



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Lunsumio (mosunetuzumab)

we wskazaniu:
w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów
z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang.
follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co
najmniej dwie terapie układowe

Opracowanie analityczne

Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023

Nr: 13/2023

Data ukończenia: 10.03.2023

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	2
1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE	7
2 PRZEDMIOT ANALIZY	10
2.1 Informacje podstawowe	10
2.2 Szczegółowe warunki stosowania.....	11
2.2.1. Przeciwwskazania.....	11
2.2.2. Diagnostyka	12
3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ	14
3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego	14
3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)	14
3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne	16
3.1.3. Kryteria populacji docelowej.....	17
3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.....	20
3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	23
3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	25
3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych .	25
3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.	25
3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	25
3.6 Horizon scanning.....	27
4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ	29
4.1 Szacowanie wielkości populacji	29
4.1.1. Opis metodyki	29
4.1.2. Wyniki oszacowań.....	29
4.2 Podsumowanie szacowania populacji.....	29
5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH	31
5.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych	31
5.2 Opis badań	31
5.3 Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii	38
5.4 Ocena jakości badań.....	43
5.4.1. Ocena jakości badań wg NICE	43
5.4.2. Opis komparatora.....	43
5.4.3. Opis punktów końcowych.....	43
5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania	44
5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania	44
5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania.....	44
5.5 Podsumowanie jakości materiału dowodowego	44
6 OCENA SIŁY INTERWENCJI	45

6.1	Charakterystyka badania	37
6.2	Ocena skuteczności klinicznej	45
6.3	Ocena bezpieczeństwa stosowania	48
6.4	Podsumowanie siły interwencji	50
7	OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI	51
7.1	Oszacowanie kosztów terapii i komparatora	51
7.1.1.	Założenia	51
7.1.2.	Dane wejściowe	51
7.1.3.	Wyniki	52
7.2.	Model farmakoekonomiczny	53
7.2.1.	Założenia	53
7.2.2.	Dane wejściowe	54
7.2.3.	Wyniki	54
7.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA	56
7.4.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	56
7.5.	Podsumowanie oceny ekonomicznej	58
8.	OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA	60
8.1.	Niepewność metodyki materiału dowodowego	60
8.2.	Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (<i>transferability</i>)	60
8.3.	Niepewność dodatkowych danych	60
8.4.	Niepewność założeń modelu ekonomicznego	60
8.5.	Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego	60
8.6.	Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania	60
9.	ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH	61
9.1.	Populacja docelowa	61
9.2.	Wskaźniki oceny efektywności	61
9.3.	Oczekiwane korzyści zdrowotne	61
10.	PIŚMIENNICTWO	62
11.	ZAŁĄCZNIKI	64
11.1.	Fragmenty EPAR	64
11.2.	Strategie wyszukiwania	66
11.3.	Diagramy selekcji publikacji	68

WYKAZ SKRÓTÓW

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
allo-HSCT	allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa
anty-CTLA-4	przeciwciała terapeutyczne anty-CTLA-4 (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST	aminotransferaza asparaginianowa
auto-HSCT	autologiczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>autologous hematopoietic stem cell transplantation</i>)
auto-SCT	przeszczep komórek macierzystych, ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>
BTK	kinaza tyrozynowa Brutona (ang. <i>Bruton's tyrosine kinase</i>)
CAR-T	terapia limfocytami T z chimerycznymi receptorami antygenowymi (ang. <i>chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CLL	przewlekła białaczka limfocytowa (ang. <i>chronic lymphocytic leukemia</i>)
CR	całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i>)
CRR	wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. <i>complete response rate</i>)
CRS	zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
DALY	lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. <i>disability-adjusted life year</i>)
DLBCL	chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>)
DOCR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of complete response</i>)
DoR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC	Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz dot. jakości życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz dot. jakości życia (ang. <i>The EQ-5D-5L descriptive system uses the same five dimensions as the EQ-5D-3L but has two extra levels of severity in each dimension</i>)
EQ-VAS	wzrokowa skala analogowa (ang. <i>EuroQol Visual analogue scale</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FACT-LymS	funkcjonalna ocena terapii nowotworowej dla chłoniaka, podskala "dodatkowych wątpliwości" (ang. <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma "Additional concerns" Subscale</i>)
FAERS	System raportowania zdarzeń niepożądanych FDA (ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)

FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>follicular lymphoma</i>)
FL3B	chłoniak grudkowy stopnia 3B (ang. <i>follicular lymphoma grade 3B</i>)
GBD	globalne obciążenie chorobami (ang. <i>global burden of disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B
HCV	wirus zapalenia wątroby typu C
HIV	wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HLH	limfohistiocytoza hemofagocytarna
HR	Współczynnik hazardu (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health related quality of life</i>)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IHME	Instytut Metryk Zdrowia i Ewaluacji (ang. <i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>)
INHL	chłoniak nieziarniczy o powolnym przebiegu (ang. <i>Indolent Non-Hodgkin Lymphoma</i>)
INV	badacz (ang. <i>investigator</i>)
IPD-1	inhibitor receptora programowanej śmierci 1
IPD-L1	inhibitor ligandu receptora programowanej śmierci 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	niezależna komisja weryfikacyjna (ang. <i>Independent Review Committee</i>)
IRF	niezależna jednostka oceniająca (ang. <i>Independent Review Facility</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i>)
MCL	chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZL	chłoniak strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>)
NA	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)
NBP	Narodowy Bank Polski
NCCN	Narodowa Kompleksowa Sieć Onkologiczna (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nie-Hodgkina (ang. <i>non-Hodgkin lymphoma</i>)
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej (ang. <i>The National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) – angielska agencja HTA
ORR	wskaźnik ogólnych odpowiedzi (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>)
OUN	ośrodkowy układ nerwowy

PA	Prezes Agencji
PCR	łańcuchowa reakcja polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PET	pozytonowa emisyjna tomografia
PET-CT	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (ang. <i>positron emission tomography-computed tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PMBCL	pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>)
PR	odpowiedź częściowa (ang. <i>partial response</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALYG	zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i>)
QALYs	lata życia skorygowane i jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i>)
RCT	randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
RP	Rada Przejrzystości
SD	choroba stabilna (ang. <i>stable disease</i>)
SLL	chłoniak z małych limfocytów (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>)
SRP	Stanowisko Rady Przejrzystości
TLS	zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>)
UE	Unia Europejska
ULN	górna granica normy (ang. <i>upper limit normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	światowa organizacja zdrowia (ang. <i>world health organisation</i>)
YLL	utracone lata życia (ang. <i>Years of Life Lost</i>)

1 KLUCZOWE INFORMACJE / PODSUMOWANIE

1.1 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest lek Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Lek stosowany jest przez 8 cykli o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby. Dożylny mosunetuzumab podaje się w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: 1 mg w 1. dniu cyklu, 2 mg w 8. dniu cyklu 1, 60 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2 oraz 30 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnym. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli, powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli), o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.

Substancja czynna, mosunetuzumab, jest humanizowanym, pełnej długości przeciwciałem monoklonalnym anti-CD20/CD3 podklasy IgG1, wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego technologią rekombinacji DNA.

1.2 Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zgodnie z przedstawionymi publikacjami oceniany lek może stanowić alternatywną technologię wobec leków/schematów stosowanych w leczeniu/ zapobieganiu progresji chłoniaka grudkowego u pacjentów z chorobą oporną na leczenie z zastosowaniem schematów zawierających rytuksymab lub obinutuzumab.

Aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem w drugiej i kolejnej linii leczenia, natomiast w przypadku braku takiej możliwości brak jest refundowanych substancji, co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia OS w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W ~20% przypadków przebieg choroby jest agresywny z krótkotrwałymi okresami remisji, częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem.

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

1.3 Ocena populacji docelowej

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje zawarte w opracowaniu analitycznym do raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego dla leku Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi (ICD-10: C82)¹.

Populację docelową, tj. pacjentów, u których wystąpiła oporność/nawrót po co najmniej 2 liniach leczenia, oszacowano na ok. 80 pacjentów w pierwszym roku i ok. 140 w latach kolejnych.

Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego zastosowanych wcześniej leków, a także jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu (np. idelalizyb) wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań.

¹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82)*, Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 5/2022, Warszawa, 03 luty 2022 r., str. 19 – 20.

1.4 Ocena jakości dowodów naukowych

Przedstawione badanie kliniczne GO29781 było badaniem fazy I/II, wielośrodkiem, prospektywnym, jednoramiennym typu otwartego. Jakość oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów.

Przedstawiona w analizie publikacja pozwala w sposób ograniczony przedstawić skuteczność leczenia z zastosowaniem mosunetuzumabu w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Ze względu na dostępność alternatywnych terapii dla włączonej populacji, preferowane by było zaprojektowanie badania dwuramiennego RCT. Zamiast tego, wyniki badania są analizowane w kontekście przeglądu systematycznego literatury. Należy również zauważyć, że jest to choroba najczęściej przebiegająca dość łagodnie i powoli, dlatego średnia długość życia chorych wynosi kilkanaście lat, natomiast zastosowanie ocenianej technologii wiąże się z częstym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych, co może istotnie wpływać na jakość życia pacjentów. Brak porównania z grupą kontrolną wpływa negatywnie na wnioskowanie.

1.5 Ocena siły interwencji

Wyniki badań rejestracyjnych mogą sugerować istotną klinicznie skuteczność mosunetuzumabu w odniesieniu do wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi jednak brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu. Mediana OS nie została osiągnięta. 12 – miesięczny wskaźnik przeżycia oszacowany na podstawie estymatorów Kaplana- Meiera wyniósł 93%.

Mediana PFS wyniosła 17,9 miesiąca, a 12- i 18- miesięczny wskaźnik PFS wyniósł odpowiednio 57,7% i 47,0%.

Zgodnie z oceną niezależnej komisji całkowitą odpowiedź odnotowano u 54 pacjentów (60% [95% CI: 49,1–70,2]). Mediana DOR oceniona wg niezależnego komitetu wyniosła 22,8 miesięcy (95% CI 9,7–nie osiągnięto). Mediana DOCR nie była możliwa do oszacowania. Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera 56,9% (95% CI 44,1– 69,6) wszystkich odpowiedzi i 63,7% (48,0 – 79,4) całkowitych odpowiedzi utrzymało swoje odpowiedzi przez co najmniej 18 miesięcy. ORR oceniony przez IRF wyniósł 80,0% (95% CI: 70,3 – 87,7).

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zidentyfikowano na podstawie wyników kluczowego badania klinicznego GO29781 u pacjentów leczonych zalecaną dawką (N=218). U pacjentów występował chłoniak grudkowy (41,3%), chłoniak rozlany z dużych komórek B/przekształcony chłoniak grudkowy (40,4%), chłoniak z komórek płaszczka (11,5%), transformacja Richtera (6,4%) oraz inne zmiany histologiczne (0,5%). U prawie wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE). Najczęstszym i najcięższym AE był zespół uwalniania cytokin (CRS). Wszystkie udokumentowane zdarzenia CRS zostały rozwiązane. Jako bardzo częste AE wymienione również zostały: neutropenia, gorączka, hipofosfatemia i ból głowy a jako ciężkie gorączka oraz zapalenie płuc.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

1.6 Ocena ekonomiczna

Przedstawiono wyniki oszacowania kosztu stosowania terapii u jednego pacjenta dla minimalnego wariantu tj. 8 cykli oraz maksymalnego wariantu tj. 17 cykli. Wynosiły one odpowiednio ok. ████████ PLN oraz ok. ████████ PLN.

Przeprowadzone oszacowania dot. kosztowej efektywności (ICER) należy traktować z ostrożnością ze względu na przedstawione dane kliniczne, które nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tego wskaźnika.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w wariantach maksymalnym (dla 17 cykli) wyniósł ok. ████████ PLN/LYG, ████████ ████████ (ceny efektywne kosztowo). Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie ok. ████████ PLN/LYG i ████████ aktualny próg o ok. ████████. Dla wariantu minimalnego tj. dla podania 8 cykli ICER wyniósł ok. ████████ PLN/LYG, ████████. W analizie wrażliwości ICER mieścił się w zakresie ok. ████████ PLN. Dla minimalnego kosztu technologia była ████████

i [REDACTED], z kolei dla maksymalnej ceny leku próg [REDACTED]. W modelu nie uwzględniono innych kosztów poza kosztami leków, nie uwzględniono także działań niepożądanych i możliwości przerywania leczenia przed śmiercią.

Nie odnaleziono żadnych analiz farmakoekonomicznych dotyczących leku Lunsumio. Odnaleziono jedynie, wykonaną przez IQWiG, ocenę kosztów dostarczoną przez sponsora jednakże nie zawiera ona informacji o kosztowej efektywności ocenianej technologii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym 1 rekomendację pozytywną oraz 2, w których prace administracyjne nad rozstrzygnięciem decyzji refundacyjnych wciąż trwają bądź są planowane. Niemiecka pozytywna ocena dla leku Lunsumio wskazuje na niewymierne korzyści zdrowotne z zastosowania leku. Wg G-BA informacje dostarczone przez sponsora nie pozwalają na obliczenie inkrementalnych efektów wynikających z zastosowania ocenianej technologii.

1.7 Ocena niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

2 PRZEDMIOT ANALIZY

W rozdziale przedstawiono dane dotyczące ocenianej technologii lekowej na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w oparciu o Raport EMA (ang. European Public Assessment Report, EPAR).

2.1 Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Lunsumio 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, numer GTIN 07613326061001 Lunsumio 30 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, numer GTIN 07613326061087																									
Substancja czynna	Mosunetuzumab																									
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i> , FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. ICD-10: C82 chłoniak grudkowy ICD-11: 2A80 chłoniak grudkowy ORPHAcode: 545 ²																									
Kryteria diagnostyczne	Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, zwłaszcza jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) — szczególnie znaczne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, objawy ogólne. Pomocne w zdiagnozowaniu transformacji jest badanie PET (pozytonowa tomografia emisyjna) w połączeniu z tomografią komputerową (PET-CT). ³																									
Pozostałe zarejestrowane wskazania	-																									
Dawkowanie	Zalecane dawki produktu leczniczego Lunsumio dla każdego 21-dniowego cyklu przedstawiono w tabeli poniżej. Tabela 1. Dawka produktu leczniczego Lunsumio dla pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień leczenia</th> <th>Dawka produktu leczniczego Lunsumio</th> <th>Czas trwania infuzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Cykl 1</td> <td>Dzień 1.</td> <td>1 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8.</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 15.</td> <td>60 mg</td> </tr> <tr> <td>Cykl 2</td> <td>Dzień 1.</td> <td>60 mg</td> </tr> <tr> <td>Cykl 3 i kolejne</td> <td>Dzień 1.</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>W cyklu 1 infuzję produktu leczniczego Lunsumio należy podawać przez minimum 4 godziny. Jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1, kolejne infuzje produktu leczniczego Lunsumio mogą być podawane w ciągu 2 godzin.</p> Tabela 2. Premedykacja, którą należy zastosować u pacjentów przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio w infuzji <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pacjenci wymagający premedykacji</th> <th>Premedykacja</th> <th>Sposób podawania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci.</td> <td>Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu.</td> <td>Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.</td> </tr> <tr> <td>Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia.</td> <td>Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodoru difendyraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego. Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu.</td> <td>Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.</td> </tr> </tbody> </table>	Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Lunsumio	Czas trwania infuzji	Cykl 1	Dzień 1.	1 mg	Dzień 8.	2 mg	Dzień 15.	60 mg	Cykl 2	Dzień 1.	60 mg	Cykl 3 i kolejne	Dzień 1.	30 mg	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Sposób podawania	Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci.	Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu.	Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.	Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia.	Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodoru difendyraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego. Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu.	Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.
Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Lunsumio	Czas trwania infuzji																								
Cykl 1	Dzień 1.	1 mg																								
	Dzień 8.	2 mg																								
	Dzień 15.	60 mg																								
Cykl 2	Dzień 1.	60 mg																								
Cykl 3 i kolejne	Dzień 1.	30 mg																								
Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Sposób podawania																								
Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci.	Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu.	Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.																								
Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia.	Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodoru difendyraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego. Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu.	Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.																								

²[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8750&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Follicular-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Follicular-lymphoma&title=Follicular%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8750&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Follicular-lymphoma&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Follicular-lymphoma&title=Follicular%20lymphoma&search=Disease_Search_Simple) [dostęp: 08.02.2023 r.]

³ PTOK 2020 s. 18.

	<p>Produkt leczniczy Lunsumio należy podawać przez 8 cykli, o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.</p> <p>Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli, powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli), o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.</p>
Droga podania	Infuzja dożylna.
Mechanizm działania	<p>Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anti-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną komórką T, prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzymów z aktywowanych komórek T przez synapsę immunologiczną indukuje lizę komórek B, prowadząc do śmierci komórki.</p> <p>Produkt leczniczy Lunsumio powoduje zmniejszenie liczby komórek B (określone jako liczbę komórek B CD9 < 0,07 x 10⁹/l) i hipogammaglobulinemię (określoną jako poziom IgG < 500 mg/dl).</p>
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC L01XC
Status leku sierocego	Wnioskodawca Roche Registration GmbH złożył w dniu 10 września 2021 r. do Europejskiej Agencji Leków (EMA) wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lunsumio, w drodze procedury scentralizowanej objętej art. 3 ust. 1 i pkt 1 załącznika rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Lunsumio został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy EU/3/21/2517 w dniu 12.11.2021 r. w następującym schorzeniu: chłoniak grudkowy.
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Data dopuszczenia do obrotu	<p>Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.</p> <p>03.06.2022</p> <p>Lunsumio 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/22/1649/001</p> <p>Lunsumio 30 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/22/1649/002</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Roche Pharma AG</p> <p>Emil-Barell-Strasse 1</p> <p>79639 Grenzach-Wyhlen</p> <p>Niemcy</p>

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio. Ostatnia aktualizacja 23.06.2022 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 26.08.2022] oraz Lunsumio CHMP assessment report https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lunsumio-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp 26.08.2022].

2.2 Szczegółowe warunki stosowania

2.2.1. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, L-metionina, kwas octowy, sacharoza, polisorbat 20 [E 432], woda do wstrzykiwań).

Nie można wykluczyć przemijającego, istotnego klinicznie wpływu na substraty CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. warfarynę, worykonazol, cyklosporynę itp.), ponieważ rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Lunsumio powoduje przemijające zwiększenie stężenia cytokin, co może powodować hamowanie enzymów CYP450. Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Lunsumio u pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym należy rozważyć monitorowanie leczenia. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.

Nie zaleca się stosowania leku w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Lunsumio.

Produkt leczniczy Lunsumio wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów, u których wystąpią zdarzenia upośledzające świadomość, należy poddać ocenie i zalecić im, aby do czasu ustąpienia objawów nie prowadzili pojazdów i powstrzymali się od obsługi ciężkich lub potencjalnie niebezpiecznych maszyn.

2.2.2. Diagnostyka

2.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji⁴

Nawrót chłoniaka powinien być udokumentowany histologicznie, żeby wykluczyć transformację FL w agresywnego chłoniaka, zwłaszcza jeśli obserwuje się podwyższoną aktywność LDH — szczególnie znaczne powiększenie węzłów chłonnych w jednej lokalizacji, pojawienie się pozawęzłowych ognisk chłoniaka, objawy ogólne. Pomocne w zdiagnozowaniu transformacji jest badanie PET w połączeniu z CT (PET-CT), jednakże podstawowym badaniem jest biopsja z badaniem histopatologicznym. Wymagana jest odpowiednia czynność wątroby, układu krwiotwórczego i nerek potwierdzona badaniami laboratoryjnymi:

- aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT);
- stężenie bilirubiny całkowitej;
- klirens kreatyniny;
- pełna morfologia krwi.

U kobiet należy dodatkowo wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia.

2.2.2.2. Monitorowanie

Zespół uwalniania cytokin (CRS)

Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały gorączkę, dreszcze, niedociśnienie, tachykardię, niedotlenienie i ból głowy. Pod względem klinicznym reakcje związane z infuzją mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów CRS. Zdarzenia CRS występowały głównie podczas cyklu 1. i były związane głównie z podaniem dawki w dniu 1 i dniu 15.

U pacjentów należy zastosować premedykację w postaci kortykosteroidów, leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych co najmniej w trakcie trwania cyklu 2. Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS w dowolnym momencie. Zgodnie ze wskazaniami, lekarze prowadzący powinni wdrożyć leczenie podtrzymujące, tocilizumab (nier refundowany w tym wskazaniu) i (lub) kortykosteroidy.

Ciężkie zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio wystąpiły ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, obecność bakterii we krwi, posocznica lub wstrząs septyczny, spośród których część stanowiły zdarzenia zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu. Po podaniu infuzji produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów obserwowano występowanie gorączki neutropenicznej.

Nie należy podawać produktu leczniczego Lunsumio w czasie trwania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia (np. przewlekłe, aktywne zakażenia wirusem Epsteina-Barr), z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażeń lub u których w przeszłości w znacznym stopniu zastosowano leczenie immunosupresyjne. Profilaktycznie należy podać pacjentom produkty lecznicze przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i (lub) przeciwgrzybicze, w zależności od potrzeb. Przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego Lunsumio należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i odpowiednio leczyć. W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej należy ocenić pacjentów pod kątem objawów zakażenia i zastosować antybiotyki, płyny oraz inne leczenie podtrzymujące zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu *tumour flare*)

⁴ PTOK 2020 s. 18.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio zgłaszano występowanie zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu *tumour flare*). Objawy obejmowały pojawienie się nowych lub pogorszenie istniejących wysięków opłucnowych, ból w określonym miejscu oraz obrzęk w miejscach występowania zmian chłoniakowych i zapalenie guza. Na podstawie mechanizmu działania produktu leczniczego Lunsumio, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc występowania nowotworu po podaniu produktu leczniczego Lunsumio.

Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio należy monitorować i oceniać zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.

Zespół rozpadu guza (ang. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio zgłaszano występowanie TLS. Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jeśli właściwe, profilaktycznie należy stosować leczenie przeciw hiperurykemii (np. allopuryinol, rasburykazę). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów TLS, szczególnie pacjentów z dużą masą guza lub guzami o szybkiej proliferacji oraz pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Należy monitorować u pacjentów parametry chemiczne krwi i w przypadku wystąpienia nieprawidłowości należy podjąć natychmiastowe działania.

Immunizacja

Podczas leczenia produktem leczniczym Lunsumio nie należy podawać żywych i (lub) żywych atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy w ostatnim czasie przyjęli żywe szczepionki.

3 OCENA NIEZASPOKOJONEJ POTRZEBY ZDROWOTNEJ

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

3.1 Zdefiniowanie stanu klinicznego

3.1.1 Ocena obciążenia stanem klinicznym (DALY)

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA) wskazanie produktu leczniczego Lunsumio tj. monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe (ICD-10: C82), klasyfikowane jest jako problem zdrowotny przynależny do kategorii: Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9). W Polsce w 2019 roku współczynnik zapadalności w przeliczeniu na 100 tys. osób wyniósł 11,0, natomiast chorobowość związana ze wskazaniem Chłoniak nieziarniczy (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) wynosiła 45,6/100 tys. u obu płci.

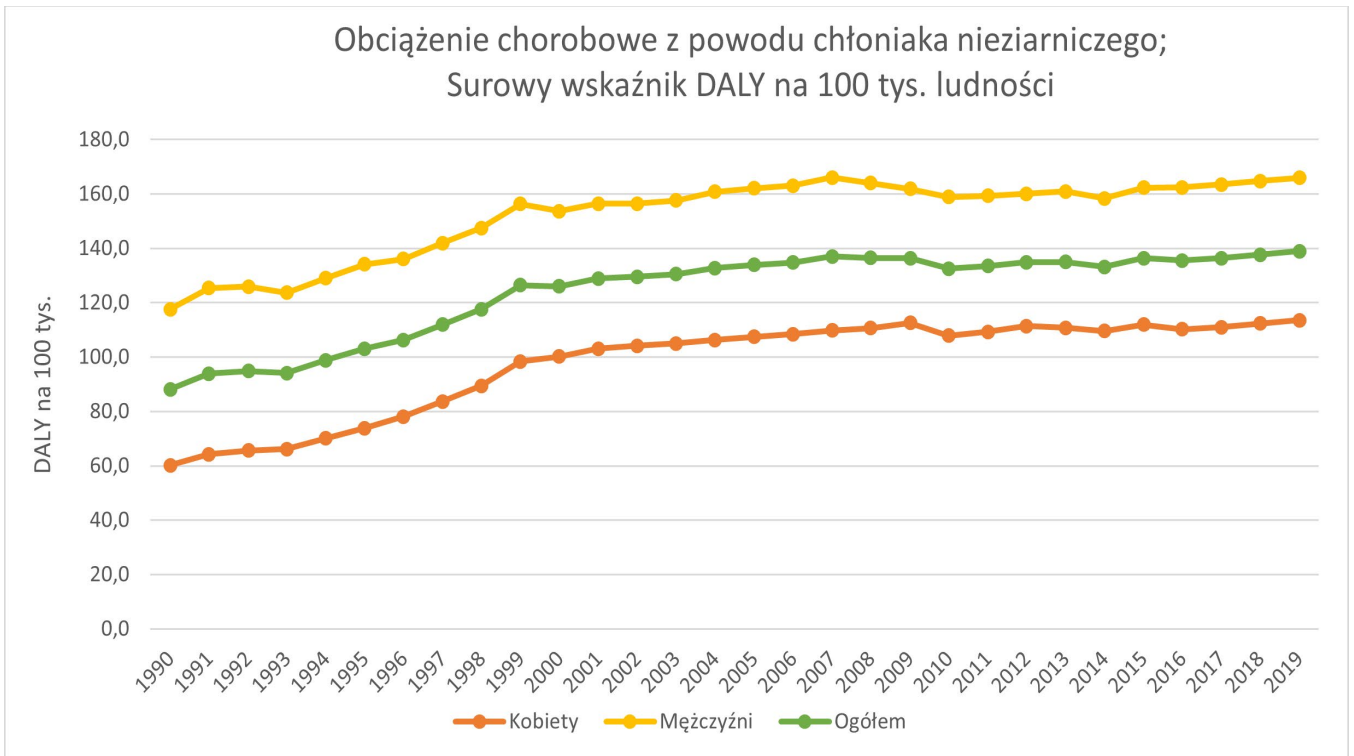
Obciążenie chorobowe (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiło:

- Wskaźnik łącznej utraty zdrowia DALY (Lata życia skorygowane niesprawnością; ang. Disability Adjusted Life-Years,), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 138,90 (95%CI: 163,31; 117,45) [procent: 0,42 (95%CI: 0,47; 0,37)];
 - Kobiety: 113,52 (95%CI: 140,18; 90,50) [procent: 0,39 (95%CI: 0,46; 0,33)];
 - Mężczyźni: 165,93 (95%CI: 208,00; 133,44) [procent: 0,45 (95%CI: 0,50; 0,39)];

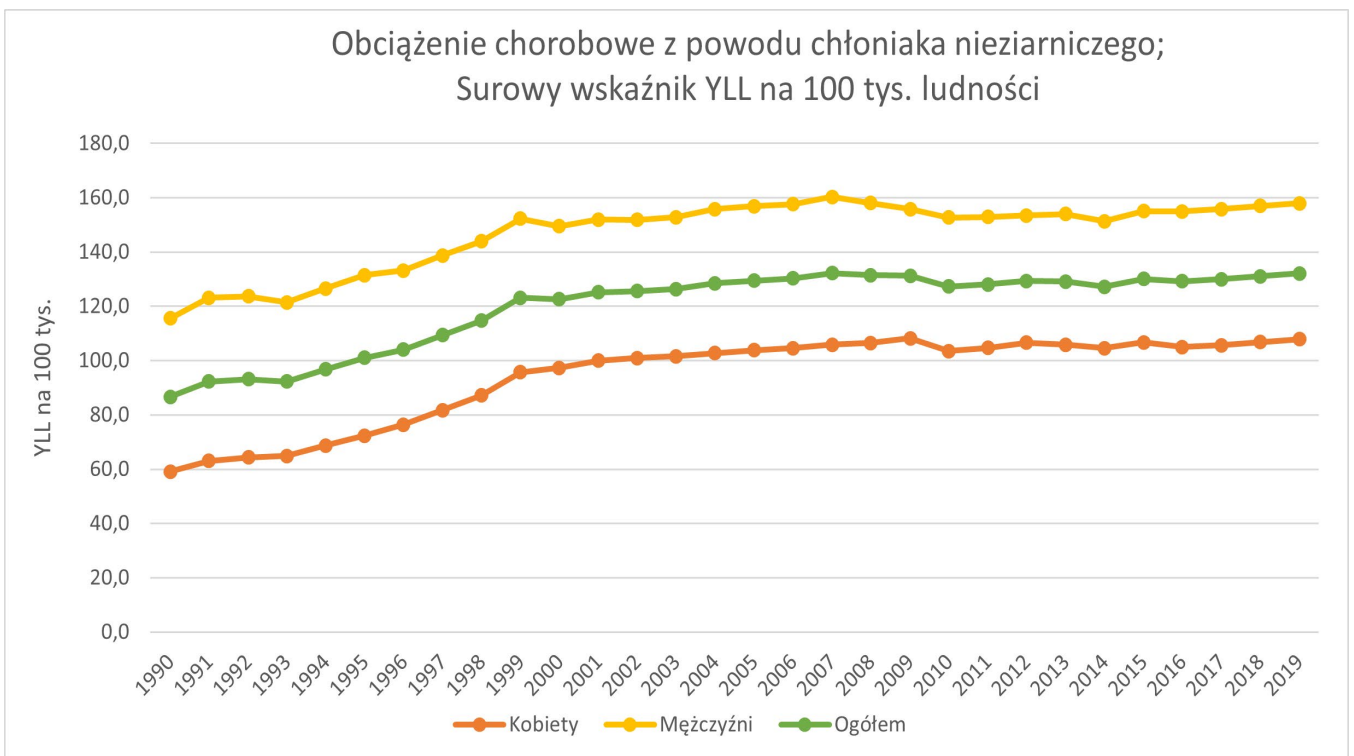
W tym:

- Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (Utracone lata życia; ang. Years of Life Lost, YLL), współczynnik na 100 tys.:
 - Ogółem: 132,09 (95%CI: 156,05; 110,92) [procent: 0,66 (95%CI: 0,69; 0,62)];
 - Kobiety: 107,84 (95%CI: 134,06; 85,18) [procent: 0,70 (95%CI: 0,74; 0,65)];
 - Mężczyźni: 157,92 (95%CI: 200,80; 126,75) [procent: 0,63 (95%CI: 0,67; 0,59)].

Poniżej przedstawiono wykresy trendów dla omawianych wyżej wskaźników w latach 1990–2019.



Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 21.12.2022].



Rysunek 1. Analiza trendu wskaźnika YLL w latach 1990-2019

Źródło: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> [dostęp: 21.12.2022].

Tabela 2. Wagi niesprawności

Rozpoznanie GBD	Stopień ciężkości choroby	Opis stanu zdrowia	Waga niesprawności
Chłoniak nieziarniczny	Nowotwór, diagnostyka i terapia podstawowa	Pacjent odczuwa ból, nudności, zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.288 (0.193-0.399)
	Nowotwór, przerzuty	Pacjent odczuwa silny ból, skrajne zmęczenie i silny lęk oraz znacząco traci na wadze.	0.451 (0.307-0.6)
	Faza terminalna, leczona (dla nowotworów, schyłkowej choroby nerek/wątroby)	Pacjent znacznie traci na wadze oraz regularnie stosuje silne leki w celu uniknięcia ciągłego bólu; Pacjent nie ma apetytu, odczuwa nudności i musi spędzać większość dnia w łóżku.	0.54 (0.377-0.687)
	Ogólna nieskomplikowana choroba: zmartwienia i codzienne przyjmowanie leków	Pacjent ma chorobę przewlekłą, która wymaga codziennego przyjmowania leków i powoduje pewien niepokój, ale w minimalnym stopniu wpływa na wykonywanie codziennych czynności.	0.049 (0.031-0.072)

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 21.12.2022 r.].

Tabela 3. Wartości (bezwzględne) YLL oraz DALY szacowane dla roku 2019 dla pacjentów z Chłoniak nieziarniczny (C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9)

	Kobiety	Mężczyźni	Obie płcie
YLL	21380,00	29387,00	50767,00
DALY	22507,30	30878,10	53385,40

Źródło: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool> [dostęp 21.12.2022 r.].

3.1.2 Problem zdrowotny - Informacje ogólne⁵

Klasyfikacja

ICD-10: C82 Chłoniak nieziarniczny grudkowy

Definicja

Chłoniak grudkowy (ang. *Follicular Lymphoma*, FL) jest jednym z częstszych podtypów przewlekłych chłoniaków nieziarnicznych (ang. *Indolent Non-Hodgkin Lymphoma*, INHL). Wywodzi się on z komórek B, które pochodzą z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych, czyli centrocytów (małe lub średnie komórki z wpuklonym jądrem) i centroblastów (duże komórki z 1-3 obwodowo położonymi jąderkami), które przynajmniej częściowo odtwarzają strukturę grudkową.

Epidemiologia

FL jest w USA i Europie Zachodniej najczęstszym chłoniakiem o powolnym przebiegu (20%). Na tych obszarach rocznie zapadalność wynosi 2,2-3,2/100 000. Jest znacznie mniejsza w Europie Wschodniej, Azji i Afryce. Mediana wieku zachorowania wynosi 59-65 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn.

⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82)*, Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 5/2022, Warszawa, 03 luty 2022 r., str. 12 – 13.

Tabela 3. Współczynniki zachorowalności i umieralności na chłoniaka grudkowego Polsce w 2019 roku

–	Współczynnik surowy (rzeczywisty)	Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej	Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej
Współczynnik zachorowalności			
• U mężczyzn	1,1 / 100 000	0,7 / 100 000	1,2 / 100 000
• U kobiet	1,3 / 100 000	0,8 / 100 000	1,2 / 100 000
Współczynnik umieralności			
• U mężczyzn	0,4 / 100 000	0,2 / 100 000	0,5 / 100 000
• U kobiet	0,4 / 100 000	0,1 / 100 000	0,3 / 100 000

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych KRN, U. Wojciechowska, J. Didkowska i in., *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku*, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publ/kacje/> [dostęp: 09.09.2022].

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominują uogólnione, bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych, powiększenie śledziona, zajęcie szpiku i krwi obwodowej. Zajęte węzły chłonne mogą okresowo samoistnie się zwiększać i zmniejszać. Znacznie rzadziej występują nacieki pozawęzłowe, w tym w przewodzie pokarmowym, skórze, tkankach miękkich, sutkach i przydatkach oka. Postać zlokalizowaną choroby (I-II stopień) stwierdza się u <25% pacjentów.

Rozpoznanie

Opiera się na stwierdzeniu grudkowego nacieku centrocytów, z obszarami nacieków o charakterze rozlanym, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów. Liczba centroblastów ma znaczenie rokownicze i stanowi podstawę podziału FL na stopnie złośliwości histopatologicznej:

- stopień G1 i G2 (0-15 centroblastów wpw),
- stopień G3 (>15 centroblastów).

Stopień G3 dzieli się na podstawie obecności centrocytów (G3A) lub całkowitego ich zastąpienia przez centroblasty i immunoblasty (G3B). 80-90% przypadków FL zostaje rozpoznanych w stopniu G1 lub G2. Wśród FL w stopniu G3 przeważają postacie G3A (75%). W 60-80% przypadków FL w stopniu G2B i znacznie rzadziej w stopniu G3A występują w tych samych lub innych węzłach chłonnych obszary zajęte przez DLBCL (rozlane nacieki centroblastów). Grudki nowotworowe zawierają też inne komórki charakterystyczne dla ośrodków rozmnażania: grudkowe komórki dendrytyczne, limfocyty T grudkowe i histocyty. Aktywność proliferacyjna Ki-67 jest mała w G1 i G2 (20%).

Cechą charakterystyczną jest także zwiększona ekspresja białek BLC6 i blokującego apoptozę BLC2 (zależna w przypadku BCL2 od typowego zaburzenia cytogenetycznego t(14;18)(q32;q21) lub w rzadkich przypadkach jego wariantów w postaci t(2;18) i t(18;22).

Rokowanie

Chłoniak grudkowy charakteryzuje się wieloletnim przebiegiem choroby, nowotwór postępuje powoli, z okresami remisji i nawrotów/progresji. Medianę przeżycia OS w analizach historycznych określono na 8-10 lat, ale wprowadzenie do leczenia rytuksymabu znacząco wydłużyło przeżycie chorych. W ~20% przypadków przebieg choroby jest agresywny z krótkotrwałymi okresami remisji, częstymi nawrotami i krótszym przeżyciem.

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2, a przebieg kliniczny choroby jest heterogenny. U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia. Wyleczenie FL jest w świetle obecnej wiedzy niemal niemożliwe w stadiach bardziej zaawansowanych, będących naturalnymi i nieuchronnymi etapami choroby.

3.1.3. Kryteria populacji docelowej

W tabeli poniżej przedstawiono zarejestrowane wskazanie leku Lunsumio oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w głównym badaniu rejestracyjnym.

Tabela 4. Kryteria populacji docelowej leku Lunsumio oraz kryteria kwalifikacji pacjentów w badaniu rejestracyjnym

Kryteria wg ChPL Lunsumio	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
<p><u>Wskazania do stosowania</u></p> <p>Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i>, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.</p> <p><u>Przeciwwskazania</u></p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, L-metionina, kwas octowy, sacharoza, polisorbitat 20 (E 432), woda do wstrzykiwań).</p> <p>Rozpoczynając leczenie produktem leczniczym Lunsumio u pacjentów leczonych substratami CYP450 o wąskim indeksie terapeutycznym należy rozważyć monitorowanie leczenia. W razie potrzeby należy dostosować dawkę jednocześnie stosowanego produktu leczniczego.</p> <p>Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lunsumio w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji.</p> <p>Należy przerwać karmienie piersią podczas leczenia produktem leczniczym Lunsumio.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podpisany formularz świadomej zgody. • Wiek ≥ 18 lat. • Wynik stanu sprawności w skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) równy 0 lub 1. • Historia jednego z następujących, histologicznie udokumentowanych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, w przypadku których spodziewano się ekspresji antygenu CD20, u których nastąpiła wznowa po lub brak odpowiedzi na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia systemowego i dla których nie było dostępnej terapii, co do której spodziewano się poprawy przeżycia (np. standardowa chemioterapia, autologiczny przeszczep komórek macierzystych [ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>, auto-SCT], immunoterapia genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T [ang. <i>chimeric antigen receptors T cells</i>, CAR-T]): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwiększenie dawki: <ul style="list-style-type: none"> - Kohorta chłoniaka grudkowego stopnia 1-3b; chłoniaka strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>, MZL) (w tym śledzionowy, węzłowy i pozawęzłowy), transformowany indolentnego chłoniaka nieziarnicznego (ang. <i>non-Hodgkin's Lymphoma</i>, NHL), transformacja Richtera, chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>, PMBCL), chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>, SLL) lub chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL). - Pacjenci z transformacją Richtera, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosiła $\geq 5000/\mu\text{L}$, nie kwalifikowali się do włączenia do kohorty eskalacji dawki NHL. - Chłoniak Burkitta i chłoniak limfoplazmocytowy nie były rozpoznaniem kwalifikującymi do włączenia do tego badania. ○ Rozszerzenie dawki: <ul style="list-style-type: none"> - Kohorta chłoniaków grudkowych: stopnie 1-3a FL; pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej dwie wcześniejsze linie terapii systemowej i otrzymali wcześniejsze leczenie terapią ukierunkowaną na anty-CD20 i środkiem a kilującym. - Kohorta DLBCL/przekształcony FL: pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia systemowego (w tym co najmniej jeden wcześniejszy schemat zawierający antracykliny i co najmniej jeden zawierający terapię skierowaną przeciwko CD20). Przekształcony FL był diagnozą kwalifikującą do włączenia do kohorty DLBCL, ale musiał być nawrotowy lub oporny na standardowe terapie dla przekształconego FL. - Kohorta MCL: pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia zawierający inh bitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Jeśli inh bitor BTK był otrzymywany podczas udziału w badaniu klinicznym, pacjenci otrzymywali leczenie na poziomie dawki terapeutycznej. - Kohorta z transformacją Richtera: Pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia systemowego. Pacjenci otrzymywali antracykliny i terapię ukierunkowaną na anty-CD20 we wcześniejszych schematach leczenia. • Tyko pacjenci z NHL: mieli co najmniej jedną zmianę mierzalną dwuwymiarowo ($>1,5$ cm w największym wymiarze dla zmian węzłowych lub $>1,0$ cm w największym wymiarze dla zmian pozawęzłowych w badaniu tomografii komputerowej [CT] lub rezonansu magnetycznego [MRI]). • Wartości laboratoryjne jak poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> - aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT): $\leq 3x$ górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN); bilirubina całkowita $\leq 1,5x$ ULN; kwalifikowali się pacjenci z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszyło podwyższenie bilirubiny pośredniej. ○ Czynność hematologiczna: <ul style="list-style-type: none"> - Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu. - Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$. - Całkowita hemoglobina ≥ 10 g/dL bez transfuzji w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu. - Pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów dotyczących funkcji hematologicznych z powodu rozległego zajęcia szpiku przez NHL/CLL i/lub cytopenii związanych z

Kryteria wg ChPL Lunsumio	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	<p>chorobą (np. małopłytkowości immunologicznej), mogli zostać włączeni do badania po omówieniu i potwierdzeniu przez Monitora Medycznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatynina w surowicy \leqULN lub szacowany klirens kreatyniny \geq60 mL/min metodą Cockcrofta-Gaulta lub innymi standardowymi metodami instytucjonalnymi (np. na podstawie badania nerek w medycynie nuklearnej). • Dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi $<$1% rocznie, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych, w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy), w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy. W przypadku mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatywy oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy). • Wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego, radioimmunokoniugatu lub koniugatu przeciwciała z lekiem w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Wcześniejsze leczenie układowymi środkami immunoterapeutycznymi, których mechanizm działania obejmuje komórki T, w tym między innymi terapia cytokinami oraz przeciwciała terapeutyczne anty-CTLA-4 (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>, antygen - 4 cytotoksycznych limfocytów T), anty-PD-1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>, receptor programowanej śmierci 1) i anty-PD-L1 (ang. <i>programmed cell death ligand 1</i>, ligand dla receptora programowanej śmierci 1), w ciągu 12 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Leczenie jakimkolwiek środkiem chemioterapeutycznym lub leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwnowotworowym (badanym lub innym) w ciągu 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Leczenie radioterapią w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. Jeśli pacjenci otrzymali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć co najmniej jedną mierzalną zmianę poza polem promieniowania. Kwalifikowali się pacjenci, którzy mieli tylko jedną mierzalną zmianę, która była wcześniej napromieniana, ale następnie nastąpiła progresja. • Autologiczna SCT w ciągu 100 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Aktualna kwalifikacja do autologicznego SCT u pacjentów z R/R DLBCL lub R/R transformowanym FL. • Wcześniejsza allogeniczna SCT (ang. <i>stem cell transplantation</i>). • Wcześniejsze przeszczepienie narządów. • Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miastenia gravis, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek. • Zespół aktywacji makrofagów / limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) w wywiadzie. • Potwierdzona postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie. • Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w wywiadzie. • Historia innego nowotworu złośliwego, który mógłby mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników. • Obecny lub przeszły przypadek chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (OUN). • Choroba OUN, taka jak udar, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna, występuje obecnie lub w przeszłości. <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie, którzy nie doświadczyli udaru lub przemijającego ataku niedokrwienego w ciągu ostatnich 2 lat i nie mieli resztkowych deficytów neurologicznych ocenionych przez badacza, byli dopuszczeni.

Kryteria wg ChPL Lunsumio	Kryteria kwalifikacji badania rejestracyjnego
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z padaczką w wywiadzie, którzy nie mieli napadów w ciągu ostatnich 2 lat i nie otrzymywali żadnych leków przeciwpadaczkowych, byli dozwoleni tylko w kohortach rozszerzających. • Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca klasy III lub IV według New York Heart Association, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa. • Istotna aktywna choroba płuc (np. skurcz oskrzeli i/lub obturacyjna choroba płuc). • Znane aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, prątkowe, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażenia grzybiczego łożyska paznokcia) w momencie przystąpienia do badania lub jakiegokolwiek poważny epizod zakażenia wymagający leczenia antybiotykami dożylnymi lub hospitalizacji (związanej z zakończeniem terapii antybiotykami) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Znane lub podejrzewane przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina Barra. • Niedawny poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu – dopuszczalne były procedury nakazane protokołem (np. biopsje guza i biopsje szpiku kostnego). • Dodatkowo wyniki testów serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) na ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). • Ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) - pacjenci, którzy mają dodatnie wyniki badań na obecność przeciwciał HCV, muszą mieć ujemne wyniki badań na obecność HCV metodą PCR, aby mogli uczestniczyć w badaniu. • Dodatkowo wyniki testów serologicznych na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV).

Źródło: ChPL Lunsumio s. 2 oraz EPAR Lunsumio s. 82 – 85.

3.2 Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- The National Comprehensive Cancer Network (NCCN),
- European Society for Medical Oncology (ESMO),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.01.2023 r. Odnaleziono 3 dokumenty wytycznych. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj/zasięg, link	Rekomendowane interwencje
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2020 (Polska)</p> <p>http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf</p>	<p>U pacjentów z chorobą oporną lub nawrotową zalecane są następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chemioimmunoterapia jak w pierwszej linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m² co 3 mies. przez 2 lata, • bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (w dawce 1000 mg/m²) co 2 mies x 12, • bendamustyna + rytuksymab, • lenalidomid ± rytuksymab, • radioimmunoterapia, • idelalizyb (w przypadku oporności na rytuksymab i leki alkilujące), • kopanlizyb, duwelisyb (nawrót / oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia), • schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL, • leczenie konsolidujące auto-HSCT lub u wybranych pacjentów allo-HSCT. <p><i>Poziom dowodów: Brak informacji o klasyfikacji dowodów.</i></p>
<p>National Comprehensive Cancer Network NCCN 2022 (USA)</p> <p>https://www.nccn.org/guidelines/guidelines_detail?category=1&id=1480</p>	<p><u>Druża linia leczenia:</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (niezalecane w przypadku leczenia wcześniejszą bendamustyną), • CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab, • CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab, • lenalidomid + rytuksymab.

	<p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ibrytumomab tiuksetanu , • lenalidomid (jeśli nie jest kandydatem do terapii przeciwciałem monoklonalnym anty-cd20), • lenalidomid + obinutuzumab, • obinutuzumab, • rytuksymab, • schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL. <p><u>Druga linia leczenia u osób starszych i niepełnosprawnych (jeśli żadna z terapii nie będzie tolerowana w opinii lekarza prowadzącego)</u></p> <p>Preferowany schemat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo podane 4-krotnie). <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chlorambucil ± rytuksymab, • cyklofosfamid ± rytuksymab, • tazemetostat (typ dziki ezh2 lub nieznana choroba nawrotowa/oporna u pacjentów, u których nie ma zadowalających alternatywnych opcji leczenia), • ibrytumomab tiuksetanu (kategoria 2b), <p><u>Leczenie konsolidacyjne drugiej linii lub rozszerzone dawkowanie</u></p> <p>Preferowane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab podtrzymująco 375 mg/m² jedna dawka co 12 tygodni przez 2 lata (kategoria 1), • obinutuzumab podtrzymująco w chorobie opornej na rytuksymab (1 g co 8 tygodni, łącznie 12 dawek). <p>Inne zalecane schematy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia wysokodawkowa z oszczędzeniem autologicznych komórek macierzystych, • allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wybranych przypadkach. <p><u>W 3. i kolejnych liniach leczenia sugerowane są niżej wymienione schematy leczenia (dla stopnia I-II)(kolejne linie leczenia obejmują schematy terapii drugiej linii, które nie były wcześniej stosowane):</u></p> <p><u>Inhibitory PI3K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • kopanlizyb. <p><u>Inhibitory EZH2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • tazemetostat: <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów z pozytywnym wynikiem w zakresie mutacji EZH2, ○ u pacjentów ze stwierdzoną mutacją EZH2 typu dzikiego lub idiopatycznym nawrotem/opornością choroby z niesatysfakcjonującą odpowiedzią na inne opcje terapeutyczne. <p><u>Terapia anty CD-19 CAR-T:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • aktykaptagen cytoleucel, • tisagenlecleucel. <p><i>Poziom dowodów: 2a - w oparciu o dowody niższej jakości, jednolity konsensus ekspertów NCCN, że stosowanie interwencji jest zasadne.</i></p>
<p>European Society for Medical Oncology</p> <p>ESMO 2020</p> <p>(Europa)</p> <p>https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43163-1/fulltext</p>	<p><u>W przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III-IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia:</u></p> <p><i>U osób w wieku <65 rż.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia - preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C) • rytuksymab (III, C) • rytuksymab + lenalidomid (II,B) <p><i>w wybranych przypadkach:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • auto-SCT - wczesny nawrót lub transformacja (II,B), • radioimmunoterapia (III,C), • idelalizyb (III,C), - inhibitor PI3K • allo-SCT (III,C). <p><i>U osób w wieku >65 rż.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • immunochemioterapia - preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem (III,C) • rytuksymab (III, C) • rytuksymab + lenalidomid (II,B) <p><i>w wybranych przypadkach:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • radioimmunoterapia (III,C), • idelalizyb (III,C) - inhibitor PI3K

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

PODSUMOWANIE

Oceniany lek nie został wymieniony w żadnych z odnalezionych wytycznych. Zarówno wytyczne polskie jak i europejskie powstały przed dopuszczeniem leku Lunsumio do obrotu, natomiast amerykańskie opublikowano

zaledwie miesiąc po wejściu na rynek ocenianej interwencji. Należy mieć na uwadze, że lek Lunsumio jest technologią względnie nową w związku z czym informacje na temat jego skuteczności i bezpieczeństwa są ograniczone.

3.3 Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

W lutym 2022 roku, w ramach Funduszu Medycznego, był oceniany lek Copiktra⁶, który miał podobne wskazanie do leku Lunsumio. Wówczas Rada Przejrzystości nie zarekomendowała finansowania leku Copiktra.

Tabela 6. Rekomendacje Agencji dotyczące technologii lekowych we wskazaniu chłoniak grudkowy

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
Wykaz TLI 2022	Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku	Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2022/ORP.pdf	Rada Przejrzystości nie rekomenduje uwzględnienia w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności następujących technologii: (...) Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. Dokonując wyboru technologii spośród zakwalifikowanych przez AOTMiT do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, w zakresie chorób onkologicznych i chorób rzadkich, Rada Przejrzystości kierowała się następującymi kryteriami: <ul style="list-style-type: none"> • Istotność schorzenia (lub wskazania szczegółowego), na które składają się: ciężkość skutków i występowanie w Polsce. • Zaspokojenie potrzeby zdrowotnej - dostępność w Polsce i skuteczność dostępnych technologii lekowych w tym schorzeniu. • Siła wnioskowanej interwencji, uwzględniając jej skuteczność i bezpieczeństwo (działania niepożądane) w rozpatrywanym wskazaniu. • Istotność najważniejszego punktu końcowego. • Jakość dostępnych dowodów naukowych.
118/2012	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2013 z dnia 25 lutego 2013 r.	Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/118/SRP/U_6_8_4_130225_stanowisko_47_Levact(bendamustyna)_chlioniaki_25mg_EAN_5909990802210.pdf	Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego: Levact (bendamustinum hydrochloridum), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg (kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach odrębnej grupy limitowej. Rada uważa za zasadne ustalenie mechanizmu podziału ryzyka bardziej opłacalnego dla płatnika publicznego.
	Rekomendacja nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/118/REK/RP_29_2013_Levact_05.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, w opakowaniach: 5 fiolek po 25 mg - kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg - kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezziarniczych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”.
127/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r	Usunięcie z programu lekowego	https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/127/SRP/U_25_412_140707_stanowisko_220_brytumomab_tiuksietanu_chem_niestand.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksietanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82 (chłoniak niezziarniczy guzkowy (grudkowy); C82.0 (z małych komórek z wypukłym jądrem, guzkowy); C82.1 (mieszany z małych komórek z wypukłym jądrem z dużych komórek, guzkowy); C82.2 (z dużych komórek, guzkowy); C82.7 (inne postacie chłoniaka niezziarniczego guzkowego); C82.9 (chłoniak niezziarniczy guzkowaty (grudkowy, nieokreślony); realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem jednoczesnego

⁶Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82), Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 5/2022, Warszawa, 03 luty 2022 r.

Numer zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Źródło	Stanowiska RK/RP oraz rekomendacje prezesa AOTM/AOTMiT
				finansowania rytuksymabu, stanowiącego konieczne uzupełnienie podawania ibrytomomabu tiuksetanu. Więcej argumentów przemawia za zastosowaniem tej technologii w leczeniu chłoniaka opornego na leczenie niż w leczeniu konsolidacyjnym.
	Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych	Usunięcie z programu lekowego	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/12/7/REK/RP_171_2014_ibrytomomabu_tiuksetanu.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ibrytomomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82 (chłoniak niezziarniczy guzkowy (grudkowy)); C82.0 (z małych komórek z wypukłym jądrem, guzkowy); C82.1 (mieszany z małymi komórkami z wypukłym jądrem z dużymi komórkami, guzkowy); C82.2 (z dużymi komórkami, guzkowy); C82.7 (inne postaci chłoniaka niezziarniczego guzkowego); C82.9 (chłoniak niezziarniczy guzkowy (grudkowy, nieokreślony), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” (zgodnie z pismem MZ-PLA-460-19199-118/DJ/14)
86/2017	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku	Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/6/SRP/U_35_371_stanowisko_87_GAZYV_ARO_art_35.pdf	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiołka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”
	Rekomendacja nr 52/2017 z dnia 13 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/08/6/REK/RP_52_2017_Gazyvaro.pdf	Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiołka zawierająca 40 ml, kod EAN: 5902768001105 w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”, pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu, który pozwoli zmniejszyć ryzyko po stronie płatnika publicznego wynikające z ograniczeń analiz, np. poprzez zaproponowanie mechanizmu opartego na efektach zdrowotnych.
201/2014	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r.	Rytuksymab w leczeniu chłoniaków niezziarniczych (ICD 10: C82, C83)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/20/1/SRP/U_38_623_141103_stanowisko_315_MabThera_w_ref.pdf	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiołka 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezziarniczych grudkowych oraz niezziarniczych chłoniaków rozlanych z dużymi komórkami B w ramach wnioskowanego programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chłoniaków niezziarniczych (ICD 10: C82, C83)”.
	Rekomendacja nr 234/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	Rytuksymab w leczeniu chłoniaków niezziarniczych (ICD 10: C82, C83)	https://bipold.aoth.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/20/1/REK/RP_234_2014_MabThera.pdf	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiołka 11,7 ml, (EAN: 5902768001099) we wskazaniu: leczenie chłoniaków niezziarniczych grudkowych oraz niezziarniczych chłoniaków rozlanych z dużymi komórkami B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chłoniaków niezziarniczych (ICD 10: C82, C83)”.

Źródło: Opracowanie własne Agencji.

PODSUMOWANIE:

Agencja dotychczas nie oceniała żadnego leku z identycznym wskazaniem jak oceniana technologia. W 2022 r. przygotowywano wykaz TLI gdzie znalazł się lek Copiktra. Miał podobne wskazanie, jednak dotyczyło ono jedynie zmian opornych, a nie opornych i nawrotowych. Rada Przejrzystości wydała negatywną rekomendację dla tego leku. Pozostałe oceny dotyczyły szerszej populacji lub wcześniejszych linii leczenia.

3.4 Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu określono na podstawie EPAR, odnalezionych wytycznych klinicznych i badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Analizę dostępności opcji terapeutycznych przeprowadzono w oparciu o aktualnie obowiązujące obwieszczenie Ministra Zdrowia, w którym identyfikowane jest wskazanie oraz refundowane opcje terapeutyczne. Ponadto sprawdzono dostępność opcji niepodlegających przepisom ustawy refundacyjnej lub nieobjętych refundacją.

3.4.1. Przegląd opcji terapeutycznych finansowanych w Polsce w mechanizmach refundacyjnych

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR: żadne leczenie nie jest uważane za standard opieki, a opcje są bardzo zróżnicowane;
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych: inhibitory PI3K (kopanlizyb, idelalizyb), inhibitory EZH2 (tazemetostat), terapia anty CD-19 CAR-T (akcykabtagen cyloleucel, tisagenlecleucel), chemioimmunoterapia, leczenie podtrzymujące rytuksymabem, bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem, bendamustyna + rytuksymab, lenalidomid ± rytuksymab, radioimmunoterapia, duwelisyb;
- wg badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego: brak .

Spośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. w ocenianym wskazaniu refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: prednizon;
- w ramach programu lekowego: obinutuzumab + bendamustyna, (B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE [ICD - 10 C82; C83; C85]);
- w ramach chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, bendamustyna, fludarabina.

3.4.2. Uwagi dotyczące dostępności opcji terapeutycznych w Polsce.

Obecnie w Polsce jest ograniczona dostępność do rekomendowanych przez towarzystwa naukowe terapii.

PODSUMOWANIE:

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji możliwe jest stosowanie krzyżowe immunochemioterapii lub leczenia rytuksymabem/obinutuzumabem, szczególnie w populacji z późnym nawrotem/progresją choroby. W przypadku braku możliwości stosowania leczenia immunologicznego (w szczególności rytuksymabu) nie ma aktualnie terapii finansowanej ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

W związku z powyższym mosunetuzumab stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w ocenianej populacji.

3.5 Podsumowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

W przypadku pacjentów z FL, u których doszło do nawrotu choroby lub którzy są oporni na leczenie, przy podejmowaniu decyzji o leczeniu bierze się pod uwagę skuteczność i czas odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR) wcześniejszej terapii, stopień zaawansowania choroby i obciążenie nowotworem w momencie nawrotu, obecność objawów oraz wiek i choroby współistniejące pacjenta.

Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej dwie terapie, wiążą się ze szczególnie złym rokowaniem, przy czym mediana czasu wolnego od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) wynosi od 1-1,1 roku dla pacjentów trzeciej linii, zmniejszając się do 0,5 roku dla pacjentów szóstej linii, z odpowiadającą jej medianą całkowitego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wynoszącą odpowiednio 4,8–8,8 roku i 1,9 roku. W przypadku tych pacjentów nie ma leczenia uznanego za standard opieki, a opcje są bardzo zróżnicowane. W związku z tym istnieje duża niezaspokojona potrzeba w leczeniu chłoniaka grudkowego.

Dodatkowo ze względu na brak komparatora w badaniu rejestracyjnym dla leku Lunsumio (badanie jednoramienne), zdecydowano się na porównanie z komparatorem stanowiącym refundowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chłoniaka grudkowego, jaką jest obinutuzmab w skojarzeniu z bendamustyną. Informacje dotyczące skuteczności obinutuzmabu + bendamustyny w leczeniu pacjentów z chłoniakiem grudkowym pozyskano z ChPL Gazyvaro. W oparciu o medianę PFS, wynoszącą dla potencjalnego komparatora 29,2 miesiące, oszacowano na podstawie trendu wykładniczego wartość oczekiwaną PFS, która zgodnie z założeniami przedstawionymi w [rozdziale 7](#) odpowiada przewidywanym latom życia zyskanym dzięki zastosowaniu tej technologii.

W Tabeli 7 przedstawiono wyniki oszacowania niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej wyrażonej jako utracone lata życia związane z chorobą. W ramach analizy obliczono, jaką część przewidywanej dla populacji generalnej długości życia zyskuje pacjent w związku z zastosowaniem ocenianej interwencji (mosunetuzumabu) oraz z zastosowaniem hipotetycznego komparatora (obinutuzmab w skojarzeniu z bendamustyną), który stosowany jest w ramach programu lekowego dla chłoniaków B–komórkowych jako druga i kolejne linie leczenia⁷. Należy jednak podkreślić, że wyniki zostały zaczerpnięte z dwóch różnych badań, zatem zarówno charakterystyka populacji jak i okresy obserwacji będą różne, co negatywnie wpływa na wnioskowanie.

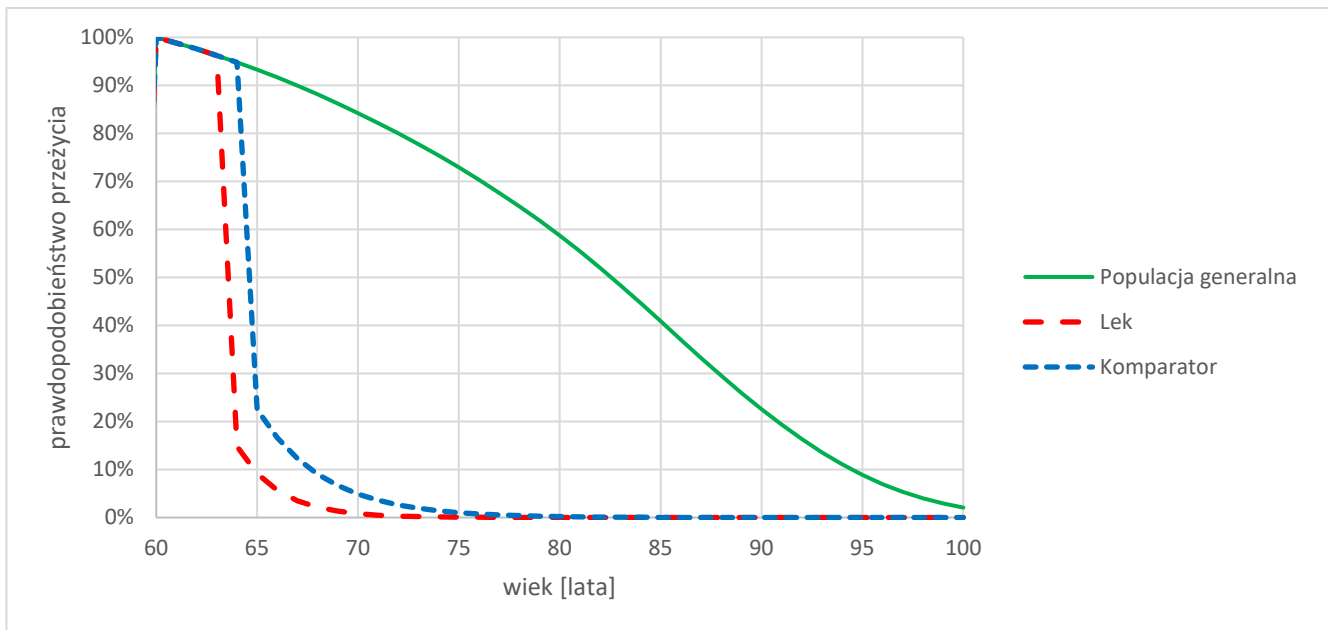
Przewidywane lata życia dla populacji generalnej wyniosły 22,12. Oszacowane utracone lata życia związane z chorobą w przypadku zastosowania ocenianej technologii wyniosłyby 19,97, natomiast w przypadku gdyby zastosowano leczenie alternatywne: 18,61. Utracone lata życia związane z zastosowaniem ocenianej interwencji wynosiłyby 1,36, co stanowi -6% utraconych lat życia w stosunku do przewidywanego przeżycia populacji stosującej hipotetyczny komparator. Jak wskazano w [rozdziale 7](#), należy mieć na uwadze, że oszacowania te charakteryzują się dużą niepewnością.

Tabela 7. Wyniki analizy niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej (UN)

Parametr	Populacja generalna	Oceniana technologia (Lunsumio)	Hipotetyczny komparator (Gazyvaro+ Bendamustyna)
Przewidywane lata życia (LY)	22,12	2,15	3,51
Utracone lata życia związane z chorobą	ND	19,97	18,61
Zyskane lata życia związane z zastosowaniem nowej interwencji	ND	-1,36	ND
Procent zyskanych lat życia (w stosunku do przeżycia populacji generalnej)	ND	-6%	ND

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Lunsumio oraz ChPL Gazyvaro.

⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.



Rysunek 2. Krzywe przeżycia

Oszacowano, że dzięki zastosowaniu ocenianej interwencji pacjent straci ok. 6% przewidywanej długości życia w porównaniu do założonego komparatora. Przedstawione wyniki wskazują na możliwe lepsze przeżycie po zastosowaniu komparatora, jednak jak podkreślono wyżej wyniki te są mało wiarygodne ze względu na przedstawione ograniczenia.

3.6 Horizon scanning

Wyszukiwanie w bazie Biomedtracker przeprowadzono w dniu 20.02.2023 r. Jako słowo kluczowe wykorzystano „Follicular Lymphoma”. Spośród wyników wyszukiwania wybrano leki, dla których wskazaniem był chłoniak grudkowy, były przeciwciałem anti-CD20 oraz nie zostały wycofane z rynku.

Tabela 8. Wyniki wyszukiwania w bazie Biomedtracker

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowana data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowana data zakończenia badania i data publikacji wyników
Truxima	Rituximab	Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> CD20 Układ odpornościowy 	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzone	100%	100%	11/2018	–
HLX01	Rituximab	Shanghai Henlius Biotech Co. Ltd.	<ul style="list-style-type: none"> CD20 	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzone poza USA i EU	–	–	–	–
Halprzya	Rituximab	Innovent Biologics, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> CD20 Układ odpornościowy 	Przeciwciało monoklonalne	Zatwierdzone poza USA i EU	–	–	–	–

Nazwa produktu leczniczego	Substancja czynna	Wiodący podmiot w badaniach klinicznych / Podmiot odpowiedzialny	Cel terapeutyczny	Typ cząsteczki	Faza badania / etap	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia (LoA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Prawdopodobieństwo zatwierdzenia QLS (POA) określone w bazie Biomedtracker na dzień wyszukiwania	Data zatwierdzenia / Planowa na data zatwierdzenia	Inne informacje, np. planowa na data zakończenia badania i data publikacji wyników
Epcoritamab	Epcoritamab	Genmab A/S	<ul style="list-style-type: none"> • CD20 • CD3 	Przeciwciała monoklonalne	III	44%	14%	–	–
MK-8808	Rituximab	Merck & Co., Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CD20 	Przeciwciała monoklonalne	Zawieszone	0%	N/A	–	–
CHO-H01	–	Cho Pharma, Inc.	<ul style="list-style-type: none"> • CD20 	Przeciwciała monoklonalne	Zawieszone	0%	N/A	–	–
Ocaratuzumab	Ocaratuzumab	Mentrik Biotech, LLC	<ul style="list-style-type: none"> • CD20 	Przeciwciała monoklonalne	Zawieszone	0%	N/A	–	–

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie danych ze strony: <https://www.biomedtracker.com/indicationreport.cfm?indid=3690> [dostęp: 20.02.2023].

4 WIELKOŚĆ POPULACJI DOCELOWEJ

4.1. Szacowanie wielkości populacji

4.1.1. Opis metodyki

Oszacowania populacji zostały dokonane w oparciu o informacje zawarte w opracowaniu analitycznym do raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego dla leku Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi (ICD-10: C82)⁸.

W wyżej wymienionym raporcie liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), publikacji Nowotwory złośliwe w Polsce 2019, dostępnych danych NFZ wykorzystanych w podobnych wskazaniach - obinutuzumab Analiza Weryfikacyjna Agencji dla leku Gazyvaro, oraz portalu Statystyki NFZ.

Przyjęto taką samą metodologię, co w opracowaniu dla leku Copiktra:

- liczebność populacji z FL leczonej rocznie oszacowano na podstawie liczby aktualnie leczonych pacjentów w ramach programu lekowego B12 LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ZŁOŚLIWE (ICD - 10 C82.0; C82.1; C82.7) w latach 2017-2020 - w założeniu przyjęto iż liczba osób stosujących leczenie z zastosowaniem chemioterapii skojarzonej z rytuksymabem wynosi ok. 85% liczby pacjentów, z tego przyjęto iż 30% (na podstawie danych epidemiologicznych) to chorzy z FL - 450 osób;
- nowe przypadki C82 rocznie zaczerpnięto z KRN za 2019 rok (464 osoby);
- liczbę nowych przypadków C82 oszacowano za pomocą ekstrapolacji [(trend liniowy wzrostowy ($y=17,7x+292,07$, $R2 = 0,842$)] dla lat kolejnych (przyrost ok. 3,5% r/r);
- na podstawie wyników z badań dla obinutuzumabu oraz rytuksymabu określono, że ok. 25% pacjentów nie odpowiada na terapię wspomnianymi lekami zatem populacja docelowa, tj. liczba chorych leczonych z zastosowaniem mosunetuzumabu - jako osoby po niepowodzeniu leczenia dwoma wcześniejszymi liniami została oszacowana na ok. 116 pacjentów w roku 2019 i ok. 140 w roku 2024;
- wyniki oszacowań przedstawiono dla 2 lat- roku 2023 oraz 2024.

Dodatkowo biorąc pod uwagę dawkowanie leku Lunsumio tj. maksymalnie 17 cykli podawanych w 21-dniowych odstępach, leczenie będzie trwało krócej niż rok, zatem liczba pacjentów nie będzie ulegała kumulacji i będzie stała.

4.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 464

Liczba osób leczonych rocznie: 450

Szacowana docelowa populacja w pierwszym roku : ok. 70.

Szacowana docelowa populacja w kolejnych latach (okres stabilny): ok. 140.

4.2. Podsumowanie szacowania populacji

Przeprowadzone w raporcie dla Copiktry oszacowanie liczby populacji, która mogłaby skorzystać z leczenia mosunetuzumabem po co najmniej 2 terapiach układowych wykazało, iż docelowa grupa osób objętych leczeniem wyniosłaby ok. 140 osób rocznie. Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego zastosowanych wcześniej leków, a także jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu (np. idelalizyb) wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań.

⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82), Opracowanie analityczne, Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022, Nr: 5/2022, Warszawa, 03 luty 2022 r., str. 19 – 20.

Należy mieć dodatkowo na uwadze przyrost liczby pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego (również stan zdrowia determinujący konieczność aktywnego leczenia) oraz możliwość refundacji nowych substancji czynnych w ocenianym wskazaniu, które mogą zmienić strukturę rynku.

5 JAKOŚĆ DOWODÓW NAUKOWYCH

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących leku Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 3 stycznia 2023 roku. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku [Strategie wyszukiwania](#). Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 9. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i> , FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	Lunsumio (mosunetuzumab)	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publ kacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, publikacje bez abstraktów, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

5.2. Opis badań

Do przeglądu systematycznego włączono 1 pierwotne badanie jednoramienne bez randomizacji, GO29781. Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/komparator	Punkty końcowe
<p>GO29781</p> <p><i>Budde 2021, Budde 2022</i></p> <p><u>Typ badania:</u> Interwencyjne (badanie kliniczne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Genentech, Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badanie I/II fazy, • wieloośrodkowe, • jednoramienne, • bez randomizacji, • otwarte; <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • data odcięcia danych: 15.03.2021, aktualizacja 27.08.2021; • mediana obserwacji dla kohorty B11 RP2D (główna grupa zawierająca wszystkie typy chłoniaka nie-Hodgkina, N=217) wynosiła 14,3 miesiąca. <p>Opisano kohorty, kryteria włączenia i wykluczenia, interwencję/komparator oraz punkty końcowe zgodne z ocenianym wskazaniem.</p> <p>Do fazy drugiej włączono 90 pełnoletnich pacjentów ze stwierdzonym chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i>, FL) którzy wcześniej przeszli dwie terapie układowe i u których nastąpił nawrót choroby bądź nie było odpowiedzi na leczenie; otrzymywali zamierzoną dawkę rejestracyjną w schemacie 1/2/60/30 mg (kohorta B11 FL).</p> <p>Dodatkowo, jako kohortę wspierającą, włączono 46 pacjentów z R/R FL, których leczenie opierało się na mniejszej intensywności dawki: 1/2/13,5 mg (kohorta B7).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Podpisany formularz świadomej zgody. • Wiek ≥ 18 lat. • Wynik stanu sprawności w skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) równy 0 lub 1. • Historia jednego z następujących, histologicznie udokumentowanych nowotworów złośliwych układu krwiotwórczego, w przypadku których spodziewano się ekspresji antygenu CD20, u których nastąpiła wznowa po lub brak odpowiedzi na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia systemowego i dla których nie było dostępnej terapii, co do której spodziewano się poprawy przeżycia (np. standardowa chemioterapia, autologiczny przeszczep komórek macierzystych [ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>, auto-SCT], immunotrapia genetycznie zmodyfikowanymi limfocytami T [ang. <i>chimeric antigen receptors T cells</i>, CAR-T]): <ul style="list-style-type: none"> ○ Zwiększenie dawki: <ul style="list-style-type: none"> - Kohorta chłoniaka grudkowego stopnia 1-3b; chłoniaka strefy brzeżnej (ang. <i>marginal zone lymphoma</i>, MZL) (w tym śledzionowy, węzłowy i pozawęzłowy), transformowany indolentnego chłoniaka nieziańniczego (ang. <i>non-Hodgkin's Lymphoma</i>, NHL), transformacja Richtera, chłoniak rozlany z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large B-cell lymphoma</i>, DLBCL), pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (ang. <i>primary mediastinal B-cell lymphoma</i>, PMBCL), chłoniak z małych limfocytów B (ang. <i>small lymphocytic lymphoma</i>, SLL) lub chłoniak z komórek płaszczka (ang. <i>mantle cell lymphoma</i>, MCL). - Pacjenci z transformacją Richtera, u których bezwzględna liczba limfocytów wynosiła $\geq 5000/\mu\text{L}$, nie kwalifikowali się do włączenia do kohorty eskalacji dawki NHL. - Chłoniak Burkitta i chłoniak limfoplazmocytowy nie były rozpoznaniem kwalifikującymi do włączenia do tego badania. ○ Rozszerzenie dawki: <ul style="list-style-type: none"> - Kohorta chłoniaków grudkowych: stopnie 1-3a FL; pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi 	<p><u>Interwencja:</u></p> <p>Kohorta B11 FL Dożylny mosunetuzumab podawano w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: 1 mg w 1. dniu cyklu, 2 mg w 8. dniu cyklu 1, 60 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2 oraz 30 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnym. Premedykacja kortykosteroidowa (deksametazon 20 mg lub metyloprednizolon 80 mg) była podawana dożylnie 1 h przed każdą dawką mosunetuzumabu w cyklach 1 i 2, a od cyklu 3 była opcjonalna.</p> <p>Kohorta B7 Dożylny mosunetuzumab podawano w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: 1 mg w 1. dniu cyklu, 2 mg w 8. dniu cyklu 1, 13,5 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2 oraz 13,5 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnym.</p> <p><u>Komparator:</u> –</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wskaźnik całkowitej remisji w ocenie niezależnego komitetu oceniającego (ang. <i>Complete Remission rate by Independent Review Committee</i>, CR by IRF). <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>, ORR) zdefiniowany został jako odsetek pacjentów, u których najlepszą całkowitą odpowiedzią była PR lub CR przy zastosowaniu standardowych kryteriów dla NHL (Cheson et al. 2007). • Czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of CR</i>, DOCR) zdefiniowano jako czas od początku wystąpienia udokumentowanej CR do wystąpienia zdarzenia (udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze). • Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i>, DOR) zdefiniowano jako czas od początku wystąpienia udokumentowanej PR lub CR do wystąpienia zdarzenia u pacjenta (udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, które ze zdarzeń wystąpi jako pierwsze). • Czas wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) zdefiniowano jako czas od pierwszego leczenia w ramach badania do pierwszego wystąpienia progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co wystąpiło

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/komparator	Punkty końcowe
		<p>na co najmniej dwie wcześniejsze linie terapii systemowej i otrzymali wcześniejsze leczenie terapią ukierunkowaną na anty-CD20 i środkiem alkilującym.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorta DLBCL/przekształcony FL: pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej dwa wcześniejsze schematy leczenia systemowego (w tym co najmniej jeden wcześniejszy schemat zawierający antracykliny i co najmniej jeden zawierający terapię skierowaną przeciwko CD20). Przekształcony FL był diagnozą kwalifikującą do włączenia do kohorty DLBCL, ale musiał być nawrotowy lub oporny na standardowe terapie dla przekształconego FL. - Kohorta MCL: pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia zawierający inh bitor kinazy tyrozynowej Brutona (BTK). Jeśli inh bitor BTK był otrzymywany podczas udziału w badaniu klinicznym, pacjenci otrzymywali leczenie na poziomie dawki terapeutycznej. - Kohorta z transformacją Richtera: Pacjenci mieli nawrót po lub brak odpowiedzi na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia systemowego. Pacjenci otrzymywali antracykliny i terapię ukierunkowaną na anty-CD20 we wcześniejszych schematach leczenia. <ul style="list-style-type: none"> • Tyko pacjenci z NHL: mieli co najmniej jedną zmianę mierzalną dwuwymiarowo (>1,5 cm w największym wymiarze dla zmian węzłowych lub >1,0 cm w największym wymiarze dla zmian pozawęzłowych w badaniu tomografii komputerowej [CT] lub rezonansu magnetycznego [MRI]). • Wartości laboratoryjne jak poniżej: <ul style="list-style-type: none"> ○ Czynność wątroby: <ul style="list-style-type: none"> - aminotransferaza asparaginianowa (AST) i aminotransferaza alaninowa (ALT): ≤3x górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i>, ULN); bilirubina całkowita ≤1,5x ULN; kwalifikowali się pacjenci z udokumentowanym zespołem Gilberta w wywiadzie, u których podwyższeniu bilirubiny całkowitej towarzyszyło podwyższenie bilirubiny pośredniej. ○ Czynność hematologiczna: 		<p>wcześnie. PFS był oceniany przez IRF i badacza, przy użyciu standardowych kryteriów dla NHL.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS) zdefiniowano jako czas od pierwszego leczenia w ramach badania do daty śmierci z jakiegokolwiek przyczyny.

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/komparator	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> - Liczba płytek krwi $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ bez transfuzji w ciągu 14 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu. - Bezwzględna liczba neutrofilów $\geq 1000/\text{mm}^3$. - Całkowita hemoglobina $\geq 10\ \text{g/dL}$ bez transfuzji w ciągu 21 dni przed podaniem pierwszej dawki mosunetuzumabu. - Pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów dotyczących funkcji hematologicznych z powodu rozległego zajęcia szpiku przez NHL/CLL i/lub cytopenii związanych z chorobą (np. małopłytkowości immunologicznej), mogli zostać włączeni do badania po omówieniu i potwierdzeniu przez Monitora Medycznego. o Kreatynina w surowicy $\leq \text{ULN}$ lub szacowany klirens kreatyniny $\geq 60\ \text{mL/min}$ metodą Cockcrofta-Gaulta lub innymi standardowymi metodami instytucjonalnymi (np. na podstawie badania nerek w medycynie nuklearnej). • Dla kobiet w wieku rozrodczym: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie metod antykoncepcyjnych, których wskaźnik niepowodzeń wynosi $< 1\%$ rocznie, oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania komórek jajowych, w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy), w zależności od tego, który z tych okresów był dłuższy. W przypadku mężczyzn: zgoda na zachowanie abstynencji (powstrzymanie się od stosunków heteroseksualnych) lub stosowanie prezerwatywy oraz zgoda na powstrzymanie się od oddawania nasienia. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w trakcie badania lub w ciągu 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki mosunetuzumabu, 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki atezolizumabu (jeśli dotyczy) i 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki tocilizumabu (jeśli dotyczy). • Wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego, radioimmunokoniugatu lub koniugatu przeciwciała z 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/komparator	Punkty końcowe
		<p>lekiem w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie układowymi środkami immunoterapeutycznymi, których mechanizm działania obejmuje komórki T, w tym między innymi terapia cytokinami oraz przeciwciała terapeutyczne anty-CTLA-4 (ang. <i>cytotoxic T cell antigen 4</i>, antygen - 4 cytotoksycznych limfocytów T), anty-PD-1 (ang. <i>programmed death receptor 1</i>, receptor programowanej śmierci 1) i anty-PD-L1 (ang. <i>programmed cell death ligand 1</i>, ligand dla receptora programowanej śmierci 1), w ciągu 12 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Leczenie jakimkolwiek środkiem chemioterapeutycznym lub leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwnowotworowym (badanym lub innym) w ciągu 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, w zależności od tego, który z nich był krótszy, przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Leczenie radioterapią w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. Jeśli pacjenci otrzymali radioterapię w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu, pacjenci musieli mieć co najmniej jedną mierzalną zmianę poza polem promieniowania. Kwalifikowali się pacjenci, którzy mieli tylko jedną mierzalną zmianę, która była wcześniej napromieniana, ale następnie nastąpiła progresja. • Autologiczna SCT w ciągu 100 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Wcześniejsze leczenie terapią CAR-T w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu. • Aktualna kwalifikacja do autologicznego SCT u pacjentów z R/R DLBCL lub R/R transformowanym FL. • Wcześniejsza allogeniczna SCT (ang. <i>stem cell transplantation</i>). • Wcześniejsze przeszczepienie narządów. • Choroba autoimmunologiczna w wywiadzie, w tym między innymi zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie płuc, miastenia gravis, zapalenie mięśni, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, toczeń 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/komparator	Punkty końcowe
		<p>rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, nieswoiste zapalenie jelit, zakrzepica naczyń związana z zespołem antyfosfolipidowym, ziarniniak Wegenera, zespół Sjögrena, zespół Guillaina-Barrégo, stwardnienie rozsiane, zapalenie naczyń lub kłębuszkowe zapalenie nerek.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zespół aktywacji makrofagów / limfocytoza hemofagocytarna (HLH) w wywiadzie. • Potwierdzona postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia w wywiadzie. • Ciężkie reakcje alergiczne lub anafilaktyczne na leczenie przeciwciałami monoklonalnymi (lub rekombinowanymi białkami fuzyjnymi związanymi z przeciwciałami) w wywiadzie. • Historia innego nowotworu złośliwego, który mógłby mieć wpływ na przestrzeganie protokołu lub interpretację wyników. • Obecny lub przeszły przypadek chłoniaka ośrodkowego układu nerwowego (OUN). • Choroba OUN, taka jak udar, padaczka, zapalenie naczyń OUN lub choroba neurodegeneracyjna, występuje obecnie lub w przeszłości. <ul style="list-style-type: none"> ○ Pacjenci z udarem mózgu w wywiadzie, którzy nie doświadczyli udaru lub przemijającego ataku niedokrwinnego w ciągu ostatnich 2 lat i nie mieli resztkowych deficytów neurologicznych ocenionych przez badacza, byli dopuszczeni. ○ Pacjenci z padaczką w wywiadzie, którzy nie mieli napadów w ciągu ostatnich 2 lat i nie otrzymywali żadnych leków przeciwpadaczkowych, byli dozwoleni tylko w kohortach rozszerzających. • Istotna choroba sercowo-naczyniowa, taka jak choroba serca klasy III lub IV według New York Heart Association, zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilne zaburzenia rytmu serca lub niestabilna dławica piersiowa. • Istotna aktywna choroba płuc (np. skurcz oskrzeli i/lub obturacyjna choroba płuc). • Znane aktywne zakażenie bakteryjne, wirusowe, grzybicze, prątkowe, pasożytnicze lub inne (z wyjątkiem zakażenia grzybiczego łożyska paznokcia) w momencie przystąpienia do badania lub jakkolwiek poważny epizod zakażenia wymagający leczenia antybiotykami dożylnymi lub hospitalizacji (związanej 		

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/komparator	Punkty końcowe
		<p>z zakończeniem terapii antybiotykami) w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znane lub podejrzewane przewlekłe aktywne zakażenie wirusem Epsteina Barra. • Niedawny poważny zabieg chirurgiczny w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu – dopuszczalne były procedury nakazane protokołem (np. biopsje guza i biopsje szpiku kostnego). • Dodatnie wyniki testów serologicznych lub reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) na ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV). • Ostre lub przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) - pacjenci, którzy mają dodatnie wyniki badań na obecność przeciwciał HCV, muszą mieć ujemne wyniki badań na obecność HCV metodą PCR, aby mogli uczestniczyć w badaniu. • Dodatnie wyniki testów serologicznych na zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). <p><u>Kohorta główna B11 FL: 90</u> <u>Kohorta wspierająca B7: 46</u></p>		

Źródło: Opracowanie własne Agencji na podstawie EPAR Lunsumio.

Charakterystyka badania

Badanie GO29781

W celu oceny zastosowania produktu leczniczego Lunsumio w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem nieziarnicznym z komórek B, dla których nie było dostępne leczenie poprawiające przeżycie, przeprowadzono otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne (GO29781) z udziałem wielu grup pacjentów. W grupie pacjentów (kohorta B11 FL) z chłoniakiem grudkowym (FL) (n=90), pacjenci z nawrotowym lub opornym FL (stopień 1-3A) uprzednio zostali poddani co najmniej dwóm terapiom systemowym, w tym otrzymywali przeciwciało monoklonalne anty-CD20 i leki alkilujące. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci z FL stopnia 3b i pacjenci z przekształconym FL na początku badania; pacjenci z przekształconym FL w wywiadzie, ale z FL stopnia 1-3A na początku badania, zostali włączeni do grupy FL. Dodatkowo, jako kohortę wspierającą, włączono 46 pacjentów z R/R FL których leczenie opierało się na mniejszej intensywności dawki: 1/2/13,5 mg (kohorta B7).

Z badania wykluczono pacjentów ze stanem sprawności według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≥ 2 , istotną chorobą układu sercowo-naczyniowego (np. chorobą serca klasy III lub IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *New York Heart Association*), zawałem mięśnia sercowego przeżyty w ciągu ostatnich 6 miesięcy, niestabilnymi zaburzeniami rytmu serca lub niestabilną dławicą piersiową), istotną aktywną chorobą płuc, zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] < 60 ml/min z podwyższonym stężeniem kreatyniny w surowicy krwi), aktywną chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia immunosupresyjnego, aktywnymi zakażeniami (tj. przewlekłym aktywnym zakażeniem wirusem Epsteina-Barr,

ostrym lub przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wirusowym zapaleniem wątroby typu B, zakażeniem HIV), postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią, występującym obecnie lub w przeszłości chłoniakiem OUN lub chorobą OUN, zespołem aktywacji makrofagów lub limfocytopenią z erytrofagocytosą w wywiadzie, po przebyciu allogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych lub wcześniejszym przeszczepieniu narządu.

Pacjenci otrzymywali produkt leczniczy Lunsumio dożylnie w 21-dniowych cyklach zgodnie z następującym schematem:

- Cykl 1 Dzień 1. – 1 mg
- Cykl 1 Dzień 8. – 2 mg
- Cykl 1 Dzień 15. – 60 mg
- Cykl 2 Dzień 1. – 60 mg
- Cykl 3 i kolejne Dzień 1. – 30 mg

Mediana liczby cykli wynosiła 8; 59% pacjentów otrzymało 8 cykli, natomiast 18% pacjentów otrzymało więcej niż 8 cykli do 17 cykli.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat (zakres: 29 do 90 lat), z czego 31% było w wieku > 65 lat i 7,8% było w wieku ≥ 75 lat. Sześćdziesiąt jeden procent (61%) stanowili mężczyźni, 82% było przedstawicielami rasy białej, 9% stanowili przedstawiciele rasy żółtej, 4% to przedstawiciele rasy czarnej, u 100% pacjentów stan sprawności oceniany według ECOG wynosił 0 lub 1 i u 34% pacjentów występował masywny guz (co najmniej jedna zmiana wielkości > 6 cm). Mediana liczby wcześniejszych terapii wynosiła 3 (zakres: 2-10), z czego 38% otrzymało 2 wcześniejsze terapie, 31% otrzymało 3 wcześniejsze terapie i 31% otrzymało więcej niż 3 wcześniejsze terapie.

Wszyscy pacjenci otrzymywali wcześniej przeciwciała anti-CD20 i leki alkilujące, 21% otrzymało autologiczny przeszczep komórek macierzystych, 19% otrzymało inhibitory PI3K, 9% zostało wcześniej poddanych terapii rytuksymabem i lenalidomidem, natomiast 3% było poddanych terapii CAR-T. Siedemdziesiąt dziewięć procent pacjentów było opornych na wcześniejszą terapię przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, a 53% było opornych zarówno na terapię przeciwciałami monoklonalnymi anti-CD20, jak i leki alkilujące. Sześćdziesiąt dziewięć procent pacjentów było opornych na ostatnią wcześniejszą terapię, u 52% wystąpiła progresja choroby w ciągu 24 miesięcy od pierwszej terapii układowej.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) oceniana przez niezależną jednostkę oceniającą (ang. *independent review facility*, IRF), zgodnie ze standardowymi kryteriami dla chłoniaków nieziarniczych (Cheson 2007).

Ze względu na niską jakość dowodów naukowych, badaniu przyznano poziom F.

5.3. Dodatkowe informacje o trwających/zakończonych badaniach klinicznych dotyczących ocenianej technologii

Tabela 11. Wyniki wyszukiwania badań oceniających technologię Padcev w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	Mosunetuzumab Consolidation Therapy After autoSCT in r/r Aggressive B Cell Lymphoma (202207137) NCT05412290	1	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	30.09.2022	30.04.2025	31.03.2027	15	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05412290	-
Nie	A Study of Mosunetuzumab in People With Follicular Lymphoma (22-100)	2	Rekrutuje	Nie podano	27.05.2022	-	Grudzień 2024	53	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05412290	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
	NCT05389293								ow/NCT05389293	
Nie	Mosunetuzumab and Polatuzumab Vedotin for Untreated Follicular Lymphoma (22-X144) NCT05410418	1	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	30.09.2022	30.09.2026	30.09.2031	34	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05410418	-
Nie	Mosunetuzumab in Combination With Platinum-Based Salvage Chemotherapy in Autologous Stem Cell Transplant-Eligible Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphoma (22-x158) NCT05464329	1	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	31.20.2022	28.02.2026	28.02.2030	40	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05464329	-
Nie	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered Mosunetuzumab to Participants With Systemic Lupus Erythematosus (GA43191) NCT05155345	1	Rekrutuje	Nie podano	11.01.2022	-	21.07.2023	50	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05155345	-
Nie	CAR-T Cell Therapy, Mosunetuzumab and Polatuzumab for Treatment of Refractory/Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) NCT05260957	2	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	Październik 2022	Kwiecień 2025	Kwiecień 2027	40	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05260957	-
Nie	A Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab in Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (BO43243) NCT05091424	1	Rekrutuje	Nie podano	07.03.2022	18.04.2024	10.10.2025	56	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05091424	-
Nie	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab + Lenalidomide (+Len), and the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SC Versus IV Mosunetuzumab + Len in Participants With R/R Follicular Lymphoma (CO41942, 2019-004291-20) NCT04246086	1/2	Rekrutuje	Nie podano	12.08.2020	29.03.2024	31.03.2026	169	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04246086	-
Nie	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With Polatuzumab Vedotin in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma NCT03671018	1/2	Rekrutuje	Nie podano	25.09.2018	21.06.2023	18.11.2023	262	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03671018	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	Mosunetuzumab With or Without Polatuzumab Vedotin and Obinutuzumab for the Treatment of Untreated Indolent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (RG1121407, NCI-2021-12489, 10823) NCT05169658	2	Rekrutuje	Nie podano	23.03.2022	-	01.08.2024	42	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05169658	-
Nie	A Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab Monotherapy in Participants With Select B-Cell Malignancies (MorningSun) (ML43389) NCT05207670	2	Rekrutuje	Nie podano	01.02.2022	-	17.12.2026	275	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05207670	-
Tak	A Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of BTCT4465A (Mosunetuzumab) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) and Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (GO29781) NCT02500407	1/2	Rekrutuje	Nie podano	15.09.2015	-	15.22.2023	836	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500407	-
Nie	An Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Mosunetuzumab in Combination With Tiragolumab With or Without Atezolizumab in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (CO43116) NCT05315713	1/2	Rekrutuje	Nie podano	10.05.2022	-	14.09.2025	118	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05315713	-
Nie	Trial of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as Consolidation Therapy in Participants With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Following First-Line Immunochemotherapy and as Monotherapy or in Combination With Polatuzumab Vedotin in Elderly/Unfit Participants With Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GO40554) NCT03677154	1/2	Rekrutuje	Nie podano	23.05.2019	04.02.2024	20.02.2024	188	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677154	-
Nie	Mosunetuzumab With Lenalidomide Augmentation as First-line Therapy for Follicular and Marginal Zone Lymphoma (BrUOG 401) NCT04792502	2	Rekrutuje	I-szej linii	14.07.2022	01.08.2025	01.08.2027	52	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04792502	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Lenalidomide in Comparison to Rituximab in Combination With Lenalidomide in Patients With Follicular Lymphoma After at Least One Line of Systemic Therapy (Celestimo,, GO42909, 2020-005239-53) NCT04712097	3	Rekrutuje	Nie podano	27.10.2021	-	01.05.2029	400	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04712097	-
Nie	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab or Glofitamab in Combination With CC-220 and CC-99282 in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (CO43805) NCT05169515	1	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	15.08.2022	15.04.2025	15.04.2027	112	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05169515	-
Nie	A Study Evaluating Efficacy and Safety of Mosunetuzumab in Combination With Polatuzumab Vedotin Compared to Rituximab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (SUNMO, GO43643) NCT05171647	3	Rekrutuje	Nie podano	25.04.2022	29.09.2023	27.03.2026	222	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05171647	-
Nie	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Glofitamab or Mosunetuzumab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Grade Large B-Cell Lymphoma (GO41943) NCT04313608	1	Zakończone	Nie podano	04.06.2020	-	26.10.2021	23	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313608	-
Nie	A Phase Ib/II Study Investigating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab (BTCT4465A) in Combination With CHOP or CHP-Polatuzumab Vedotin in Participants With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (GO40515, 2018-001039-29) NCT03677141	1/2	Aktywne, nie rekrutuje	Nie podano	08.02.2019	-	28.10.2022	160	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03677141	-
Nie	CAR-T Followed by Bispecific Antibodies (UPCC 48420) NCT04889716	2	Rekrutuje	Nie podano	05.11.2021	31.12.2023	32.12.2025	42	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04889716	-

Pivotal	Nazwa badania	Faza	Aktualny status badania	Linia leczenia	Data rozpoczęcia	Data międzyokresowa	Data zakończenia	Liczba pacjentów	Źródło informacji	Data publikacji wyników
Nie	A Phase II Trial of Mosunetuzumab, Polatuzumab, Tafasitamab, and Lenalidomide in Patients With Relapsed B-cell NHL NCT05615636	2	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	30.04.2023	19.08.2025	19.08.2027	36	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05615636	-
Nie	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma NCT05633615	2	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	04.12.2022	04.12.2024	04.12.2029	396	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633615	-
Nie	Signatures of Response and Resistance to Mosunetuzomab in Follicular Lymphomas (FL) NCT05529524	Brak informacji	Jeszcze nie rekrutuje	Nie podano	01.09.2022	01.09.2024	01.09.2024	40	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05529524	-
Nie	Multi Cohort Study of Tazemetostat in Combination With Various Treatments For R/R Hematologic Malignancies NCT05205252	1/2	Rekrutuje	Nie podano	22.12.2021	Gudzień 2027	Maj 2028	156	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05205252	-

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: <https://clinicaltrials.gov/> [dostęp: 03.01.2023]

W wyniku wyszukiwania badań klinicznych oceniających technologię medyczną Lunsumio (mosunetuzumab) w rejestrze National Institutes of Health – clinicaltrials.gov odnaleziono zostały 25 badania w tym 1 badanie rejestracyjne (NCT02500407). Rezultaty nie zostały przedstawione dla żadnego z badań, jednak prace badawcze nadal trwają.

5.4. Ocena jakości badań

5.4.1. Ocena jakości badań wg NICE

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem skali NICE dla badań jednoramiennych. Poniżej przedstawiono ocenę jakości badań uwzględnionych w przeglądzie.

Badanie GO29781

Tabela 7 Ocena jakości badania wg NICE

Oceniana domena	Wynik oceny
Czy badanie było wieloośrodkowe?	TAK
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
Czy badanie było prospektywne?	TAK
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
Czy przeprowadzono analizę wyników w podgrupach?	TAK

WNIOSKI:

Jakość badania rejestracyjnego GO29781 oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Nie wskazano informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów do badania.

5.4.2. Opis komparatora

Całkowitą odpowiedź na leczenie porównano do historycznych danych w podobnej populacji po zastosowaniu inhibitora 3-kinazy fosfoinozytozowej (PI3K): kopanzylibu oraz idelalazybu.

5.4.3. Opis punktów końcowych

Badanie GO29781

Punkty końcowe odnoszące się do:

- Śmiertelności:
 - Przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS).
- Jakości życia:
 - Jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) oceniano na podstawie stanu zdrowia pacjentów przy użyciu skali EORTC QLQ-C30, podskali FACT-Lym oraz wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L VAS.
- Wyleczenia: odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) oceniana przez niezależną jednostkę oceniającą (ang. *independent review facility*, IRF), zgodnie ze standardowymi kryteriami dla chłoniaków nieziarniczych
- Zastępczych punktów końcowych:
 - Przeżycie wolne od progresji (ang. *progression-free survival*, PFS);
 - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR);
 - Czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DOR);
 - Czas trwania odpowiedzi całkowitej (ang. *duration of complete response*, DOCR)
- Bezpieczeństwa:
 - Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (AEs).

5.4.4. Ocena innych elementów jakości badania

Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów w ocenianym wskazaniu są ograniczone do 90 pacjentów; nie wiadomo, w jakim stopniu informacje dotyczące bezpieczeństwa w grupie A i grupie B (wszystkie kohorty) mają zastosowanie w analizowanym wskazaniu. Chociaż zebrane dane w kohorcie B11 RP2D (N=218) obejmują więcej pacjentów i mogłyby dostarczyć więcej informacji na temat bezpieczeństwa mosunetuzumabu, należy zauważyć, że znaczny odsetek pacjentów w tej grupie ma inną chorobę niż oceniane wskazanie. Pacjenci mieli chłoniaka grudkowego (41,3%), rozlanego chłoniaka z dużych komórek B/przekształconego chłoniaka grudkowego (40,4%), chłoniaka z komórek płaszczka (11,5%), transformację Richtera (6,4%) i inne podłoże histologiczne (0,5%). Dodatkowo mimo oceniania podczas badania jakości życia pacjentów, wyników dotyczących HTQoL nie dołączono do charakterystyki produktu leczniczego.

5.4.5. Ograniczenia badania wynikające z metodyki badania

W związku z typem badania (jednoramienne) nie jest możliwe odniesienie się do innej substancji/schematu stosowanego w ramach porównania pośredniego lub do wyników grupy leczonej równolegle z grupą stosującą mosunetuzumab w ocenianej populacji. Warto również zaznaczyć, że typowy przebieg tego schorzenia to występujące na przemian okresy progresji choroby, kiedy chory otrzymuje chemioterapię, oraz okresy remisji trwające zazwyczaj kilkanaście miesięcy/kilka lat, w czasie których można prowadzić normalne życie. Ze względu na to, że przebieg choroby może się różnić u poszczególnych pacjentów, należałoby przeprowadzić badanie RCT.

5.4.6. Ograniczenia danych do modelowania wynikające z badania

Nie przedstawiono analizy względem komparatora (innej refundowanej technologii/ placebo), co nie pozwala na wiarygodne określenie korzyści związanych z zastosowaną technologią i względem technologii aktualnie dostępnych.

5.5. Podsumowanie jakości materiału dowodowego

Badanie GO29781

Badanie GO29781 było badaniem wieloośrodkowym, prospektywnym, jednoramiennym typu otwartego. Jakość oceniono według narzędzia NICE dla badań jednoramiennych na 7/8 pkt. Odjęto 1 punkt za brak informacji o konsekwentnym włączaniu pacjentów.

Przedstawiona w analizie publikacja pozwala w sposób ograniczony przedstawić skuteczność leczenia z zastosowaniem mosunetuzumabu w monoterapii u dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Ze względu na dostępność alternatywnych terapii dla włączonej populacji, preferowane by było zaprojektowanie badania dwuramiennego RCT. Zamiast tego, wyniki badania są analizowane w kontekście przeglądu systematycznego literatury. Należy również zauważyć, że jest to choroba najczęściej przebiegająca dość łagodnie i powoli, dlatego średnia długość życia chorych wynosi kilkanaście lat, natomiast zastosowanie ocenianej technologii wiąże się z częstym występowaniem poważnych zdarzeń niepożądanych, co może istotnie wpływać na jakość życia pacjentów. Brak porównania z grupą kontrolną wpływa negatywnie na wnioskowanie.

6. OCENA SIŁY INTERWENCJI

6.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w niniejszym badaniu. Mediana OS nie została osiągnięta. 12 – miesięczny wskaźnik przeżycia oszacowany na podstawie estymatorów Kaplana- Meiera wyniósł 93%.

Analiza jakości życia

Opisano zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w domenach funkcjonowania fizycznego i objawów zmęczenia w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30, objawów lub obaw związanych z chorobą w podskali FACT-Lym oraz stanu zdrowia według wskaźnika użyteczności w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L. Jednakże w związku z niekontrolowanym/niezaślepieniem charakterem danych dotyczących jakości życia zależnej od stanu zdrowia (ang. *health-related quality of life*, HR-QoL) oraz brakiem jakiegokolwiek strategii kontroli nie było możliwe sformułowanie konkretnych wniosków dotyczących HR-QoL i wykluczono włączenie tych danych do podsumowania charakterystyki produktu leczniczego.

Odpowiedź całkowita

Zgodnie z oceną niezależnej komisji, w kohorcie głównej B11 FL, całkowitą odpowiedź odnotowano u 54 pacjentów (60% [95% CI: 49,1; 70,2]). Obserwowany odsetek całkowitych odpowiedzi był wyższy niż odsetek całkowitych odpowiedzi w kontroli historycznej leczonej kopanlisibem wynoszący 14% ($p < 0,0001$)⁹. Dla kohorty wspomagającej B7 FL, która otrzymała mniejszą dawkę, wskaźnik CR wyniósł 45,7% (95% CI: 30,9; 61,0).

Tabela 12. Wyniki dla CR i PR

Parametr	LUNSUMIO			
	B7 (N=46)		B11 (N=90)	
Ocena guza przez	INV	IRF	INV	IRF
Najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie [n (%)]:				
CR lub PR	29 (63)	31 (67,4)	70 (77,8)	72 (80)
• 95% CI ^c	47,6; 76,8	52,0; 80,5	76,8; 85,9	70,3; 87,7
CR	22 (47,8)	21 (45,7)	54 (60)	54 (60)
• 95% CI ^c	32,9; 63,1	30,9; 61,0	49,1; 70,2	49,1; 70,2
PR	7 (15,2)	10 (21,7)	16 (17,8)	18 (20,0)
SD	5 (10,9)	6 (13,0)	8 (8,9)	7 (7,8)
PD ^d	11 (23,9)	6 (13,0)	10 (11,1)	9 (10,0)
NE	0	0	1 (1,1)	0
Brak lub nie przeprowadzono oceny	1 (2,2)	3 (6,5)	1 (1,1)	2 (2,2)

NE – nie można ocenić, CR- odpowiedź całkowita, PR- odpowiedź częściowa, SD- choroba stabilna, IRF- niezależna jednostka ocenijająca, INV- badacz; PD- choroba progresywna

^c 95% CI obliczono za pomocą metody Clopper-Pearson'a

^d PD obejmuje brakujące, niemożliwe do oceny i niewykonane oceny, gdy pacjenci w inny sposób mieli zarejestrowane PD w danych IRF.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Lunsumio* EMA/CHMP/63179/2022, 22 April 2022, str. 107.

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi

Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi był oceniany przez IRF oraz przez badacza. Zgodność pomiędzy oceną odpowiedzi przez IRF i badacza co do tego, czy pacjent osiągnął CR była wysoka: 93,3% (83/89). W kohorcie głównej (B11 FL) ORR oceniony przez IRF wyniósł 80,0% (95% CI: 70,3; 87,7) natomiast przez oceniony przez badacza: 75,8% (95%CI: 76,8; 85,9).

Czas trwania odpowiedzi

⁹ Budde 2022, s. 1055

Mediana DOR oceniona wg niezależnego komitetu wyniosła 22,8 miesiący (95% CI: 9,7; nie osiągnięto). Mediana DOCR nie była możliwa do oszacowania Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera 18-miesięczny wskaźnik odpowiedzi wynosił 56,9% (95% CI: 44,1; 69,6) dla wszystkich odpowiedzi i 63,7% (48,0; 79,4) dla całkowitych odpowiedzi.

Spośród 54 pacjentów z kohorty B11 FL RP2D, którzy osiągnęli CR według oceny IRF, u 16 pacjentów (29,6%) nastąpiła następnie progresja choroby do czasu odcięcia danych (ang. *clinical cutoff date*, CCOD) (27 sierpnia 2021).

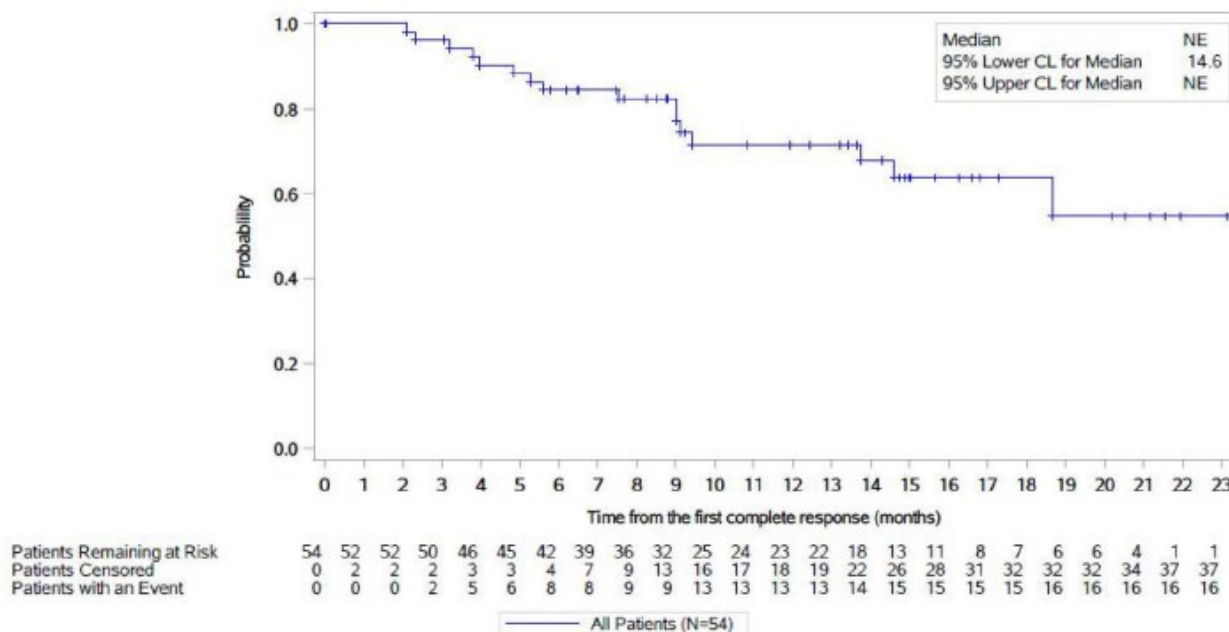
Tabela 13. Wyniki dla DOCR i DOR

Parametr	LUNSUMIO			
	B7 (N=46)		B11 FL (N=90)	
Ocena przez	INV	IRF	INV	IRF
DOCR [n(%)]	9/22 (40,9)	5/21 (23,8)	12/54 (22,2)	16/54 (29,6)
• Mediana, w miesiącach (95% CI)	NE (13,8; NE)	NE (NE; NE)	NE (17,8; NE)	NE (14,6; NE)
Odsetek pacjentów bez zdarzeń na podstawie estymatorów K-M (%)				
• 12 miesięcy (95% CI)	72,4 (53,6; 91,3)	73,7 (53,9; 93,5)	80,4 (68,8; 92,0)	71,4 (57,9; 84,9)
• 18 miesięcy (95% CI)	67,6 (47,8; 87,4)	73,7 (53,9; 93,5)	66,6 (45,5; 87,8)	63,7 (48,0; 79,4)
DOR [n(%)]	14/29 (48,3)	13/31 (41,9)	27/72 (38,6)	29/72 (40,3)
• Mediana, w miesiącach (95% CI)	28,6 (11,5; NE)	NE (9,7; NE)	22,8 (18,7; NE)	22,8 (9,7; NE)
Odsetek pacjentów bez zdarzeń na podstawie estymatorów K-M (%)				
• 12 miesięcy (95% CI)	65,5 (48,2; 82,8)	57,6 (39,3; 75,8)	64,8 (53,1; 76,5)	61,8 (50,0; 73,7)
• 18 miesięcy (95% CI)	62,1 (44,4; 79,7)	54,0 (35,5; 72,4)	62,5 (50,4; 74,7)	56,9 (44,1; 69,6)

Mediana okresu obserwacji dla DOR wynosiła 14,9 miesiąca.

DOCR- czas trwania całkowitej odpowiedzi, DOR- czas trwania odpowiedzi, CI- przedział ufności, NE- nie osiągnięty, K-M=Kaplan-Meier, INV- badacz, IRF- niezależny komitet oceniający

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Lunsumio* EMA/CHMP/63179/2022, 22 April 2022, str. 107.



Rysunek 3. Wykres Kaplana Meiera czasu trwania całkowitej odpowiedzi ocenionej przez IRF; CCOD:27.08.2021

Źródło: European Medicines Agency, *CHMP assessment report Lunsumio* EMA/CHMP/63179/2022, 22 April 2022, str. 109.

Czas wolny od progresji

Według oceny niezależnej komisji mediana PFS dla kohorty B11FL wyniosła 17,9 miesiąca (95% CI: 10,1; nie osiągnięto) natomiast według oceny badacza była dłuższa i wynosiła 21,1 miesiąca (95% CI: 11,8; nie osiągnięto).

W zakresie 12-miesięcznego wskaźnika PFS oceny były zgodne i wyniosły odpowiednio 57,6% (95% CI: 46,8; 68,4) oraz 57,7% (95% CI: 46,9; 68,4).

Tabela 14. Wyniki dla PFS

Parametr	LUNSUMIO			
	B7 (N=46)		B11 FL (N=90)	
PFS				
Ocena przez	INV	IRF	INV	IRF
Pacjenci ze zdarzeniem [n(%)]	29/46 (63,0)	23/46 (50,0)	41/90 (45,6)	42/90 (46,7)
• Mediana, w miesiącach (95% CI)	11,8 (8,4; 31,1)	11,2 (5,9; NE)	21,1 (11,8; NE)	17,9 (10,1; NE)
Odsetek pacjentów bez zdarzeń na podstawie estymatorów K-M (%)				
• 12 miesięcy (95% CI)	48,7 (34,0; 63,4)	49,8 (34,0; 65,5)	57,6 (46,8; 68,4)	57,7 (46,9; 68,4)

PFS- czas wolny od progresji, CI- przedział ufności, NE- nie osiągnięty, K-M=Kaplan-Meier, INV- badacz, IRF- niezależny komitet oceniający
 Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: European Medicines Agency, CHMP assessment report Lunsumio EMA/CHMP/63179/2022, 22 April 2022, str. 108.

Analiza wrażliwości

Dodatkowo przedstawiono analizy wrażliwości z zastosowaniem zasad cenzurowania EMA, uwzględniając jako zdarzenie inne nowe terapie przeciwnowotworowe lub ponowne leczenie przy braku wcześniejszej udokumentowanej progresji (CCOD: 15 marca 2021 r.). Chociaż 12-miesięczne wskaźniki dla DOR, PFS i DOCR (zarówno dla danych ocenianych przez IRF, jak i przez INV) były nieco niższe przy zastosowaniu zasad cenzurowania EMA w porównaniu z pierwotną analizą (12-miesięczny wskaźnik DOR: 60,3% vs 65,4%; 12-miesięczny wskaźnik DOCR: 72,6% vs 76,9%; 12-miesięczny wskaźnik PFS: 54,0% vs 59,7%; wg oceny IRF), 95% przedziały ufności pokrywały się, a mediany były zgodne.

PODSUMOWANIE

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędowego punktu końcowego w opisywanym badaniu. Mediana OS nie została osiągnięta, a 12- miesięczny wskaźnik przeżycia oszacowany na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera wyniósł 93%.

Przy proponowanej dawce rejestracyjnej w schemacie 1/2/60/30 mg monoterapia mosunetuzumabem wykazała oceniony przez IRF wskaźnik CR na poziomie 60% (95% CI: 49,1; 70,2), ORR na poziomie 80% (95% CI: 70,3; 87,7) oraz PR na poziomie 20%.

Mediana PFS wg oceny niezależnej komisji wyniosła 17,9 miesiąca (95% CI: 10,1; nie osiągnięto) natomiast według oceny badacza była dłuższa i wynosiła 21,1 miesiąca (95% CI: 11,8; nie osiągnięto). W zakresie 12-miesięcznego wskaźnika PFS oceny były zgodne i wyniosły odpowiednio 57,6% (95% CI: 46,8; 68,4) oraz 57,7% (95% CI: 46,9; 68,4).

Mediana czasu trwania odpowiedzi oceniona wg niezależnego komitetu wyniosła 22,8 miesięcy. Mediana DOCR nie była możliwa do oszacowania Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera 18-miesięczny wskaźnik odpowiedzi wynosił 56,9% (95% CI: 44,1; 69,6) dla wszystkich odpowiedzi i 63,7% (48,0; 79,4) dla całkowitych odpowiedzi.

Ocena jakości życia nie została włączona do wyników badań.

Wyniki jednoramiennego badania GO029781 wykazały wysoki odsetek pacjentów z CR. Stałe wskaźniki odpowiedzi obserwowano również w podgrupach o przewidywanym złym rokowaniu. Uzyskanie CR, czyli zniknięcie wszystkich mierzalnych dowodów choroby, może być uznane za istotne dla pacjenta i wskazuje na klinicznie istotny korzystny efekt. Wyniki z drugorzędowych punktów końcowych wspierają pierwszorzędowy punkt końcowy, w szczególności wysoki ORR i trwałość odpowiedzi, które prawdopodobnie przekładają się na korzyść w zakresie całkowitego przeżycia. Należy jednak podkreślić, że brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obarczone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym. Rezultaty zostały przedstawione w kontekście systematycznego przeglądu literatury przeprowadzonego przez sponsora, obejmującego zatwierdzone i niezatwierdzone terapie. Wyniki te nie zostały zamieszczone w odnalezionych publikacjach, Porównania pośrednie między badaniami są związane z ograniczeniami, głównie wynikającymi z różnic w charakterystykach populacji. Dotyczy to w szczególności badań obejmujących pacjentów z nawrotowym/ opornym FL, o którym wiadomo, że jest bardzo heterogeniczną populacją pacjentów pod względem przebiegu choroby, historii leczenia i rokowania.

6.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

W rozdziale przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii na podstawie odnalezionych dowodów naukowych.

Badanie kliniczne GO29781

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (u 40 [44%] z 90 pacjentów), zmęczenie (u 33 [37%] pacjentów) i ból głowy (u 28 [31%] pacjentów).

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: neutropenia lub zmniejszenie liczby neutrofilów (u 24 [27%] z 90 pacjentów), hipofosfatemia (u 15 [17%] pacjentów), hiperglikemia (u 7 [8%] pacjentów) i anemia (u siedmiu [8%] pacjentów).

42 (47%) z 90 pacjentów miało poważne zdarzenie niepożądane. U jednego (1%) pacjenta wystąpiło zdarzenie niepożądane stopnia 5 (tj. śmiertelne) związane z progresją nowotworu złośliwego i jeden (1%) zmarł z nieznannej przyczyny (zdarzenie wystąpiło 31 dni po zaprzestaniu stosowania mosunetuzumabu i bez wcześniejszych oznak lub objawów). Oba zdarzenia zostały uznane przez badaczy za niezwiązane z mosunetuzumabem.

U czterech (4%) z 90 pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; dwa zdarzenia zostały uznane za związane z mosunetuzumabem (zespół uwalniania cytokin stopnia 2 i zespół uwalniania cytokin stopnia 4, oba ustąpiły) i dwa uznano za niezwiązane (chłoniak Hodgkina stopnia 2 [nierozwiązany] i stopień 4 wirusa Epsteina- Barr [rozwiązany]).

Informacje z ChPL¹⁰

Działania niepożądane opisane w tym punkcie zidentyfikowano na podstawie wyników kluczowego badania klinicznego GO29781 u pacjentów leczonych zalecaną dawką (n=218). U pacjentów występował chłoniak grudkowy (41,3%), chłoniak rozlany z dużych komórek B/przekształcony chłoniak grudkowy (40,4%), chłoniak z komórek płaszczka (11,5%), transformacja Richtera (6,4%) oraz inne zmiany histologiczne (0,5%). Mediana liczby otrzymanych cykli produktu leczniczego Lunsumio wynosiła 8 (zakres 1-17), 37% pacjentów otrzymało 8 cykli, 15% otrzymało więcej niż 8 cykli do 17 cykli.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 20\%$) były zespół uwalniania cytokin, neutropenia, gorączka, hipofosfatemia i ból głowy. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 2\%$) były zespół uwalniania cytokin (CRS) (21% zgodnie z klasyfikacją ASTCT), gorączka (5%) oraz zapalenie płuc (3%). Dziewięciu spośród 218 pacjentów (4,1%) przerwało leczenie produktem leczniczym Lunsumio z powodu zdarzeń niepożądanych. Jedynym działaniem niepożądanym prowadzącym do przerwania leczenia przez więcej niż jednego pacjenta był CRS (2 pacjentów [0,9%]).

Działania niepożądane są wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są przedstawiane w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 15. Działania niepożądane występujące u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio

Klasyfikacja układów i narządów / Częstość występowania	Wszystkie stopnie	Stopnie 3-4
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Często	Często
Zakażenie dróg moczowych	Często	Często
Zapalenie płuc	Często	Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Zaostrzenie objawów nowotworu	Często	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia ¹	Bardzo często	Bardzo często
Niedokrwistość	Bardzo często	Często
Trombocytopenia ²	Bardzo często	Często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia układu immunologicznego		

¹⁰ ChPL Lunsumio

Zespół uwalniania cytokin ³	Bardzo często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipofosfatemia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia	Bardzo często	Często
Hipomagnezemia	Bardzo często	Bardzo rzadko
Zespół rozpadu guza	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy	Bardzo często	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	Bardzo często	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Wysypka	Bardzo często	Niezbyt często
Świąd	Bardzo często	Bardzo rzadko
Suchość skóry	Bardzo często	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Gorączka	Bardzo często	Często
Dreszcze	Bardzo często	Niezbyt często
Badania diagnostyczne		
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	Bardzo często	Często
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginowej	Często	Często

¹ Neutropenia, w tym neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii

² Trombocytopenia, w tym trombocytopenia i zmniejszenie liczby płytek krwi

³ Według Amerykańskiego Towarzystwa ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych

Źródło: ChPL Lunsumio.

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹¹, na dzień 03.01.2023 r., nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Lunsumio.

W bazie VigiAccess¹² prowadzonej przez WHO, na dzień 03.01.2023 r., odnaleziono zgłoszenia o działaniach niepożądanych u 109 chorych. Najczęściej odnotowywano:

- Zaburzenia układu odpornościowego (25), w tym: zespół uwalniania cytokin (25), nadwrażliwość (1);
- Zakażenia i infekcje (21), w tym m.in.: zapalenie płuc (7), zakażenie COVID-19 (7);
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (16), w tym m.in.: gorączka (6), dreszcze (2), ból w klatce (1), progresja choroby(5), zmęczenie (1);
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (15), w tym m.in.: zapalenie płuc (6), niewydolność oddechowa (3), hipoksja (2), wysięk opucnowy (2).

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹³, na dzień 03.01.2023 r., odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa stosowania mosunetuzumabu. Zidentyfikowano 126 przypadków działań niepożądanych, w tym 121 ciężkich, a w tym 22 zgonów.

W bazie EudraVigilance¹⁴, na dzień 03.01.2023 r. nie odnaleziono żadnych zgłoszeń dotyczących leku Lunsumio.

WNIOSKI:

Analizy bezpieczeństwa dokonano na podstawie informacji zawartych w EPAR, ChPL oraz w bazach URPL, VigiAccess oraz FAERS.

Prawie wszyscy pacjenci leczeni mosunetuzumabem w kohorcie B11 RP2D doświadczyli co najmniej jednego AE. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi (≥ 20%) były zespół uwalniania cytokin, neutropenia, gorączka, hipofosfatemia i ból głowy. Najczęściej obserwowanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były zespół uwalniania cytokin, gorączka oraz zapalenie płuc.

¹¹ <http://www.urpl.gov.pl/komunikaty-bezpieczenstwa> [data dostępu: 03.01.2023 r.].

¹² <http://www.vigiaccess.org/> [data dostępu: 03.01.2023 r.].

¹³ <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [data dostępu: 03.01.2023 r.].

¹⁴ <https://www.adrreports.eu/pl/eudravigilance.html> [data dostępu: 03.01.2023 r.].

Zdarzenia niepożądane odnotowane podczas prowadzenia badania klinicznego pokrywają się z działaniami niepożądanymi po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lunsumio, w szczególności ryzyko wystąpienia zespołu uwalniania cytokin, wymagają starannego przeszkolenia personelu szpitalnego w zakresie obserwacji i postępowania, a ponadto łatwego dostępu do oddziału intensywnej terapii.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

6.3. Podsumowanie siły interwencji

Skuteczność

Należy nadmienić, że ze względu na brak grupy kontrolnej w badaniu interpretacja wyników jest ograniczona.

a. Wpływ na przeżycie

Przeżycie całkowite nie stanowiło pierwszorzędnego punktu końcowego w niniejszym badaniu. Mediana OS nie została osiągnięta. 12 – miesięczny wskaźnik przeżycia oszacowany na podstawie estymatorów Kaplana- Meiera wyniósł 93%.

b. Wpływ na jakość życia

W badaniach rejestracyjnych oceniano ale nie uwzględniono w raporcie wpływu na jakość życia pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Lunsumio.

c. Przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana PFS wyniosła 17,9 miesiąca, a 12- i 18- miesięczny wskaźnik PFS wyniósł odpowiednio 57,7% i 47,0%.

d. Odpowiedź na leczenie

Zgodnie z oceną niezależnej komisji całkowitą odpowiedź odnotowano u 54 pacjentów (60% [95% CI: 49,1–70,2]). Mediana DOR oceniona wg niezależnego komitetu wyniosła 22,8 miesięcy (95% CI 9,7–nie osiągnięto). Mediana DOCR nie była możliwa do oszacowania. Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera 56,9% (95% CI 44,1– 69,6) wszystkich odpowiedzi i 63,7% (48,0 – 79,4) całkowitych odpowiedzi utrzymało swoje odpowiedzi przez co najmniej 18 miesięcy. ORR oceniony przez IRF wyniósł 80,0% (95% CI: 70,3 – 87,7).

Wyniki drugorzędowych punktów końcowych w kohorcie B7 FL otrzymującej niższą dawkę 1/2/13,5 mg były nieco niższe niż w kohorcie B11 FL i zasadniczo są traktowane jako wspierające skuteczność.

Wyniki badań rejestracyjnych mogą sugerować istotną klinicznie skuteczność mosunetuzumabu w odniesieniu do wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie oraz czasu trwania odpowiedzi jednak brak grupy kontrolnej powoduje, że wnioskowanie o istnieniu korzyści klinicznych ocenianego leczenia jest obciążone znaczną niepewnością i uniemożliwia ich ilościowe określenie bez odniesienia do danych historycznych lub porównania z naturalnym przebiegiem choroby, jednak metody te również nie pozwalają na uzyskanie dowodów o jakości porównywalnej z randomizowanym badaniem kontrolowanym.

Bezpieczeństwo

U prawie wszystkich pacjentów wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane (AE). Najczęstszym i najcięższym AE był zespół uwalniania cytokin (CRS). Wszystkie udokumentowane zdarzenia CRS zostały rozwiązane. Jako bardzo częste AE wymienione również zostały: neutropenia, gorączka, hipofosfatemia i ból głowy a jako ciężkie gorączka oraz zapalenie płuc.

Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lunsumio, a w szczególności zespół uwalniania cytokin, wymagają odpowiedniego przeszkolenia personelu w zakresie obserwacji i reagowania w przypadku występowania u pacjentów niepokojących objawów.

Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa są ograniczone.

7. OCENA EKONOMICZNA INTERWENCJI

W związku z wyłonieniem istotnych ograniczeń danych do modelowania wynikających z badania rejestracyjnego, analitycy Agencji odstąpili od wykonania modelu farmakoekonomicznego dla ocenianego produktu leczniczego.

PODJĘTO NATOMIAST PRÓBĘ PRZYBLIŻENIA OSZACOWAŃ EFEKTYWNOŚCI KOSZTOWEJ OCENIANEJ TECHNOLOGII PRZY NAJKORZYSTNIEJSZYCH DLA NIEJ ZAŁOŻENIACH.

7.1. Oszacowanie kosztów terapii i komparatora

7.1.1. Założenia

- Lek jest przyjmowany zgodnie z dawkowaniem przedstawionych w ChPL. Mosunetuzumab podawano dożylnie w 21-dniowych cyklach, przy czym cykl 1 składał się ze stopniowego dawkowania: 1 mg w 1. dniu cyklu, 2 mg w 8. dniu cyklu 1, 60 mg w 15. dniu cyklu 1 i 1. dniu cyklu 2 oraz 30 mg w 1. dniu cyklu 3 i następnych. Premedykacja kortykosteroidowa (deksametazon 20 mg lub metyloprednizolon 80 mg) była podawana dożylnie 1 h przed każdą dawką mosunetuzumabu w cyklach 1 i 2, a od cyklu 3 była opcjonalna.
- Ze względu na niewielkie koszty nie uwzględniono kosztu paracetamolu w dawce 500–1000 mg doustnie i difenhydraminy 50-100mg i 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu stosowanych w premedykacji.
- Produkt leczniczy Lunsumio podaje się przez 8 cykli, o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby. Pacjenci, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie, nie wymagają podania więcej niż 8 cykli. Pacjenci, u których wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie lub którzy jako odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Lunsumio osiągnęli stabilny stan choroby po podaniu 8 cykli, powinni otrzymać dodatkowe 9 cykli leczenia (łącznie 17 cykli), o ile u pacjenta nie wystąpią objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby.
- Na czas pobierania danych z bazy [redacted], tj. 22.10.2022 r., dane o cenie leku Lunsumio były dostępne dla dwóch krajów europejskich [redacted]
- Dostępna cena była ceną hurtową. Założono, że jest to cena hurtowa netto, którą przeliczono na jednostkę rozliczeniową 1 mg substancji czynnej.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli euro na złote polskie użyto średniego kursu NBP z dnia 09.01.2023 r. (1 EUR= 4,697 PLN).

7.1.2. Dane wejściowe

Tabela 16. Dane wejściowe

Wariant dawkowania jednostka	Liczba podań w cyklu	Długość cyklu [DNI]	Dawka substancji czynnej na cykl [mg]	Liczba cykli	Dawka substancji czynnej na leczenie [mg]	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt cyklu [PLN]
Cykl 1	3	21	63	1	63	[redacted]	[redacted]
Cykl 2	1	21	60	1	60		[redacted]
Cykl 3 i kolejne	1	21	30	Min. 6	180		[redacted]
				Max. 15	450	[redacted]	

Źródło: opracowanie własne AOTMIT.

7.1.3. Wyniki

Tabela 17. Koszt terapii w oparciu o ceny rynkowe leków.

Liczba cykli	Dawka łączna [mg]	Dawka łączna koszt [PLN]
Minimalnie 8	303	
Maksymalnie 17	573	

Źródło: opracowanie własne AOTMiT.

Komentarz analityków:

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra z dnia 21 grudnia 2022 r., w ramach programu lekowego dla chłoniaków B-komórkowych, w drugiej i kolejnej linii leczenia chłoniaka grudkowego może być zastosowany obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, który mógłby być potencjalnym komparatorem.

Podjęto się próby przedstawienia kosztów terapii lekiem Gazyvaro w skojarzeniu z bendamustyną na jednego pacjenta przy przyjęciu poniższych założeń:

- Oba leki przyjmowane są zgodnie z dawkowaniem wskazanym w programie lekowym B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE (ICD-10: C82, C83, C85):
 - Leczenie indukujące: obinutuzumab w cyklu 1.: w dawce 1000 mg w podawany w 1. dniu, 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia. Obinutuzumab w cyklach 2-6: w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia. Bendamustyna w cyklach 1-6: w dawce 90 mg/m² pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia;
 - Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.
- Przyjęto średnią masę ciała pacjenta 70 kg.
- Powierzchnię ciała wyliczono zgodnie ze wzorem Haycocka (≈1,82 m² dla średniego wzrostu 170 cm i masy ciała 70 kg).
- Ceny obinutuzumabu i bendamustyny zaczerpnięto z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. Cena jednej fiołki obinutuzumabu (1000 mg) to 12 077,10 PLN. Cena pięciu fiolek bendamustyny (500 mg) to 879,98 PLN.
- W kosztach terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych.

Tabela 18. Dane wejściowe – komparator

Założenie	Wartość	Źródło
Dawka obinutuzumabu zalecana na podanie [mg]	1000	Program lekowy B.12
Dawka bendamustyny zalecana na podanie [mg]	163,8	Program lekowy B.12
Liczba podań obinutuzumabu w leczeniu indukującym	8	Program lekowy B.12
Liczba podań bendamustyny w leczeniu indukującym	12	Program lekowy B.12
Liczba podań obinutuzumabu w leczeniu podtrzymującym	13	Program lekowy B.12
Cena za 1 mg obinutuzumabu [PLN]	12,08	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.
Cena za 1 mg bendamustyny [PLN]	3,29	Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Wyniki - komparator

Tabela 19. Oszacowanie kosztu leczenia indukującego komparatorem

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5=2×3×4
Obinutuzumab	1000 mg	8	12,08	96 640,00
Bendamustyna	163,8 mg	12	1,76	3 459,46
Suma				100 099,46

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 20. Oszacowanie kosztu leczenia podtrzymującego komparatorem

Substancja czynna	Dawka na podanie [mg]	Liczba podań	Cena za mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5=2×3×4
Obinutuzumab	1000 mg	12	12,08	144 960,00

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 21. Oszacowanie łącznego kosztu leczenia komparatorem:

Parametr	Leczenie indukujące	Leczenie podtrzymujące	Suma
	1	2	3=1+2
Koszt leczenia [PLN]	100 099,46	144 960,00	245 059,46

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Zestawienie kosztów dla ocenianej technologii i komparatora

Tabela 22. Zestawienie kosztów: oceniana technologia vs. komparator

Parametr	Oceniana technologia	Komparator	Różnica
	1	2	3=1-2
Koszt leczenia [PLN]		245 059,46	
		245 059,46	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Szacunkowy koszt leczenia komparatorem jest [] (w zależności od liczby podanych cykli) od kosztu leczenia ocenianą technologią.

7.2. Model farmakoekonomiczny

7.2.1. Założenia

Założenia dotyczące części klinicznej:

- W związku z brakiem komparatora przyjęto założenie, że terapia ta stanowi ostatnią linię leczenia. W grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągły, czyli PFS wynosi 0. Założono, że okres PFS w grupie leku badanego oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego. Wobec braku danych przyjęto, że jakość życia w okresie PFS nie jest obniżona w stosunku do populacji generalnej. Przyjęto założenie, że po okresie wstrzymania choroby progresja u osób leczonych przebiega w analogiczny sposób, jak u osób nieleczonych (założenie to jest na korzyść interwencji – stan pacjenta w kolejnych liniach leczenia pogarsza się i należy liczyć się z szybszym przebiegiem choroby).
- Założono, że w grupie hipotetycznego komparatora nie następuje zatrzymanie choroby – PFS=0 i LY=0.
- Przy takich założeniach PFS=LYG.
- Przyjętym estymatorem wartości oczekiwanej dla czasu do wystąpienia progresji choroby jest średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS z badania rejestracyjnego.
- Wartość oczekiwaną PFS oszacowano na podstawie parametru b dla trendu wykładniczego (wyznaczonego z dwóch punktów czasowych z badania rejestracyjnego, przy założeniu prawoskośnego rozkładu prawdopodobieństw).

Założenia dotyczące części ekonomicznej:

- Zgodnie z ChPL Lunsumio założono, że lek będzie podany w ilości 8 do 17 cykli.
- Założono, że lek będzie przyjmowany zgodnie ze schematem dawkowania wg ChPL Lunsumio.
- Koszty leku oszacowano zgodnie z metodologią opisaną w rozdziale „Oszacowanie kosztów terapii i komparatora”. Cena produktu leczniczego Lunsumio pochodzi z bazy EURIPID.
- Nie uwzględniano innych kosztów dodatkowych, takich jak np. premedykacji, koszty leczenia działań niepożądanych terapii, koszty hospitalizacji. Ze względu na wysoką cenę leku, inne koszty dodatkowe stanowią niewielką część kosztów całkowitych, co ma niewielki wpływ na ocenę sumaryczną.

Założenia dla analizy wrażliwości:

- Zakres niepewności przyjęto na podstawie podanych w badaniu wartości 95% przedziału ufności dla wartości PFS w poszczególnych punktach czasowych.
- W ramach analizy wrażliwości oszacowano minimalny i maksymalny koszt terapii, z uwzględnieniem +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii.

7.2.2. Dane wejściowe

Tabela 23. Dane wejściowe

Założenie	Wartość	Źródło
Mediana PFS (95% CI) [lata]	1,49 (0,84; BD)	EPAR Lunsumio
Dawka na podanie [mg]	1-60	ChPL Lunsumio
Cykl leczenia [dn]	21	ChPL Lunsumio
Liczba podań w cyklu leczenia	1-3	ChPL Lunsumio
Liczba cykli leczenia w roku	8-17	ChPL Lunsumio
Dawka roczna [mg]	303 – 573	Oszacowanie własne na podstawie danych z ChPL Lunsumio
Średnia cena za 1 mg [PLN]		
Próg opłacalności (3 x PKB) [PLN]	175 926	GUS

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

7.2.3. Wyniki

W poniższej tabeli (Tabela 19) oszacowano wielkość efektu zdrowotnego uzyskanego wskutek zastosowania ocenianej technologii przy powyższych założeniach na korzyść interwencji.

Tabela 24. Oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny

Wariant	Interwencja [LY]	Hipotetyczny komparator [LY]	LYG
Optymistyczny (górną granicą 95% CI)	BD	0	-
Oczekiwany	2,15	0	2,15
Pesymistyczny (dolną granicą 95% CI)	1,21	0	1,21

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniżej zaprezentowano oszacowanie kosztów terapii lekiem Lunsumio, w wariantach +/- 20% ceny podstawowej ocenianej technologii dla standardowej liczby cykli oraz dla maksymalnej dopuszczalnej liczby cykli.

Tabela 25. Oszacowanie rocznych kosztów terapii (dla 8 cykli podania)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Średni (cena podstawowa leku)		0	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 26. Oszacowanie rocznych kosztów terapii (dla 17 cykli podania)

Wariant	Interwencja [PLN]	Hipotetyczny komparator [PLN]	Różnica kosztów [PLN]
Minimalny (-20% podstawowej ceny leku)		0	
Średni (cena podstawowa leku)		0	
Maksymalny (+20% podstawowej ceny leku)		0	

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Poniższa tabela przedstawia oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów i jego porównanie z aktualnym prognozą efektywności kosztów, wynoszącym 175 926 PLN.

Tabela 27. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów dla wariantu standardowego*

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Wariant standardowy	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Wariant standardowy	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

*podanie 8 cykli

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 28. Oszacowanie inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów dla wariantu maksymalnego*

Współczynnik efektywności kosztów dla stałego efektu zdrowotnego (wartość oczekiwana PFS=LYG) przy zmianie kosztów			Współczynnik efektywności kosztów dla stałego kosztu (oczekiwany koszt) przy zmianie efektów zdrowotnych (wartość oczekiwana PFS=LYG)				
Wariant maksymalny	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Wariant maksymalny	ICER [PLN/LYG]	ICER/próg	Korzyść zdrowotna za 3 PKB	% ceny leku – efektywne kosztowo
Dla minimalnego kosztu			Dla optymistycznego LYG				
Dla oczekiwanego kosztu			Dla oczekiwanego LYG				
Dla maksymalnego kosztu			Dla pesymistycznego LYG				

*podanie 17 cykli

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Przy założeniu, że okres PFS w grupie interwencji oznacza czas wstrzymania postępu choroby, co stanowi wartość zysku zdrowotnego, a w grupie hipotetycznego komparatora nieleczonych choroba postępuje w sposób ciągle, czyli PFS wynosi 0, przyjęto, że oszacowana oczekiwana wartość PFS dla ocenianej technologii jest równa LYG.

W związku z powyższym oszacowany inkrementalny efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia w horyzoncie dożywnym wyniósł:

- w wariantcie oczekiwanym: 2,15 LYG;

- w wariancie optymistycznym: - (górną granicę 95% CI – nie osiągnięto);
- w wariancie pesymistycznym: 1,21 LYG (dolną granicę 95% CI).

PODSUMOWANIE

W przypadku gdy pacjentowi należy podać więcej dawek niż przy standardowym wariancie, efektywność kosztowa leku [redacted].

7.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

Wyszukiwanie opracowań HTA przeprowadzono w dniu 13.09.2022 r., aktualizację przeprowadzono 03.01.2023. przy zastosowaniu następujących słów kluczowych: „lunsumio”, „mosunetuzumab”. Wyszukiwaniem objęto strony internetowe następujących agencji i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 03.01.2023 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku [strategie wyszukiwania](#).

Odnaleziono ocenę IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) podsumowania kosztów przygotowanego przez sponsora. Firma obliczyła roczne koszty terapii mosunetuzumabem na jednego pacjenta w wysokości 87 516,93 – 165 313,83 EUR (≈412 730 – 779 620 PLN; zgodnie ze średnim kursem NBP na dzień 30.01.2023 r., wynoszącym: 1 EUR=4,7160 PLN; 020/A/NBP/2023). Obejmują one koszty leku (8–17 zakończonych cykli; 86 135,44–162 844,15 EUR≈ 406 215 – 767 973 PLN) oraz koszty dodatkowo wymaganych świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego (1 381,49–2 469,68 EUR≈ 6515 – 2470 PLN). IQWiG uznało za wiarygodne informacje dostarczone przez firmę na temat kosztów terapii.

Podsumowanie

Jedyna odnaleziona ocena podsumowania kosztów wykonana przez IQWiG nie dostarcza informacji na temat efektu inkrementalnego ocenianej technologii.

7.4. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu: w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>

- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Ontario – <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niderlandy – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.01.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „lunsumio” oraz „mosunetuzumab”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną zakończoną ocenę wykonaną przez G-BA. W trzech instytucjach trwają prace nad wydaniem rekomendacji, w Szkocji odstąpiono od oceny ze względu na oczekiwanie na decyzję NICE, w Szwecji planowana jest ocena leku Lunsumio. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Lunsumio

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022 Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10816	leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka grudkowego	W trakcie	Przewidywana data publikacji: 01 marca 2023 r.
Gemeinsamer Bundesausschusse (G-BA) 2022 Niemcy https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/848/	jako monoterapia w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym (FL), którzy otrzymali co najmniej dwie wcześniejsze terapie systemowe	Rekomendacja pozytywna	<p>Na posiedzeniu w dniu 15 grudnia 2022 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną mosunetuzumab we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.</p> <p>Roczne koszty terapii lekiem Lunsumio wyniosły 86 135, 44 EUR – 162 844, 15 EUR (406 215 PLN – 767 973 PLN). Leczenie mosunetuzumabem trwa od 8 do maksymalnie 17 cykli w związku z czym koszty przedstawiono jako przedział.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Mosunetuzumab został zarejestrowany jako produkt leczniczy do leczenia chorób rzadkich zgodnie z Rozporządzeniem (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie leków sierocych. Zgodnie z § 35a ust. 1 pkt 11 księgi V niemieckiego kodeksu socjalnego (Sozialgesetzbuch, SGB V), dodatkową korzyść sierociego produktu leczniczego uznaje się za udowodnioną na podstawie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Dodatkowo G-BA zleciło IQWiG ocenę dokumentacji firmy w odniesieniu do informacji o liczbie pacjentów w populacji docelowej oraz kosztów terapii w systemie ustawowego</p>

Organizacja	Wskazanie	Wynik oceny	Treść i uzasadnienie
			ubezpieczenia zdrowotnego (gesetzliche Krankenversicherung, GKV). Zakres dodatkowych korzyści i znaczenie dowodów dotyczących mosunetuzumabu: Podsumowując, istnieje przypuszczenie dotyczące niewymiernych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe nie pozwalają na ich ilościowe określenie.
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2022 Szwecja https://www.tlv.se/lakemedel/klin_klakemedelsuppdraget/planerade-halsoekonomiska-bedomningar.html	w leczeniu chłoniaka grudkowego	Planowana ocena	-

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

WNIOSKI:

W grudniu 2022 r. została zakończona ocena przez G-BA, w której lek uzyskał rekomendację pozytywną i został włączony do wytycznych dotyczących leczenia chłoniaka grudkowego. G-BA jako uzasadnienie podało niewymierną korzyść zdrowotną. Informacje z badania nie pozwoliły na ilościowe określenie efektu zdrowotnego.

7.5. Podsumowanie oceny ekonomicznej

Występowanie istotnych działań niepożądanych, brak dowodów na trwałe utrzymywanie się efektu zdrowotnego oraz wysoka cena terapii mogą negatywnie wpływać na wykazanie efektywności kosztowej dla produktu leczniczego Lunsumio.

Nie dysponując dowodami na to, że oceniany lek wpływa na przeżycie pacjentów, oraz zakładając najbardziej optymistyczny wariant, że ich przeżycie dzięki terapii mosunetuzumabem (terapia ostatniej szansy, placebo hipotetycznym komparatorem) wydłuża się o czas do wystąpienia progresji choroby, którego – na podstawie dostępnych danych – estymatorem wartości oczekiwanej może być średnia PFS oszacowana na podstawie mediany PFS, a także przyjmując, że jakość życia w trakcie leczenia jest w przybliżeniu taka, jak w populacji generalnej (nie uwzględniając spadku jakości życia związanego np. z wystąpieniem działań niepożądanych), LYG może wynieść ok. 2,15 (ok. 26 mies.). Należy jednak zauważyć, że chłoniak grudkowy należy do chorób indolentnych, gdzie chorzy nawet bez leczenia przeżywają od kilku do kilkunastu lat, zatem wynik ten należy traktować z dużą niepewnością.

Przyjęcie wszystkich wyżej wymienionych założeń będzie przeszacowywać wyniki i należy spodziewać się mniejszej efektywności klinicznej niż oszacowana (wersja optymistyczna).

W żadnym z odnalezionych badań nie porównywano bezpośrednio mosunetuzumabem z terapiami obecnie stosowanymi w populacji docelowej w Polsce, jednak należy wziąć pod uwagę, że pacjenci leczeni dostępnymi terapiami również mogą odnosić korzyści zdrowotne, co dodatkowo wskazuje na przeszacowanie efektu klinicznego.

Oszacowany przez AOTMiT oczekiwany ICER w wariancie maksymalnym (dla 17 cykli) wyniósł ok. [redacted] PLN/LYG, [redacted] próg opłacalności kosztowej [redacted] ceny efektywne kosztowo). Natomiast w analizie wrażliwości inkrementalny współczynnik efektywności kosztów mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN/LYG i [redacted] aktualny próg o ok. [redacted]. Dla wariantu minimalnego tj. dla podania 8 cykli ICER wyniósł ok. [redacted], co [redacted] progu opłacalności. W analizie wrażliwości ICER mieścił się w zakresie ok. [redacted] PLN. Dla minimalnego kosztu technologia [redacted]

Nie odnaleziono żadnych analiz farmakoekonomicznych dotyczących leku Lunsumio. Odnaleziono jedynie, wykonaną przez IQWiG, ocenę kosztów dostarczoną przez sponsora jednakże nie zawiera ona informacji o kosztowej efektywności ocenianej technologii.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym 1 rekomendację pozytywną oraz 2, w których prace administracyjne nad rozstrzygnięciem decyzji refundacyjnych wciąż trwają bądź są planowane. Niemiecka pozytywna ocena dla leku Lunsumio wskazuje na niewymierne korzyści zdrowotne z zastosowania leku. Wg G-BA informacje dostarczone przez sponsora nie pozwalają na obliczenie inkrementalnych efektów wynikających z zastosowania ocenianej technologii.

8 OCENA NIEPEWNOŚCI WNIOSKOWANIA

8.1. Niepewność metodyki materiału dowodowego

Biorąc pod uwagę stosunkowo małą populację bezpieczeństwa (214 w B11 RP2D; 90 z nich z FL) oraz krótki czas obserwacji (mediana obserwacji 14,3 miesiąca dla kohorty B11 RP2D) informacje na temat długoterminowego bezpieczeństwa są niekompletne.

Ponadto, biorąc pod uwagę niepewność badania jednoramiennego, zdecydowano o warunkowym dopuszczeniu do obrotu, a szczególne zobowiązanie przeprowadzenia potwierdzającego badania III fazy, które niedawno się rozpoczęło (badanie GO42909 - *A randomized Phase III trial of mosunetuzumab plus lenalidomide (M+Len) versus rituximab plus lenalidomide (R+Len) in patients with R/R FL after at least one prior systemic therapy regimen*) i ma dostarczyć brakujących długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

8.2. Przenoszalność wyników badania do warunków polskich (*transferability*)

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w publikacji Budde 2022 badanie prowadzone było w 49 ośrodkach w 7 krajach (Australia, Kanada, Niemcy, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania i USA). W EPARze wyszczególniono, że w kohorcie B11 FL 8/90 (8,9%) było Azjatami, pozostali pacjenci byli rasy białej (91,1%)

W związku z powyższym możliwe jest przeniesienie wnioskowania dot. wyników na grunt polski.

8.3. Niepewność dodatkowych danych

Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej warunkowane są szeregiem założeń, na które wpływają dodatkowo źródła danych pozyskanych dla celów analizy. Przedstawiona liczebność populacji może nie odwzorowywać rzeczywistego zapotrzebowania w zakresie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej. Należy zauważyć, że pacjenci mają możliwość wcześniejszego korzystania z różnych opcji terapeutycznych o różnej skuteczności zatem określenie wielkości populacji kwalifikującej się do leczenia ocenianą technologią jest obciążone dużą niepewnością.

8.4. Niepewność założeń modelu ekonomicznego

Przeprowadzone oszacowania dot. kosztowej efektywności / kosztoużyteczności terapii (odpowiednio ICER/ICUR) należy traktować z ostrożnością ze względu na przedstawione dane kliniczne, które nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tych wskaźników.

8.5. Niepewność konstrukcji modelu farmakoekonomicznego

Przeprowadzone oszacowania dot. kosztowej efektywności / kosztoużyteczności terapii (odpowiednio ICER/ICUR) należy traktować z ostrożnością ze względu na przedstawione dane kliniczne, które nie pozwalają na rzetelne oszacowanie tych wskaźników.

8.6. Podsumowanie oceny niepewności wnioskowania

Wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obciążone jest wysoką niepewnością - poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania.

Należy mieć na uwadze, że lek jest technologią względnie nową.

9 ZAŁOŻENIA DO OKREŚLENIA POPULACJI DOCELOWEJ ORAZ WSKAŹNIKÓW OCENY EFEKTYWNOŚCI TERAPII I OCZEKIWANYCH KORZYŚCI ZDROWOTNYCH

9.1. Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

9.2. Wskaźniki oceny efektywności

Wskaźnikami oceny efektywności powinny być mierniki analogiczne do punktów końcowych opisanych w badaniu GO29781, mających bezpośrednie lub prawdopodobne przełożenie na przeżycie pacjenta. Kluczowe znaczenie mają:

- Jakość życia: HRQoL – jakość życia związana ze zdrowiem oceniana na podstawie stanu zdrowia pacjenta przy użyciu skali EORTC QLQ-C30, podskali FACT-Lym oraz wizualnej skali analogowej EQ-5D-5L VAS
- Inne punkty końcowe:
 - CR – odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie;
 - PFS – czas od daty rozpoczęcia leczenia do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
 - ORR – odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią na leczenie w postaci CR lub PR;
 - DOR - czas od pierwszej obiektywnej odpowiedzi (CR lub PR) do udokumentowanej progresji choroby (PD) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej;
 - DOCR- odsetek uczestników z najlepszą całkowitą odpowiedzią po 12 miesiącach w postaci potwierdzonej CR lub potwierdzonej PR lub SD.

9.3. Oczekiwane korzyści zdrowotne

Oczekiwane korzyści zdrowotne dla powyższych wskaźników oceny efektywności (dla mediany czasu obserwacji wynoszącej 18,3 miesiąca (zakres 2-27 miesięcy) wynoszą:

- CR – 60% (95%CI: 49,1; 70,2);
- PFS – mediana 18 miesięcy;
- ORR – 80% (95%CI: 70,3; 87,7);
- DOR – mediana 23 miesiące (95%CI: 9,7; NR);
- DOCR – 71,4% (95%CI 57,9; 84,9).

10. PIŚMIENNICTWO

Badania pierwotne i wtórne

- Budde 2021** L. E. Budde et al., *Single-Agent Mosunetuzumab Shows Durable Complete Responses in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Lymphomas: Phase I Dose-Escalation Study*, Journal of Clinical Oncology, Volume 40, Issue 5, December 16, 2021.
- Budde 2022** L. E. Budde et al., *Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study*, Lancet Oncol 2022; 23: 1055–65.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ESMO 2020** M. Dreyling, M. Ghielmini, S. Rule, G. Salles, M. Ladetto, S. Tonino et al. *Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2021;32(3):298-308.
- NCCN 2022** National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas*, Version 5.2022 — July 12, 2022.
- PTOK 2020** E. Lech-Marańda, *Chłoniak grudkowy, W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. 2020 r.

Pozostałe publikacje

- ChPL Lunsumio** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio.
- ChPL Gazyvaro** Charakterystyka Produktu Leczniczego Gazyvaro.
- Copiktra 2022** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82)*. Opracowanie analityczne Nr: 5/2022, Warszawa, 2022.
- EPAR Lunsumio** European Medicines Agency, *CHMP assessment report Lunsumio EMA/CHMP/63179/2022*, 22 April 2022.
- FDA 2022** U.S. Food & Drug Administration, FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard, <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> [dostęp: 14.09.202203.01.2023].
- Gazyvaro 2017 RP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 52/2017 z dnia 13 września 2017 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Gazyvaro (obinutuzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg, 1 fiolka zawierająca 40 ml, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD – 10 C82.0, C82.1, C82.7)”, Warszawa, 2017.*
- Gazyvaro 2017 SRP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2017 z dnia 11 września 2017 roku w sprawie oceny leku GAZYVARO (obinutuzumab) kod EAN: 5902768001105, w ramach programu lekowego „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0; C82.1; C82.7)”, Warszawa, 2017.*
- G-BA 2022** Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA, 2021, Niemcy, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5769/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825.pdf [dostęp: 19.12.2022].
- G-BA 2022a** https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf [dostęp: 19.12.2022]
- Ibrytumomab 2014 RP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 171/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9, rozumianego, jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej*, Warszawa, 2014.
- Ibrytumomab 2014 SRP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 220/2014 z dnia 7 lipca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ibrytumomabu tiuksetanu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C82; C82.0; C82.1; C82.2; C82.7; C82.9; realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, Warszawa, 2014.*
- IQWiG 2022** https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5841/2022-07-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Mosunetuzumab_D-825.pdf [dostęp: 19.12.2022]
- Levact 2012 RP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 29/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levact (bendamustyna), proszek do sporządzenia koncentratu roztworu do infuzji, 5 fiolek po 25 mg, kod EAN 5909990802210 oraz 5 fiolek po 100 mg, kod EAN 5909990802234 w ramach programu lekowego: „Leczenie bendamustyną chłoniaków niezaiarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)”, Warszawa, 2013.*
- Levact 2012 SRP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2013 z dnia 25 lutego 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Levact (bendamustyna), Kod EAN 5909990802210) w ramach programu lekowego – Leczenie bendamustyną chłoniaków niezaiarnicznych o powolnym przebiegu opornych na rytuksymab (ICD-10 C 82, C 85, C 88.0)*, Warszawa, 2013.
- MabThera 2014 RP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Rekomendacja nr 234/2014z dnia 3 listopada 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego MabThera (rytuksymab), roztwór do wstrzykiwań, 1400 mg, 1 fiol. á 11,7 ml, w podaniu podskórnym w leczeniu chorych na*

nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”, Warszawa, 2014.

- MabThera 2014 SRP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Stanowisko Rady Przejrzystości nr 315/2014 z dnia 3 listopada 2014 r. w sprawie oceny leku MabThera (rytuksymab) (EAN:5902768001099) we wskazaniu: leczenie chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe oraz nieziarnicze chłoniaki rozlane z dużych komórek B w ramach programu lekowego: „Rytuksymab w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze (ICD 10: C82, C83)”, Warszawa, 2014.*
- Nowotwory 2019** Wojciechowska U. , Didkowska J. i in., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Dostępne na stronie <http://onkologia.org.pl/publikacje/> [dostęp: 09.09.2022].
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r.** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
- TLI 2022 ORP** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Opinia Rady Przejrzystości nr 25/2022 z dnia 21 lutego 2022 roku w sprawie technologii lekowych ocenianych pod kątem uwzględnienia na wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności*, Warszawa, 2022.
- VigiAccess 2022** World Health Organization, VigiAccess, <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 14.09.202203.01.2023].

11. ZAŁĄCZNIKI

11.1. Fragmenty EPAR

Disease or condition

Indication sought:

Mosunetuzumab as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.

Epidemiology

FL is the most common indolent non-Hodgkin's lymphoma and the second most common lymphoma diagnosed in the United States and Europe, accounting for approximately 10-20% of all NHL cases (Mounier et al. 2015; Smith et al. 2015; SEER Cancer Statistics 2020). Population-based studies reported the annual age-standardized incidence of FL (new cases per 100,000 population) as 2.1 in France (2012; Le Guyader-Peyrou et al. 2016), 2.8 in the UK (2004-2012; Smith et al. 2015), 2.7 in the US (2014-2018; Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Cancer Statistics), 3.8 in Canada (1992-2010; Le et al. 2019), and 3.1 in Australia (1997-2006; van Leeuwen et al. 2014). The estimated total prevalence of FL in the EU27 is likely to lie between 3.2-3.8 per 10,000 population (EMA/OD/0000058552), based on estimates extracted from several EU countries' population-based cancer registries.

Biologic features

As in the majority of other mature B-cell lymphomas, FL is characterized by the expression of a surface membrane antigen, CD20. CD20 is an attractive target for anti-lymphoma therapies, being B-cell-specific, highly and stably expressed, exhibiting a low rate of internalization, and not being present on hematopoietic stem cells. The concept of targeting CD20 as an effective anti-lymphoma strategy has been validated by clinical data for the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab, which has revolutionized the treatment of FL. The utility of CD20 as a therapeutic target has led to the continued development of improved anti-CD20 monoclonal antibodies, such as obinutuzumab, which was designed to overcome several postulated mechanisms of resistance to rituximab by binding CD20-antigen in a different orientation and through enhanced fragment crystallizable (Fc)-dependent immune effector mechanisms (Freeman and Sehn 2018). The efficacy of obinutuzumab in patients who have relapsed or are refractory to rituximab-based regimens as demonstrated in the GADOLIN study (Sehn et al 2016, Cheson et al. 2018) is supportive of the continued development of more effective therapies targeting CD20.

The current WHO edition defines FL in accordance to the number of centroblastic cells as Grade 1, Grade 2, Grade 3A and Grade 3B. The distinction between Grade 3A and 3B is important due to their apparent differences in molecular genetics and prognosis; it is suggested that Grade 3A FL is on the same spectrum as Grade 1-2 FL, and Grade 3B FL (no centrocytes, centroblasts only) behaves as de novo DLBCL (Katzenberger et al., Am J Pathol 2004; Karube et al., Blood 2007).

Clinical presentation, diagnosis and stage/prognosis

Follicular lymphoma remains an incurable disease with currently available therapies. Beyond the front-line setting, prognosis is influenced by several factors, including number of prior regimens, refractory status, and progressive decline of bone marrow reserve (Smith 2013). In patients who progress from front-line therapies, the disease-free intervals and DOR become progressively shorter with increased refractoriness with each subsequent progression/relapse (Link et al. 2019; Rivas-Delgado et al. 2019). Nevertheless, for patients receiving a second course of rituximab-containing chemotherapy at the time of first relapse, achieving a CR or receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation in the second-line setting has been shown to be associated with improved PFS (time to second disease progression) (Liu et al. 2020).

Patients with R/R FL after ≥ 2 prior lines of therapy are a particularly poor prognostic group. These patients have usually received anti-CD20 and chemotherapeutic regimens, and PFS and OS shortens with each subsequent relapse and line of therapy, with most deaths due to progressive lymphoma or complications of treatment. For patients who received ≥ 2 prior therapies, median PFS ranges from 1-1.1 years for third-line patients decreasing to 0.5 years for sixth-line patients with a corresponding median OS of 4.8-8.8 years and 1.9 years, respectively (Alperovich et al. 2016; Rivas-Delgado et al. 2019; Batlevi et al. 2020). A real-world analysis of patients with R/R FL receiving systemic therapy after ≥ 2 prior therapies (including an anti-CD20 antibody and an alkylator, 94% of whom had exactly 2 prior therapies) across eight academic centers in the United States participating in the LEO Cohort Study (NCT02736357; <https://leocohort.org/>) showed a median PFS of approximately 1.4 years. Heterogeneity of third-line therapies observed in this real-world analysis reflects the absence of an outstanding

standard of care for patients with R/R FL ≥ 2 prior therapies, with median PFS under 2 years for all third-line therapies, and response rate varying by type of third-line therapy (Casulo et al. 2022).

FL can also undergo histologic transformation to high-grade NHL that is clinically more aggressive and has a poor outcome, at a rate of approximately 2-3% of patients with FL per year (Link et al. 2013).

Taken together, there is an unmet need for patients with R/R FL who have received ≥ 2 prior therapies, particularly for patients who are R/R to different classes of agents and are left with limited treatment options that may have challenging safety profiles. New treatment options that will significantly extend duration of remission and that can overcome resistance to existing therapies, while providing acceptable safety and tolerability are needed.

Management

For patients with FL who relapse after or are refractory to initial therapy, treatment decisions take into consideration efficacy and DOR of prior therapy, stage of disease and tumor burden at relapse, the presence of symptoms, and the age and comorbidities of the patient. As with patients with newly diagnosed FL, observation (watch-and-wait) is an accepted approach (e.g., in asymptomatic patients with low tumor burden and confirmed follicular histology) and may be of benefit to patients with disease relapse or progression after first-line treatment.

For patients who require second-line therapy, there is no treatment considered standard of care, and options vary widely.

Recently, therapies which utilize T-cells have been developed to treat B-cell malignancies. Two T-cell directed approaches that have led to approved treatments are CAR-T cells that target lineage-specific surface molecule CD19 (e.g., axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel), and bispecific molecules that directly engage endogenous T-cells with tumor cells via binding to specific surface antigens on both cell types (e.g., blinatumomab).

11.2. Strategie wyszukiwania

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	0
#2	(((((((cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)) AND (english[Filter]))	1 529 826
#1	((lunsumio) OR (mosunetuzumab)) AND (english[Filter])	14

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 31. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Lunsumio w bazie Medline via PubMed

Search number	Query	Results
#3	#1 AND #2	2
#2	(Lunsumio[Title/Abstract]) OR (mosunetuzumab [Title/Abstract])	16
#1	("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1 469 352

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 32. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Lunsumio w bazie Embase

Search number	Query	Results
#14	limit 13 to (randomized controlled trial or controlled clinical trial)	8
#13	9 AND 12	21
#12	10 OR 11	95
#11	mosunetuzumab.ab,ti.	95
#10	Lunsumio.ab,ti.	4
#9	limit 8 to "humans only (removes records about animals)"	3 398 355
#8	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7	3 714 341
#7	"trial".ti.	807 163
#6	"randomly".ab,ti.	1 036 061
#5	exp "clinical trial (topic)"/	414 061
#4	"placebo".ab,ti.	686 977
#3	"randomized".ab,ti.	1 824 137
#2	"controlled clinical trial".pt.	95 139
#1	"randomized controlled trial".pt.	582 703

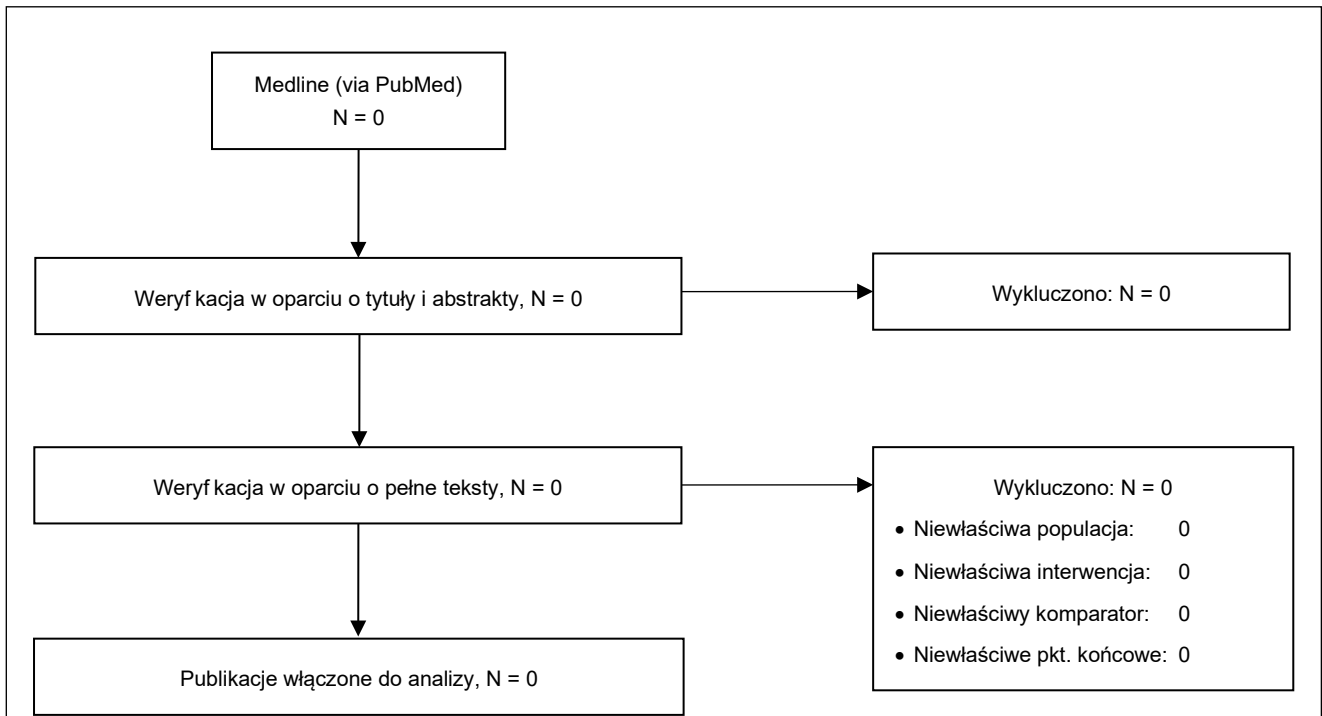
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Lunsumio w bazie Cochrane Library

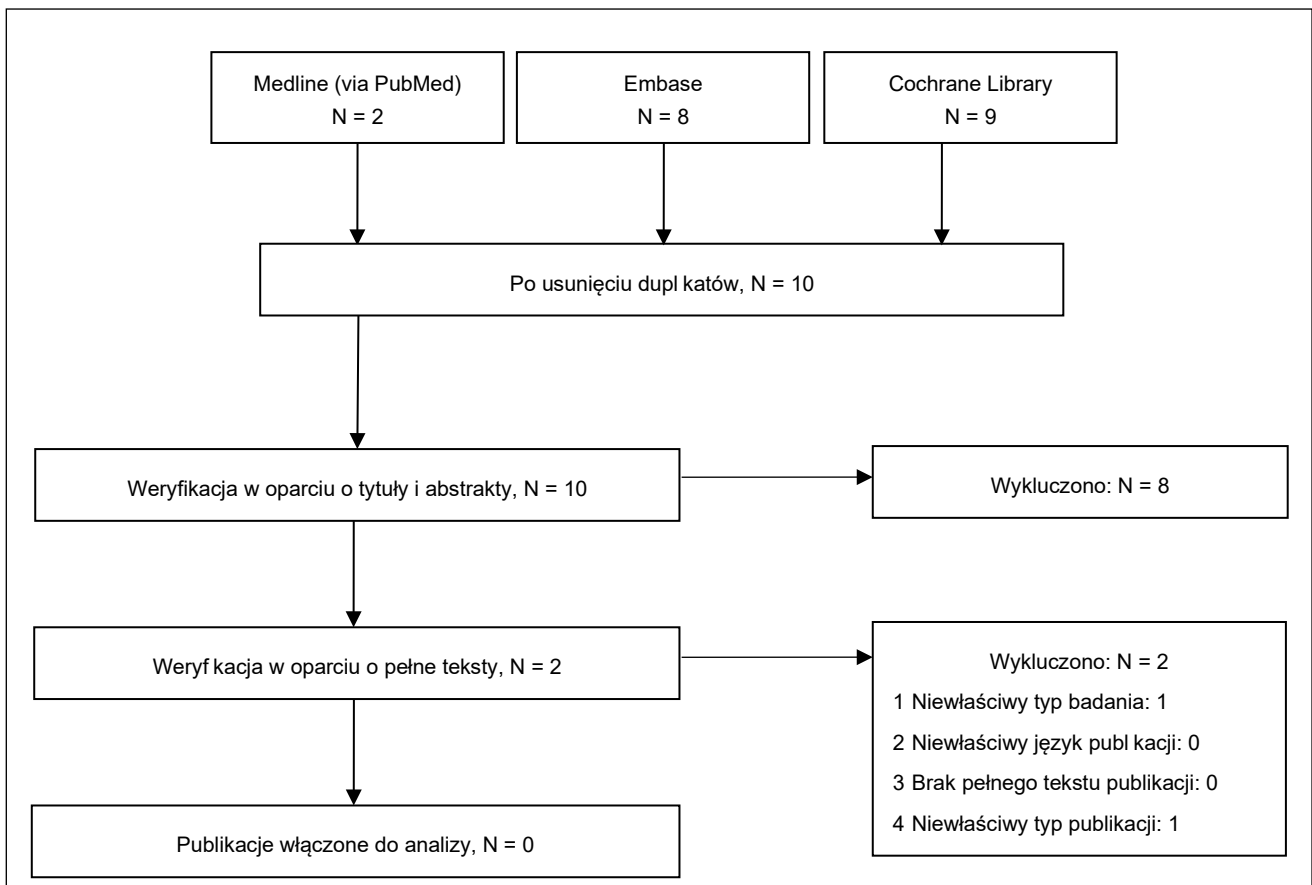
Search number	Query	Results
#15	#11 AND #14	9
#14	#12 OR #13	15
#13	(mosunetuzumab):ti,ab,kw	15
#12	(Lunsumio):ti,ab,kw	0
#11	#8 NOT #9 NOT #10	824 324
#10	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	658 852
#9	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	658 865
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 338 198
#7	("trial"):ti	383 722
#6	("randomly"):ti,ab,kw	293 603
#5	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	48 738
#4	("placebo"):ti,ab,kw	346 798
#3	("randomized"):ti,ab,kw	1 045 937

Search number	Query	Results
#2	("controlled clinical trial"):ti,ab,kw	170 232
#1	("randomized controlled trial"):ti,ab,kw	584 682

11.3. Diagramy selekcji publikacji



Rysunek 4. Diagram selekcji publikacji dla analiz ekonomicznych



Rysunek 5. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dot. leku Lunsumio