 (NR, NR)	65 (56, 74)	72 (62, 76)	68 (61, 80)	Age at CORAL inclusion: CORAL extension study 1: 56.1 (NR, NR) CORAL extension study 2: 55 (NR, NR)
Gender, n (%)	Male	85 (59)	84 (55)	26 (60)	44 (54)	13 (59)	175 (63.0)
Histology, n (%)	DLBCL, not o/w specified	127 (88)	142 (95)	NR	NR	NR	NR
	HGBL	11 (8)	5 (3)	5(12)	NR	4 (18)	NR
GCB or ABC DLBCL, n (%)	GCB	48 (33)	58 (39)	NR	38 (47)	NR	64 (23.0)
	ABC	23 (16)	73 (49)	NR	Non-GC: 21 (26)	NR	Non-GC: 82 (29.5)
	Unknown	74 (51)	NR	NR	22 (27)	NR	132 (47.5)
Double-hit or triple-hit DLBCL, n (%)	-	15 (10)	NR	NR	0 (0)†	NR	3 (1.1)

Zynlonta (loncastuximab tesirina)

Double-expressor or triple-expressor DLBCL, n (%)	-	20 (14)	NR	NR	NR	NR	2 (0.7)
Bulky disease, n (%)	Yes	8 (6)	39 (26)‡	NR	15 (19)	NR	NR
	No	137 (94)	NR	NR	65 (80)	NR	NR
	Data missing	0 (0)	NR	NR	1 (1)	NR	NR
Disease stage (Ann Arbor), n (%)	I-II	33 (23)	NR	NR	20 (25)	NR	NR
	III-IV	112 (77)	122 (80)	NR	61 (75)	NR	NR
ECOG PS, n (%)	0	58 (40)	44 (29)	NR	29 (36)	NR	NR
	1	78 (54)	87 (57)	NR	45 (56)	NR	NR
	2	9 (6)	20 (13)	NR	7 (9)	NR	NR
IPI score, n (%)	≤ 2	70 (48)	NR	NR	40 (49)	NR	170 (61)
	> 2	75 (52)	94 (62)	NR	41 (51)	NR	108 (39)
Previous systemic therapy	Median (IQR)	3.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 7.0)	NR	2.0 (1.0, 4.0)	NR	NR
	1 line, n (%)	NA	50 (33)	0 (0.0)	40 (50)	0 (0)	NA
	2 lines, n (%)	63 (43)	42 (28)	32 (74)	35 (43)	11 (50)	NR
	3 lines, n (%)	35 (24)	≥3 lines: 60 (39)	5 (12)	5 (6)	5 (23)	NR
	4 lines, n (%)	47 (32)		≥4 lines: 6 (14)	1 (1)	6 (27)	NR
Response to 1 st line, n (%)	Relapse	99 (68)	NR	NR	NR	NR	NR
	Refractory	29 (20)	97 (64)§	NR	15 (19)	NR	NR
Response to most recent line of systemic therapy, n (%)	Other	17 (12)	NR	NR	NR	NR	NR
	Relapse	43 (3)	NR	NR	NR	NR	NR
	Refractory	84 (58)¶	116 (76)§	NR	36 (44)††	NR	NR
	Other	18 (12)	NR	NR	NR	NR	NR
Previous HSCT, n (%)	Allogeneic	2 (1)	27 (18)	NR	NR	NR	NR
	Autologous	21 (14)	125 (82)	NR	9 (11)	NR	75 (26.9)
	Both	1 (1)	0 (0)	NR	NR	NR	75 (26.9)
Previous CAR T-cell therapy, n (%)	Yes	13 (9)	1 (1)	NR	NR	NR	NR
	No	132 (91)	151 (99)	NR	NR	NR	NR

‡Exclusion criteria in L-MIND: Excluded if have a history of double/triple hit genetics

‡ Unclear if bulky disease definition matches that in LOTIS-2

¶ Defined as no response to treatment

§ Defined as no response or progression or relapse within 6 months of first anti-lymphoma therapy end date

†† No response to, or progression, within 3 months of frontline therapy

Abbreviations: ABC, activated B-cell; CAR T, Chimeric antigen receptor T; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; GBC, germinal centre B-cell; HGBL, high grade B-cell lymphoma; HSCT, haematopoietic stem-cell transplantation; IPI, International Prognostic Index; IQR, interquartile range; MAIC, matching-adjusted indirect comparison; NR, not reported; o/w, otherwise; PMBCL, primary mediastinal large B-cell lymphoma; Pola + BR, polatuzumab vedotin plus bendamustine plus rituximab; SD, standard deviation; Tafa + Len, tafasitamab plus lenalidomide.

Fonte: Extraído de referência 4

Resultados

Comparação indireta ajustada (MAIC) - Loncastuximab tesirina (estudo LOTIS-2) vs. rituximab/polatuzumab vedotina/bendamustina (GO29365, extensão do estudo)

Subpopulação 2: Loncastuximab tesirina vs. R-POLA-BENDA

Para a comparação face a rituximab-polatuzumab vedotina-bendamustina (R-Pola-Benda), foram considerados os resultados do estudo LOTIS-2, tendo sido excluídos os doentes com linfoma transformado (n=29), por ter sido um critério de exclusão no estudo GO29365, bem como os doentes com informação em falta para as variáveis caracterização da doença (recidiva/refratariedade) e ausência de resposta à primeira linha/tempo até progressão após primeira linha (n=14, não tendo sido apresentada a justificação), e os resultados da extensão do

estudo GO29365 que incluiu doentes tratados previamente com duas ou mais linhas terapêuticas prévias (n=102). Relativamente às principais características dos estudos LOTIS-2 e GO29365, existiam algumas semelhanças (multicêntricos, abertos, tendo como indicador primário a taxa de resposta global/resposta completa), sendo as principais diferenças o facto do estudo GO29365 ter sido randomizado (R-Pola-Benda vs. R-Benda), os estudos terem ocorrido com considerável diferença temporal (período de recrutamento do GO29365: Outubro 2014 a junho 2016; período de recrutamento do LOTIS-2: Agosto 2018 a setembro 2019). Adicionalmente, para a extensão do estudo GO29365, apenas foram publicados resultados para os indicadores sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta global. Apesar destas diferenças, foi considerada exequível a comparação.

Eficácia

O ajustamento foi possível para o número de linhas de tratamento prévias (2 vs. ≥ 3), refratariedade ao tratamento de 1ª linha (%), pontuação IPI (<3 vs. ≥ 3) e HGBL (%).

O tamanho efetivo da amostra de doentes, após ajustamento, foi de 88 doentes, o que corresponde a uma redução de 14% versus a amostra do estudo original LOTIS-2.

Sobrevivência global

Relativamente ao indicador sobrevivência global, na análise ajustada, não se verificou uma redução do risco de morte nos doentes do estudo LOTIS-2 comparativamente aos doentes da extensão do estudo GO29365 (razão de riscos 1,07; IC95% 0,75 a 1,51), sem diferença estatisticamente significativa. As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência global para a análise ajustada não foram submetidas pelo TAIM uma vez que a curva de SG para a extensão do estudo GO29365 não se encontra publicada.

Tabela 10. Resultados da MAIC não ancorada para SG na comparação loncastuximab tesirina vs. R-Pola-Benda

Treatment (study)	N/ ESS	Events	Median OS (95% CI)	Lonca vs Pola + BR HR (95% CI)
Lonca naïve unadjusted (LOTIS-2)	102.0	69	8.90 (6.34, 11.93)	1.07 (0.76, 1.50)
Lonca weighted (LOTIS-2)	87.7	63	8.90 (6.34, 12.42)	1.07 (0.75, 1.51)
Pola + BR (GO29365 extension)	102.0	63	9.5 (7.6, 14.2)	Comparator

Abbreviations: CI, confidence interval; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; Lonca, loncastuximab tesirine; N, sample size; OS, overall survival; Pola + BR, polatuzumab plus bendamustine plus rituximab.

Fonte: Extraído de referência 4

Sobrevivência livre de progressão

Relativamente à medida de eficácia sobrevivência livre de progressão, na análise ajustada, não se verificou uma redução do risco de morte/progressão, nos doentes do estudo LOTIS-2 comparativamente aos doentes da extensão do estudo GO29365 (razão de riscos 1,24; IC95% 0,87 a 1,76). As curvas de Kaplan-Meier de sobrevivência livre de progressão para a análise ajustada não foram submetidas pelo TAIM uma vez que a curva de SLP para a extensão do estudo GO29365 não se encontra publicada.

Tabela 11. Resultados da MAIC não ancorada para SLP na comparação loncastuximab tesirina vs. R-Pola-Benda

Treatment (study)	N/ ESS	Events	Median PFS (95% CI)	Lonca vs Pola + BR HR (95% CI)
Lonca naïve comparison (LOTIS-2)	102.0	56	4.93 (2.73, 8.08)	1.24 (0.88, 1.74)
Lonca weighted (LOTIS-2)	87.7	52	4.93 (2.66, 8.08)	1.24 (0.87, 1.76)
Pola + BR (GO29365 extension)	102.0	79	6.1 (4.5, 8.0)	Comparator

Abbreviations: CI, confidence interval; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; Lonca, loncastuximab tesirine; N, sample size; PFS, progression-free survival; Pola + BR, polatuzumab plus bendamustine plus rituximab.

Fonte: Extraído de

referência 4

Taxa de resposta global

As taxas de resposta global, na análise comparativa ajustada entre os estudos LOTIS-2 e GO29365, foram respetivamente, de 48,3% e 50,0% (razão de chances 0,93; IC95% 0,53 a 1,64), diferença sem significado estatístico.

Tabela 12. Resultados da MAIC não ancorada para TRG na comparação loncastuximab tesirina vs. R-Pola-Benda

Outcome	Method	Lonca ORR, n/N (%)	Pola + BR ORR, n/N (%)	Lonca vs Pola + BR Odds ratio (95% CI)
ORR	Naïve comparison (unadjusted)	51/102 (50)	51/102 (50)	1.00 (0.58, 1.73)
	Weighted GLM model†	45.6/94.4 (48.3)		0.93 (0.53, 1.64)
	Weighted sandwich estimator			0.93 (0.52, 1.66)

†Logistic regression

Abbreviations: CI, confidence interval; GLM, generalised linear model; Lonca, loncastuximab tesirine; ORR, objective response rate; Pola + BR, polatuzumab plus bendamustine plus rituximab.

Fonte: Extraído de referência 4

Subpopulação 2: loncastuximab tesirina vs. outras terapêuticas paliativas

Para a comparação face a outras terapêuticas paliativas, foram considerados os resultados do estudo LOTIS-2, tendo sido excluídos os doentes com idade superior a 67,7 anos (n=65), uma vez que o doentes mais velho incluído no estudo CORAL tinha 67,7 anos, e os resultados das extensões 1 e 2

do estudo CORAL, que incluíram doentes tratados previamente com duas linhas terapêuticas prévias com recorrência após ASCT ou que se tornaram inelegíveis para o transplante planeado após a 2ª linha de tratamento (n=266). Relativamente às principais características dos estudos LOTIS-2 e CORAL, existiam algumas semelhanças (multicêntricos, abertos, tendo como medida primária de eficácia a taxa de resposta global/resposta completa), sendo as principais diferenças o facto do estudo CORAL ter sido randomizado, de fase 3, e os estudos terem ocorrido com considerável diferença temporal. Uma outra diferença importante é que as extensões 1 e 2 do estudo CORAL correspondem ao seguimento posterior, fora do ensaio clínico, dos doentes incluídos no ensaio CORAL, correspondendo, portanto, a dados de vida real. Apesar destas diferenças, for considerada exequível a comparação.

O ajustamento foi possível para o género masculino (%), ASCT prévio (%) e pontuação IPI (<3 vs. ≥3). O tamanho efetivo da amostra de doentes, após ajustamento, foi de 78 doentes, o que corresponde a uma redução de 2% versus a amostra do estudo original LOTIS-2 (n=80).

Sobrevivência global

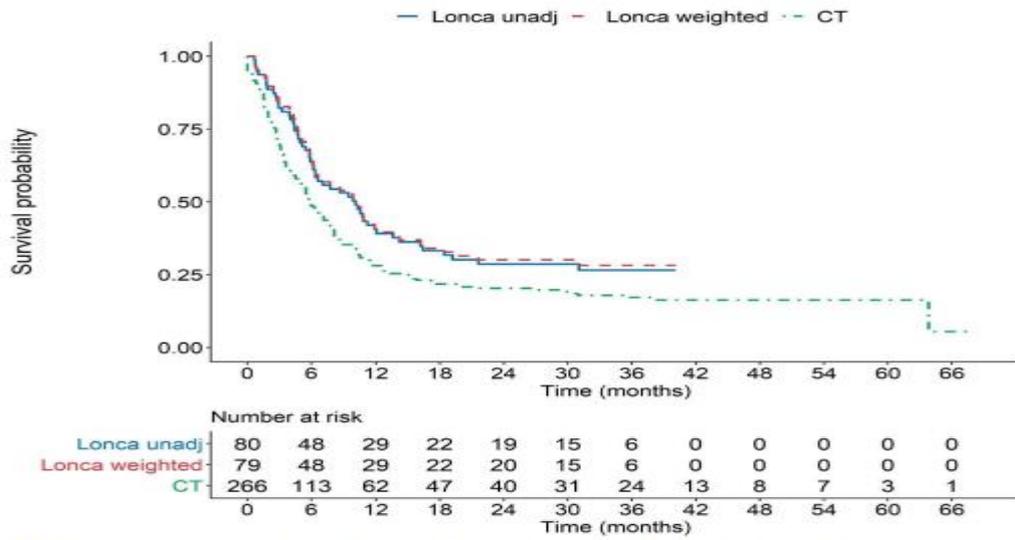
Relativamente à medida de eficácia sobrevivência global, na análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte nos doentes do estudo LOTIS-2 comparativamente aos doentes da extensão do estudo CORAL (razão de riscos 0,67; IC95% 0,50 a 0,89). Destacar que a sobrevivência global foi definida como um indicador secundário no estudo LOTIS-2, que se trata de uma comparação indireta não ancorada com um reduzido número de doentes face a dados de vida real (extensões 1 e 2 do estudo CORAL), sendo uma análise exploratória. Existe sugestão de valor terapêutico acrescentado neste indicador, devendo a sua interpretação ser cautelosa.

Tabela 13. Resultados da MAIC não ancorada para SG na comparação loncastuximab tesirina vs. quimioterapia

Treatment (study)	N/ ESS	Events	Median OS (95% CI)	Lonca vs chemo HR (95% CI)
Lonca naive unadjusted (LOTIS-2)	80.0	54	10.12 (6.14, 12.09)	0.69 (0.51, 0.94)
Lonca weighted (LOTIS-2)	78.1	52	10.12 (6.34, 13.63)	Standard: 0.67 (0.50, 0.89) Bootstrap: 0.70 (0.51, 0.86)
Chemotherapy (CORAL extension)	266.0	201	5.85 (4.80, 7.14)	Comparator

Abbreviations: chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; ESS, effective sample size; HR, hazard ratio; Lonca, loncastuximab tesirine; N, sample size; OS, overall survival.

Fonte: Extraído de referência 4



Abbreviations: CT, chemotherapy; Lonca, loncastuximab tesirine; OS, overall survival; unadj, unadjusted.

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para SG resultado da MAIC não ancorada na comparação quimioterapia vs. loncastuximab tesirina

Fonte: Extraído de referência 4

Sobrevivência livre de progressão (SLP)

A análise comparativa para a SLP não foi submetida pelo TAIM uma vez que não foram publicados resultados de SLP para o estudo CORAL.

Taxa de resposta global

Os resultados para taxa de resposta global, na análise comparativa ajustada entre os estudos LOTIS-2 e CORAL, foram respetivamente, de 51,5% e 39,6% (razão de chances 1,53; IC95% 0,92 a 2,53). Destacar que se trata de uma comparação indireta não ancorada com um reduzido número de doentes face a dados de vida real (extensões 1 e 2 do estudo CORAL), sendo uma análise exploratória.

Tabela 14. Resultados da MAIC não ancorada para TRG na comparação loncastuximab tesirina vs. quimioterapia

Outcome	Method	Lonca ORR, n/N (%)	Chemotherapy ORR, n/N (%)	Lonca vs chemo Odds ratio (95% CI)
ORR	Naïve comparison (unadjusted)	41/80 (51.3)	110/278 (39.6)	1.51 (0.91, 2.50)
	Weighted GLM model†	40.7/79.1 (51.5)		1.53 (0.92, 2.53)
	Weighted sandwich estimator			1.53 (0.91, 2.54)

†Logistic regression

Abbreviations: chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; GLM, generalised linear model; Lonca, loncastuximab tesirine; ORR, objective response rate.

Fonte: Extraído de referência 4

Segurança

Subpopulação 2: Loncastuximab tesirina vs. R-POLA-BENDA

Para a comparação de segurança face a rituximab/polatuzumab/bendamustina, foram considerados os doentes que foram incluídos na análise comparativa de eficácia. De destacar que, no estudo GO29365, os dados de segurança foram publicados de forma conjunta (doentes tratados em 2ª linha ou posterior), não sendo individualizados os resultados de segurança para a subpopulação exposta a pelo menos duas linhas prévias. Apesar desta limitação, foi considerada exequível a comparação.

Após ajustamento, o tamanho amostral efetivo foi de 99 doentes versus a amostra do estudo original LOTIS-2 (n=102).

A análise comparativa ajustada dos resultados de segurança apresenta-se na Tabela 15.

Tabela 15. Comparação de segurança loncastuximab tesirina vs. R-Pola-Benda

Outcome	Lonca, n (%) (N=102)	Pola + BR, n (%) (N=151)	Lonca vs Pola + BR Odds ratio (95% CI)	Lonca vs Pola + BR Odds ratio (sandwich estimator 95% CI)
Discontinuations due to AEs (primary reason)	21.5 (21)	40 (26.5)	0.75 (0.41, 1.36)	0.75 (0.42, 1.36)
AE Grade 3-4				
Any AE, Grade 3-4	74.7 (74)	122 (80.8)	0.68 (0.37, 1.25)	0.68 (0.37, 1.26)
Anaemia	10.4 (10)	19 (12.6)	0.80 (0.35, 1.75)	0.80 (0.35, 1.82)
Infections and infestations	8.9 (8.9)	33 (21.9)	0.35 (0.15, 0.74)	0.35 (0.16, 0.78)
Neutropenia	25.2 (25)	49 (32.5)	0.69 (0.39, 1.21)	0.69 (0.39, 1.23)
Thrombocytopenia	15.1 (15)	31 (20.5)	0.68 (0.34, 1.32)	0.68 (0.34, 1.36)
SAEs, any grade				
Any SAE	39.9 (40)	86 (57)	0.50 (0.30, 0.83)	0.50 (0.30, 0.84)
Fatal AEs	7.0 (6.9)	17 (11.3)	0.59 (0.22, 1.42)	0.59 (0.23, 1.50)
Febrile neutropenia	1.6 (1.6)	15 (9.9)	0.15 (0.02, 0.59)	0.15 (0.03, 0.67)
Pneumonia	1.1 (1.1)	14 (9.3)	0.11 (0.01, 0.53)	0.11 (0.01, 0.88)
Pyrexia	1.9 (1.9)	13 (8.6)	0.21 (0.03, 0.79)	0.21 (0.04, 0.98)
Sepsis	1.1 (1.1)	15 (9.9)	0.10 (0.01, 0.49)	0.10 (0.01, 0.81)

Text in bold and italics indicates significantly lower odds for loncastuximab tesirine
Abbreviations: AE, adverse event; Lonca, loncastuximab tesirine; Pola + BR, polatuzumab plus bendamustine plus rituximab; SAE, serious adverse event.

Fonte: Extraído de referência 4

Eventos adversos

Não foram apresentados dados comparativos para eventos adversos.

Eventos adversos graves

Na análise comparativa ajustada, verificaram-se 39,9 (40%) e 86 (57%) EA graves nos estudos LOTIS-2 e GO29365, respetivamente [razão de chances 0,50 (IC95% 0,30 a 0,83), sugerindo valor terapêutico acrescentado nesta medida.

Descontinuação por eventos adversos

Na análise comparativa ajustada, verificaram-se 21,5 (21%) e 40 (26,5%) descontinuações por EA nos doentes dos estudos LOTIS-2 e GO29365, respetivamente [razão de chances 0,75 (0,41 a 1,36).

Mortalidade atribuída a eventos adversos

Na análise comparativa ajustada, verificaram-se 7 (6,9%) e 17 (11,3%) eventos adversos fatais nos doentes dos estudos LOTIS-2 e GO29365, respetivamente [razão de chances 0,59 (0,22 a 1,50)].

Subpopulação 2: Loncastuximab tesirina vs. outras terapêuticas paliativas

Não foram apresentados resultados comparativos de segurança para loncastuximab tesirina versus outras terapêuticas paliativas (quimioterapia).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de loncastuximab tesirina foi depois analisado para cada medida de resultado.

Subpopulação 1: Adultos com LDGCB/HGBL recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis para tratamento com CAR-T cells

Loncastuximab tesirina vs. CAR-T cells

Medida de resultado	Pontuação	Comparador	Benefício adicional	Motivo
Sobrevivência global	9	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Qualidade de vida por escala validada	9	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	5	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Taxa de resposta	4	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos	6	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos graves	7	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Descontinuação por eventos adversos	8	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado

Subpopulação 2: Adultos com LDGCB/HGBL recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de

tratamento sistêmico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells ou em recaída após CAR-T.

Loncastuximab tesirina vs. R-POLA-BENDA

Medida de resultado	Pontuação	Comparador	Benefício adicional	Motivo
Sobrevivência global	9	R-POLA-BENDA	Não demonstrado	-
Qualidade de vida por escala validada	9	R-POLA-BENDA	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	5	R-POLA-BENDA	Não demonstrado	-
Taxa de resposta	4	R-POLA-BENDA	Não demonstrado	-
Eventos adversos	6	R-POLA-BENDA	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos graves	7	R-POLA-BENDA	Demonstrado	-
Descontinuação por eventos adversos	8	R-POLA-BENDA	Não demonstrado	-
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	R-POLA-BENDA	Não demonstrado	-

Loncastuximab tesirina vs. outras terapêuticas paliativas (quimioterapia)

Medida de resultado	Pontuação	Comparador	Benefício adicional	Motivo
Sobrevivência global	9	Quimioterapia	Demonstrado	-
Qualidade de vida por escala validada	9	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Sobrevivência livre de progressão	5	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Taxa de resposta	4	Quimioterapia	Não demonstrado	-
Eventos adversos	6	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Eventos adversos graves	7	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado

Descontinuação por eventos adversos	8	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado
Mortalidade atribuída a eventos adversos	9	Quimioterapia	Não provado	Não avaliado

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Para a subpopulação 1: Não foi apresentada evidência comparativa de loncastuximab tesirina versus CAR-T cells.

Para a subpopulação 2: foi apresentada uma comparação indireta ajustada, não ancorada, versus rituximab/polatuzumab/bendamustina e outras terapêuticas paliativas.

Conforme descrito na metodologia de avaliação farmacoterapêutica de tecnologias de saúde,⁷ os métodos MAIC e simulated treatment comparisons (STC) podem ser utilizados para efetuar comparações entre estudos de braço único. Dado o elevado potencial de viés, a utilização de métodos de ajustamento de populações para incluir dados de estudos não comparativos (só com um braço), não é recomendada exceto em situações excepcionais. Dado que a indicação em avaliação é considerada como pertencendo a umas destas situações excepcionais, considera-se aceitável a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) não ancoradas.

Destacar que, apesar da metodologia acima referida definir que deverão ser utilizados simultaneamente as metodologias MAIC e STC, sendo que a demonstração de prova de benefício adicional implicaria que os dois métodos (MAIC e STC) dessem resultados concordantes, não foram submetidos dados analisados com recurso à metodologia STC, tendo sido submetidos unicamente resultados da utilização do método MAIC.

Adicionalmente, uma comparação não ancorada assume que o efeito absoluto da intervenção pode ser previsto com base nas características da população, ou seja, pressupõe que todas as variáveis prognósticas e modificadoras de efeito são incluídas no modelo de previsão. A falha deste pressuposto implica um nível de viés nas comparações efetuadas de difícil quantificação. Quando medidas de efeito baseadas em comparações não ancoradas são usadas, é necessário demonstrar

a dimensão de erro plausível devido à falta de inclusão de variáveis no ajustamento, no efeito relativo estimado. No entanto, não foram submetidos dados relativos à falta de inclusão de variáveis no ajustamento nem a dimensão de erro plausível no efeito relativo estimado.

Destacar que ainda que: No ensaio LOTIS-2, não foram gerados dados de eficácia para o subgrupo de doentes com doença volumosa, definida como ≥ 10 cm no diâmetro lesional mais longo; este critério foi definido na 2ª versão do protocolo, devido à baixa taxa de resposta numa análise interina do estudo de fase 1, pelo que os dados disponíveis sugerem a futilidade desta terapêutica neste subgrupo de doentes; os dados comparativos indiretos face a outras terapêuticas paliativas (quimioterapia/radioterapia/corticoterapia) foram gerados com recurso a evidência não aleatorizada em contexto real. Não foi devidamente fundamentada a impossibilidade de comparação indireta com o braço controlo (R-Benda) do ensaio GO29365, e encontra-se sobejamente descrito não só o risco de viés dos estudos em contexto real, como também, que os resultados de uma intervenção em contexto real podem ser consideravelmente diferentes dos obtidos em ambiente de ensaio clínico. Assim, a comparação com recurso às extensões 1 e 2 do estudo CORAL deve ser considerada meramente exploratória; não foram incluídos dados comparativos indiretos para medidas identificadas como críticas, nomeadamente qualidade de vida; se trata de comparações indiretas não ancoradas realizadas com um reduzido número de doentes; apesar de terem sido identificados doze fatores como potenciais modificadores de efeito para as comparações indiretas, apenas cinco foram incluídos na MAIC vs. R-Pola-Benda e três na MAIC vs. quimioterapia, o que significa que o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

A qualidade da evidência submetida é classificada como baixa para todas as medidas de resultado. A qualidade global da evidência é classificada como muito baixa. Qualidade muito baixa significa muito baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a confiança nas estimativas de efeito é muito limitada. O verdadeiro efeito pode ser muito diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional de loncastuximab tesirina em monoterapia para o “tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.”

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de loncastuximab tesirina na população de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, em que a intervenção era loncastuximab tesirina, e os comparadores rituximab+bendamustina+polatuzumab vedotina, e outras terapêuticas paliativas (quimioterapia, radioterapia, corticoterapia, terapêuticas de suporte).

O estudo LOTIS-2³ decorreu em 28 hospitais nos EUA, Reino Unido, Itália e Suíça (Portugal não participou), de fase 2, aberto, de braço único, que incluiu doentes com idade igual ou superior a 18 anos e com diagnóstico de Linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, recidivante ou refratário após dois ou mais tratamentos sistémicos. Os doentes elegíveis receberam loncastuximab tesirina, por via intravenosa, no dia 1 de cada ciclo de 21 dias, na dose de 150 µg/kg por dois ciclos, depois 75 µg/kg, durante 1 ano ou até recidiva, progressão da doença, morte ou toxicidade inaceitável. Foram incluídos doentes com idade igual ou superior a 18 anos; diagnóstico histológico de Linfoma B difuso de grandes células (classificação da OMS de 2016; incluindo DLBCL sem outra especificação, linfoma de células B de alto grau com rearranjos MYC e BCL2 ou BCL6, ou com rearranjos MYC e BCL2 e BCL6 e primário linfoma de células B do mediastino); doença recidivante ou refratária após dois ou mais regimes de tratamento sistémico; doença mensurável (classificação de Lugano de 2014); performance status (ECOG) de 0–2; função orgânica adequada (neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^3$ por µL; plaquetas $\geq 75 \times 10^3$ por µL; alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase e gama-glutamilttransferase $\leq 2,5$ vezes o limite superior de normal [LSN]; bilirrubina $\leq 1,5$ vezes o LSN; e creatinina $\leq 1,5$ vezes o LSN ou creatinina calculada depuração ≥ 60 mL/min). Foram excluídos os doentes com doença volumosa (≥ 10 cm no diâmetro lesional mais longo; este critério foi definido na 2ª versão do protocolo, devido à baixa taxa de resposta numa análise interina do estudo de fase 1); histologia de Linfoma de Burkitt; transplante medula óssea recente (autólogo até 30 dias e alogénico nos 60 dias anteriores); cirurgia, radioterapia ou tratamento oncológico ou experimental nos 14 dias prévios ao início do estudo; envolvimento do SNC por linfoma ativo (parenquimatoso ou leptomeníngeo); comorbilidades significativas. A medida de resultado primária do estudo foi a taxa de resposta global, de acordo com a Classificação de Lugano de 2014, conforme determinado pela revisão central em todos os doentes tratados. Dos 145 doentes recrutados, a mediana de idade foi 66 anos (23 a 94), 14% tinham 75 anos ou mais de idade, 59% eram do sexo masculino e 94% tinham um ECOG de 0 a 1, 90% eram caucasianos, 3% negros e 2% asiáticos. O diagnóstico foi de LDGCB não especificado em 88% (incluindo 20% com

LDGCB resultante de linfoma de baixo grau) e linfoma de células B de alto grau em 7%. O número mediano de terapêuticas anteriores foi de 3 (2 a 7), 43% dos doentes receberam duas terapêuticas prévias, 24% três terapêuticas prévias e 32% mais de 3 terapêuticas, 63% dos doentes tinham doença refratária, 17% com transplante de células estaminais prévio, e 9% terapêutica com CAR-T cells. Dos doentes incluídos no ensaio, 70 obtiveram resposta completa ou parcial (ORR 48,3% [IC95% 39,9 a 56,7]), 36 obtiveram resposta completa e 34 resposta parcial. O tempo mediano até primeira resposta foi de 41 dias (35 a 247) e a duração mediana de resposta foi de 13,37 meses (IC95% 6,87 a NE), tendo sido de 5,7 meses (IC95% 1,64 a 9,26) para os doentes com resposta parcial, não tendo sido atingida a mediana para os doentes com CR. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 4,9 meses (IC95% 2,9 a 8,3) e sobrevida global mediana de 9,9 meses (IC95% 6,7 a 11,5).

Face à ausência de evidência comparativa direta entre o medicamento em avaliação e os comparadores definidos na matriz de avaliação, o TAIM apresentou uma revisão sistemática da literatura e uma comparação indireta via Matching adjusted indirect comparison (MAIC)⁴ com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança comparativas do loncastuximab tesirina face a CAR-T cells (subpopulação 1) e rituximab+bendamustina+polatuzumab/outras terapêuticas paliativas (subpopulação 2).

A comparação indireta via matching adjusted indirect comparison (MAIC), submetida pela empresa, foi considerada adequada para a presente avaliação, uma vez que a realização de MAIC é apenas considerada aceitável quando não é possível a realização de outro método de comparação indireta mais robusto, como é o caso de uma meta análise em rede, e quando se trata de uma doença rara ou ultra-rara. Estes pressupostos estão cumpridos pelo que foi incluída a MAIC na avaliação farmacoterapêutica.

Dos 45 estudos incluídos na revisão sistemática, apenas 3 estudos foram considerados relevantes e adequados para realizar análises MAIC, tendo os restantes 42 estudos sido excluídos pelos seguintes motivos: em 28 estudos, a intervenção não fazia parte da lista final de intervenções de interesse (nomeadamente CAR-T cells e pixantrona); seis estudos tinham um tamanho amostral inferior a 30 doentes; sete estudos não apresentavam análises de subgrupo para o setting em análise (>2 linhas terapêuticas prévias) ou a população incluída não foi considerada representativa da população de interesse.

Para a subpopulação 1: Adultos com LDGCB/HGBL recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis para tratamento com CAR-T cells, não foi apresentada evidência comparativa de loncastuximab tesirina versus CAR-T cells.

Para a subpopulação 2: Adultos com LDGCB/HGBL recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells ou em recaída após CAR-T cells, na comparação indireta ajustada, de loncastuximab tesirina face a rituximab/polatuzumab/bendamustina (R-Pola-Benda), foram considerados os resultados do estudo LOTIS-2 (tendo sido excluídos os doentes com linfoma transformado (n=29)) e do estudo GO29365 (extensão). O ajustamento foi possível para o número de linhas de tratamento prévias (2 vs. ≥ 3), refratariedade ao tratamento de 1ª linha (%), pontuação IPI (<3 vs. ≥ 3) e HGBL (%). O tamanho efetivo da amostra de doentes, após ajustamento, foi de 88 doentes, o que corresponde a uma redução de 14% versus a amostra do estudo original LOTIS-2.

Relativamente ao indicador sobrevivência global, na análise ajustada, não se verificou uma redução do risco de morte nos doentes do estudo LOTIS-2 comparativamente aos doentes da extensão do estudo GO29365 (razão de riscos 1,07; IC95% 0,75 a 1,51), sem diferença estatisticamente significativa; na análise ajustada da sobrevivência livre de progressão, não se verificou uma redução do risco de morte/progressão (razão de riscos 1,24; IC95% 0,87 a 1,76); as taxas de resposta global foram respetivamente, de 48,3% e 50,0% (razão de chances 0,93; IC95% 0,53 a 1,64), diferença sem significado estatístico. Na análise comparativa ajustada, verificaram-se 39,9 (40%) e 86 (57%) EA graves nos estudos LOTIS-2 e GO29365, respetivamente [razão de chances 0,50 (IC95% 0,30 a 0,83), sugerindo valor terapêutico acrescentado nesta medida.

Para a subpopulação 2: Adultos com LDGCB/HGBL recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells ou em recaída após CAR-T cells, na comparação indireta ajustada, de loncastuximab tesirina face a outras terapêuticas paliativas (quimioterapia), foram considerados os resultados do estudo LOTIS-2, tendo sido excluídos os doentes com idade superior a 67,7 anos (n=65), uma vez que o doentes mais velho incluído no estudo CORAL tinha 67,7 anos, e os resultados das extensões 1 e 2 do estudo CORAL. O ajustamento foi possível para o género masculino (%), ASCT prévio (%) e pontuação IPI (<3 vs. ≥ 3). O tamanho efetivo da amostra de doentes, após ajustamento, foi de 78 doentes, o que corresponde a uma redução de 2% versus a amostra do estudo original LOTIS-2 (n=80).

Relativamente à medida de eficácia sobrevivência global, na análise ajustada, verificou-se uma redução do risco de morte nos doentes do estudo LOTIS-2 comparativamente aos doentes da extensão do estudo CORAL (razão de riscos 0,67; IC95% 0,50 a 0,89). Destacar que a sobrevivência global foi definida como um indicador secundário no estudo LOTIS-2, que se trata de uma comparação indireta não ancorada com um reduzido número de doentes face a dados de vida real (extensões 1

e 2 do estudo CORAL), sendo uma análise exploratória; os resultados para taxa de resposta global, foram respetivamente, de 51,5% e 39,6% (razão de chances 1,53; IC95% 0,92 a 2,53). Não foram avaliados dados comparativos de segurança para esta comparação.

9. Valor terapêutico acrescentado

Analisou-se o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de loncastuximab tesirina, em monoterapia para o “tratamento de doentes adultos com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) recidivante ou refratário e linfoma de células B de alto grau (HGBL) após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica.”

Considerou-se que relativamente a:

Subpopulação 1 - adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis para tratamento com CAR-T cells: Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado do loncastuzimab tesirina face ao comparador CAR-T cells.

Subpopulação 2 - adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells: loncastuximab tesirina face ao comparador rituximab/polatuzumab/bendamustina (R-Pola-Benda) não demonstrou valor terapêutico acrescentado; loncastuximab tesirina face a outras terapêuticas paliativas (quimioterapia) apresenta sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

- Subpopulação 1 - adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, elegíveis para tratamento com CAR-T cells: Não foi apresentada evidência comparativa de loncastuximab tesirina face CAR-T cells nesta subpopulação.
- Subpopulação 2 - adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells: loncastuximab tesirina face ao comparador rituximab/polatuzumab/bendamustina (R-Pola-Benda), na análise indireta ajustada, relativamente à medida de eficácia sobrevivência global, não mostrou uma redução do risco de morte nos doentes do estudo LOTIS-2 comparativamente aos doentes da extensão do estudo GO29365 (razão de riscos 1,07; IC95% 0,75 a 1,51); não se verificou uma redução do risco de morte/progressão (razão de riscos 1,24; IC95% 0,87 a 1,76). Adicionalmente, as taxas

de resposta globais foram, respetivamente, de 48,3% e 50,0% (razão de chances 0,93; IC95% 0,53 a 1,64). Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa na medida de segurança, eventos adversos graves (razão de chances 0,49 (0,29-0,81), favorável a loncastuximab tesirina.

- Subpopulação 2 - adultos com LDGCB recidivante ou refratário, após duas ou mais linhas de tratamento sistémico, inelegíveis para tratamento com CAR-T cells: loncastuximab tesirina face ao comparador outras terapêuticas paliativas (quimioterapia), na análise indireta ajustada, relativamente à medida de eficácia sobrevivência global, verificou-se uma redução do risco de morte nos doentes do estudo LOTIS-2 comparativamente aos doentes da extensão do estudo CORAL (razão de riscos 0,67; IC95% 0,50 a 0,89). Adicionalmente, as taxas de resposta global foram, respetivamente, de 51,5% e 39,6% (razão de chances 1,53; IC95% 0,92 a 2,53).

Destacar, que o ensaio LOTIS-2 não incluiu doentes com doença volumosa, definida como ≥ 10 cm no diâmetro lesional mais longo, tendo este critério sido definido na 2ª versão do protocolo, devido à baixa taxa de resposta numa análise interina do estudo de fase 1, pelo que os dados disponíveis sugerem a futilidade desta terapêutica neste subgrupo de doentes.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Zynlonta (loncastuximab tesirina) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

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

11. Conclusões

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

Zynlonta (loncastuximab tesirina)

hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

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

- Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Ivosidenib). INFARMED IP. 19 de janeiro de 2024;
- Added Therapeutic Value Dossier, Treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL), after two or more lines of systemic therapy, Zynlonta® (Loncastuximab tesirine Powder for concentrate for solution for infusion 10 mg), October 2023;
- Clinical Study Report, ADCT-402-201 (FINAL), A PHASE 2 OPEN-LABEL SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF LONCASTUXIMAB TESIRINE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL), 11 Apr 2023, Version 2.0.;
- MAICs of loncastuximab tesirine versus relevant comparators for the treatment of R/R DLBCL after two or more lines of systemic therapy, MAIC report Date of preparation: 22/03/2023 Version: 1.1;
- Sehn L, Hertzberg M, Opat S, et al. Polatuzumab Vedotin plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory DLBCL: Survival Update and New Extension Cohort Data. *Blood Adv* 2022;6(2):533–543; doi: 10.1182/BLOODADVANCES.2021005794;
- E Van Den Neste, et al, Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study, *Bone Marrow Transplantation* (2016) 51 – 57;
- Metodologia de avaliação farmacoterapêutica de tecnologias de saúde, Versão 3.0, Data da publicação 05 de agosto de 2022 INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Lisboa.