

Analiza Ekonomiczna

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym,
którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

[REDACTED]

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Roche Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 11 stycznia 2024 r.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Spis treści

Wykaz skrótów.....	6
Streszczenie	8
ANALIZA EKONOMICZNA	11
1 Cel analizy.....	12
2 Problem decyzyjny.....	12
2.1 Populacja	12
2.2 Oceniana interwencja	13
2.3 Komparatory	14
2.4 Efekty zdrowotne.....	15
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lunsumio i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	18
4 Metodyka analizy ekonomicznej	21
4.1 Strategia analityczna	21
4.2 Technika analityczna	22
4.3 Struktura modelu ekonomicznego.....	23
4.4 Perspektywa analizy.....	24
4.5 Horyzont czasowy	24
4.6 Długość cyklu modelu	25
4.7 Dyskontowanie	25
5 Parametry kliniczne modelu	26
5.1 Charakterystyka populacji docelowej	26
5.2 Analiza przeżycia.....	27
5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS).....	27
5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	30
5.3 Czas trwania leczenia (TToT).....	32
5.4 Zdarzenia niepożądane	34
5.5 Użyteczności stanów zdrowia	35
5.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności.....	35
5.5.2 Niepublikowane użyteczności z badania <i>Budde 2022</i>	40
5.5.3 Użyteczności przyjęte w modelu	41
6 Analiza kosztów	41

6.1	Koszty jednostkowe porównywanych interwencji	42
6.2	Zużycie leków i koszt cyklu leczenia	43
6.3	Koszty administracji leczenia	45
6.4	Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach zdrowotnych.....	46
6.5	Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	48
6.6	Koszty dalszego leczenia	49
6.7	Koszty opieki końca życia	51
7	Walidacja modelu.....	51
7.1	Walidacja wewnętrzna modelu.....	51
7.2	Walidacja konwergencji	52
7.3	Walidacja zewnętrzna.....	52
8	Zestawienie parametrów modelu.....	53
8.1	Analiza podstawowa	53
8.2	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	55
8.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	57
9	Wyniki analizy podstawowej	57
9.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych.....	58
9.2	Analiza inkrementalna	59
9.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	59
9.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS.....	60
9.3	Analiza progowa.....	60
10	Wyniki analizy wrażliwości	62
10.1	Deterministyczna analiza wrażliwości.....	62
10.1.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	62
10.1.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	65
10.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)	67
10.2.1	Wariant z uwzględnieniem RSS	67
10.2.2	Wariant bez uwzględnienia RSS	69
11	Ograniczenia analizy.....	71
12	Dyskusja	73
13	Wnioski końcowe	75
14	Załączniki.....	77
14.1	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	77

14.2	Proponowany program lekowy.....	78
14.3	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	84
14.3.1	Metodyka	84
14.3.1.1	Cel	84
14.3.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	84
14.3.1.3	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	84
14.3.1.4	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	85
14.3.2	Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA.....	86
14.4	Tablice trwania życia.....	89
	Spis Tabel.....	92
	Spis Wykresów	94
	Piśmiennictwo.....	95

Wykaz skrótów

AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AP	Analiza podstawowa
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCT	Autologiczny przeszczep komórek macierzystych (z ang. <i>Autologous Stem Cell Transplantation</i>)
AW	Analiza wrażliwości
BEN	Bendamustyna
BIA	Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BSC	Najlepsza opieka medyczna (ang. <i>Best Supportive Care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (z ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>Cost-utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (z ang. <i>European Article Number</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EQ-5D	<i>EuroQol 5 Dimensions 5 Levels</i>
FL	chłoniak grudkowy (ang. <i>Follicular lymphoma</i>)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (z ang. <i>Global Trade Item Number</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia zależna od zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI-3	<i>The Health Utilities Index Mark 3</i>
ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (z ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (z ang. <i>Incremental cost-utility ratio</i>)

ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	Lata życia (z ang. <i>Life years</i>)
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life years gained</i>)
MOS	Mosunetuzumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NO	Nie osiągnięto
OBI	Obinutuzumab
OS	Całkowity czas przeżycia (z ang. <i>Overall survival</i>)
PDD	Przepisana dzienna dawka (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PFS	Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (z ang. <i>Progression-free survival</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (z ang. <i>Probabilistic sensitivity analysis</i>)
PScM	<i>propensity score model</i>
PSM	Model przeżycia podzielonego (z ang. <i>Partitioned survival model</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RB	Rytuksymab + bendamustyna
R-CHOP	Rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
R-CVP	Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon
RDI	Względna intensywność dawki (z ang. <i>Relative Dose Intensity</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RIT	Rytuksymab
RL	Rytuksymab + lenalidomid
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (z ang. <i>Risk sharing scheme</i>)
RWD	Rzeczywista praktyka kliniczna (z ang. <i>Real-World Data</i>)
SD	Odchylenie standardowe (z and. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
TToT	Czas do zakończenia leczenia (z ang. <i>Time to off treatment</i>)
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych **mosunetuzumabu** (produkt leczniczy **Lunsumio**) stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *Follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Analiza została wykonana na zlecenie Roche Polska sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktu leczniczego Lunsumio w następujących prezentacjach:

- Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 1 mg (nr GTIN: 07613326061001),
- Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg (nr GTIN: 07613326061087),

w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Metodyka

W analizie wykorzystano globalny model farmakoekonomiczny, skonstruowany w programie Microsoft Excel®, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. W modelu zdefiniowano standardowe stany zdrowotne opisujące przebieg zaawansowanej choroby nowotworowej (okres wolny od progresji choroby – PFS, okres po

wystąpieniu progresji choroby, zgon). Długość cyklu obliczeniowego ustalono na 1 tydzień.

Definicję populacji i dobór komparatora oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Lunsumio 2023*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowią dorośli chorzy z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwciało anty-CD20 i lek alkilujący, w odrębnych liniach leczenia lub w skojarzeniu, w dobrym stanie zdrowia, rozumianym jako wynik 0-1 wg skali ECOG. Wnioskowana populacja jest zgodna z populacją z badania rejestracyjnego *GO29781* (publikacja *Budde 2022*).

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie mosunetuzumabu (produkt leczniczy Lunsumio; strategia MOS), będącym przeciwciałem anty-CD20/CD3.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w Polsce jako komparatory np. dla wnioskowanej technologii produktu w analizie ekonomicznej przyjęto schematy leczenia stosowane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. terapię rytuksymabem w skojarzeniu z lenalidomidem/bendamustyną, z inną chemioterapią lub w monoterapii oraz monoterapią bendamustyną.

W modelu uwzględniono punktu końcowe (O) wykorzystywane standardowo w modelowaniu efektywności praktycznej terapii onkologicznych zaawansowanych nowotworów: czas przeżycia całkowitego, czas do wystąpienia progresji choroby oraz jakość życia pacjenta.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką kosztów-użyteczności. Miarę efektu zdrowotnego stanowiły lata życia skorygowane o jakość

(QALY). W analizie przyjęto horyzont dożywności, modelując przebieg choroby na przestrzeni maksymalnie 25 lat od rozpoczęcia leczenia porównywanymi interwencjami.

Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oraz czasu leczenia porównywanymi interwencjami pochodzą z rejestracyjnego badania RCT II fazy *GO29781* (główna publikacja *Budde 2022*), włączonego do analizy efektywności klinicznej leku Lunsumio (*AKL Lunsumio 2023*). Jako podstawowe źródło użyteczności stanów zdrowia wykorzystano dane pochodzące z badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji.

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Ze względu na znikomy udział świadczeniobiorców w łącznym koszcie leczenia, w szczególności brak współpłacenia chorych za ocenianą interwencję i komparatory, odstąpiono od przeprowadzenia analizy z perspektywy wspólnej płatnika oraz świadczeniobiorców, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika publicznego.

Kalkulację kosztów przeprowadzono w oparciu o wyceny leków i świadczeń publikowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia. W analizie uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty dalszego leczenia po progresji (BSC, monitorowanie leczenia) oraz koszty opieki terminalnej.

Cenę produktu leczniczego Lunsumio ustalono zgodnie z informacjami uzyskanymi od Wnioskodawcy. Analizę wykonano równolegle w dwóch wariantach – bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka oraz

z uwzględnieniem RSS, polegającego na obniżeniu ceny brutto produktu leczniczego Lunsumio.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną (kierunkową oraz scenariuszową) i probabilistyczną (PSA). Celem porównania wyników analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania mosunetuzumabu we wskazaniu zaawansowanego chłoniaka grudkowego.

Ponieważ mosunetuzumab nie był oceniany w badaniu *head-to-head* z randomizacją, tym samym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (*MZ 08/01/2021*).

Wyniki analizy ekonomicznej

Analiza z uwzględnieniem RSS

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowaniu mosunetuzumabu zamiast rzeczywistej praktyki klinicznej oszacowano na ██████████ zł/QALY, na co składają się inkrementalny koszt w wysokości średnio ██████████ zł oraz dodatkowy efekt zdrowotny w wysokości średnio 2,59 QALY na jednego pacjenta. Uzyskana wartość ICUR znajduje się ██████████ dla technologii medycznych w Polsce. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na ██████████ zł/LYG.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Analiza bez uwzględnienia RSS

W wariancie nieuwzględniającym instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Lunsumio, koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość [REDACTED] zł/QALY, a koszt zyskanego roku życia – do [REDACTED] zł/LYG. Otrzymane wartości również znajdują się [REDACTED] progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce.

Analiza wrażliwości

W większości spośród testowanych wariantów analizy wrażliwości wartość wskaźnika ICUR znajdowała się [REDACTED] obowiązującego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.

Niezależnie od statusu instrumentu RSS, największy [REDACTED] wskaźnika ICUR odnotowano przy założeniu 10-letniego horyzontu czasowego (AW 2) oraz alternatywnego zestawu użyteczności stanów zdrowia (AW 21; za *Wild 2006*). Wyraźny [REDACTED] wartości ICUR wystąpił natomiast w wariancie bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (AW 1) oraz przy założeniu innego rodzaju niezależnych modeli OS (AW 17; MOS/RWD: log-normalny). W większości pozostałych testowanych wariantów zmiana wskaźnika ICUR [REDACTED]

W analizie probabilistycznej, punktowe oszacowania inkrementalnych kosztów, wyników oraz wartości ICUR były [REDACTED]. Największą niepewnością cechowały się wyniki dotyczące efektów zdrowotnych (zmiana o 4,2% względem analizy podstawowej). W wariancie z RSS uzyskany wynik znajdował się [REDACTED] ([REDACTED] zł/QALY). Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności

MOS w probabilistycznej analizie wrażliwości wyniosło [REDACTED]% (z RSS) i [REDACTED]% (bez RSS).

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że mosunetuzumab jest interwencją [REDACTED] w porównaniu z rzeczywistą praktyką kliniczną w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla wnioskowanej technologii znajduje się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce. Wyniki analizy były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące długości horyzontu czasowego oraz użyteczności wykorzystanych do obliczenia QALY.

Wyznaczona w analizie wartość wskaźnika ICUR w wariancie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wyniosła [REDACTED] zł/QALY tj. [REDACTED] ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce (190 tys. zł/QALY).

Podsumowując wyniki przeprowadzonej analizy, wskazują one na [REDACTED], zarówno w zakresie poprawy jakości życia pacjentów, jak i [REDACTED], oraz [REDACTED] względem obecnego standardu leczenia w rozważanej populacji docelowej.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych **mosunetuzumabu** (produkt leczniczy **Lunsumio**), stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Analiza została wykonana na zlecenie firmy Roche Polska sp. z o.o., w związku z planowanym złożeniem do ministra właściwego do spraw zdrowia wniosku o refundację produktów leczniczych:

- Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 1 mg (nr GTIN: 07613326061001),
- Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg (nr GTIN: 07613326061087),

w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Lunsumio 2023*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- Populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- Proponowana interwencja (I),
- Komparatory (C),
- Efekty (wyniki) zdrowotne (O).

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej i klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Lunsumio ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli chorzy z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwiało anty-CD20 i lek

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

alkilujący, w odrębnych liniach leczenia lub w skojarzeniu. Chorzy powinni znajdować się w stanie zdrowia określonym kryteriami ECOG: 0-1. Populacja wnioskowana jest w pełni zgodna z charakterystyką produktu Lunsumio (*ChPL Lunsumio*) oraz z badaniem rejestracyjnym tego produktu (*GO29781*, główna publikacja *Budde 2022*). Szczegółowy opis badania *Budde 2022* zamieszczono w analizie klinicznej dla leku Lunsumio (*AKL Lunsumio 2023*).

2.2 Oceniana interwencja

Mosunetuzumab (MOS) jest bispecyficznym, angażującym komórki T przeciwciałem anty-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 (*ChPL Lunsumio*).

Produkt ten został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej 3 czerwca 2022 r. i ma również **status leku sierocego**.

Lek Lunsumio podawany jest we wlewie dożylnym, w stałej dawce:

- Cykl 1: 1 mg (dzień 1), 2 mg (dzień 8), 60 mg (dzień 15),
- Cykl 2: 60 mg (dzień 1) oraz
- Cykl 3 i kolejne: 30 mg (dzień 1),

przy czym długość cyklu wynosi 21 dni. Produkt leczniczy Lunsumio należy podawać 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 (*ChPL Lunsumio*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 08/01/2021) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTMiT 2016) definiują w pierwszej kolejności komparatory jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą interwencję.

Proponowane zapisy programu leczenia chorych na chłoniaka grudkowego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, pozycjonują mosunetuzumab po zastosowaniu domyślnych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych, obejmujących skojarzone schematy z obinutuzumabem, rytuksymabem, bendamustyną lub lenalidomidem. Oznacza to, że mosunetuzumab w polskiej praktyce klinicznej zastępował będzie paliatywne schematy chemioterapii, zazwyczaj stosowane też na wcześniejszych liniach leczenia (PTOK 2020).

Zgodnie z wynikami przeprowadzonego wśród polskich praktyków badania ankietowego, na rozważanym Etapie 3. i dalszych linii leczenia chłoniaka grudkowego stosuje się [REDACTED]. Podsumowanie wyników badania ankietowego (patrz: BIA Lunsumio 2023) w zakresie komparatorów, czyli terapii, które najprawdopodobniej zastąpiłby mosunetuzumab, zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Najczęstsze schematy leczenia stosowane w polskiej praktyce klinicznej na etapie 3 i dalszych linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego.

Schemat	Udział (średnia ważona)
rytuksymab + lenalidomid	[REDACTED]
rytuksymab + bendamustyna	[REDACTED]
rytuksymab + inna chemioterapia	[REDACTED]
rytuksymab (monoterapia)	[REDACTED]
bendamustyna (monoterapia)	[REDACTED]

Mając na uwadze powyższe, komparatorami dla ocenianego leczenia mosunetuzumabem w warunkach polskich jest [REDACTED] wskazanych przez ekspertów w badaniu

ankietowym, [REDAKTOWANE]. W dalszej części analizy na ramię komparatora określano skrótem RWd (z ang. *real world data*), aby podkreślić rodzaj źródła danych (rzeczywista praktyka kliniczna). Szczegóły doboru komparatora zostały opisane w analizie problemu decyzyjnego dla leku Lunsumio (*APD Lunsumio 2023*).

2.4 Efekty zdrowotne

W wykorzystanym modelu ekonomicznym, efekty zdrowotne porównywanych interwencji, wyrażone w liczbie lat skorygowanych o jakość (QALY, z ang. *Quality-Adjusted Life Years*), modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*),
- całkowity czas przeżycia (OS, z ang. *overall survival*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Dane dotyczące efektywności klinicznej dla wnioskowanej interwencji pochodziły z jednoramiennego badania klinicznego II fazy dla leku MOS (*GO29781*, publikacja główna *Budde 2022*), mediana okresu obserwacji 18,3 (IQR: 13,8; 23,3) miesiąca, w momencie odcięcia danych 27 sierpnia 2021 roku (populacja ITT; n=90). Głównym punktem końcowym badania *Budde 2022* była ocena częstości uzyskiwania całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji. Dodatkowymi punktami końcowymi były: częstość uzyskiwania całkowitej odpowiedzi w lokalnej ocenie badaczy, częstość obiektywnej odpowiedzi na leczenie (całkowita lub częściowa odpowiedź) w ocenie niezależnej komisji oraz lokalnej ocenie badaczy, czas trwania odpowiedzi oraz czas trwania całkowitej odpowiedzi (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy), przeżycie wolne od progresji choroby (ocena niezależnej komisji i lokalnych badaczy) oraz przeżycie całkowite.

Przeżycie wolne od progresji choroby zostało zdefiniowane w badaniu *Budde 2022* jako czas od pierwszego podania mosunetuzumabu do pierwszej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Ocenę prowadziła zarówno niezależna komisja, jak i lokalni badacze. Uzyskane wyniki odnośnie tego punktu końcowego podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przeżycie wolne od progresji choroby, badanie *Budde 2022*.

Oceniany parametr	Ocena niezależnej komisji (N = 90)	Ocena badaczy (N = 90)
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	42 (47,0%)	41 (46,0%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	17,9 (10,12; NO)	21,1 (11,8; NO)

Oceniany parametr	Ocena niezależnej komisji (N = 90)	Ocena badaczy (N = 90)
12-miesięczna częstość braku zdarzenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	57,7% (46,9%; 68,4%)	57,6% (46,8%; 68,4%)
18-miesięczna częstość braku zdarzenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	47,0% (34,4%; 59,6%)	51,0% (38,9%; 63,0%)

Zdarzenia progresji choroby lub zgonu odnotowano u 42/90 (47,8%) pacjentów w ocenie niezależnej komisji i podobny odsetek raportowano w ocenie lokalnych badaczy (41/90, 46%). Mediana PFS w ocenie niezależnej komisji została osiągnięta i wynosiła 17,9 (95% CI: 10,12; NO) miesięcy.

W badaniu *Budde 2022* przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od pierwszego podania mosunetuzumabu do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Uzyskane wyniki podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu *Budde 2022*.

Oceniany parametr	N = 90
Pacjenci ze zdarzeniem, n (%)	8 (9,0%)
Mediana (95% CI) [miesiące]	NO (NO; NO)
12-miesięczna częstość braku zdarzenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	93,0% (87,6%; 98,4%)
18-miesięczna częstość braku zdarzenia (<i>event-free rate</i>), % (95% CI)	89,6% (82,5%; 96,6%)

Ogółem, odnotowano jedynie 8 (9%) zdarzeń w trakcie okresu obserwacji – z uwagi na niską liczbę zdarzeń, nie udało się wyznaczyć mediany przeżycia całkowitego. Roczne przeżycie (oszacowane metodą Kaplan-Meiera) wynosiło 93%, natomiast 18-miesięczne – 89,6%.

Ponieważ badanie *Budde 2022* nie posiadało grupy kontrolnej, w celu porównania mosunetuzumabu z wybranym komparatorem, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie takie zostało przeprowadzone we współpracy z autorami modelu ekonomicznego dla mosunetuzumabu, a jego wyniki zostały opublikowane – w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym badań klinicznych odnaleziono publikację przedstawiającą wyniki porównania mosunetuzumabu z grupą kontrolną opracowaną na podstawie danych RWD pochodzących z amerykańskiego rejestru Flatiron Health (*McGough 2022*). Z bazy tej dobrano próbę 88 pacjentów, których charakterystyka była zgodna z charakterystyką kohorty otrzymującej mosunetuzumab w badaniu *Budde 2022*, i którzy otrzymywali standardowe leczenie stosowane na etapie trzeciej i dalszych linii w Stanach Zjednoczonych. Ponieważ autorzy opracowania *McGough 2022* mieli dostęp do danych z poziomu pacjenta z badania *Budde 2022*, porównanie pośrednie oparto na metodzie *propensity score model* (PScM), pozwalającej na oszacowanie średniego efektu w badanych grupach z uwzględnieniem szeregu predefiniowanych czynników prognostycznych: wiek na początku terapii, status progresji choroby w przedziale 24 miesięcy, liczba

wcześniejszych linii leczenia, status podwójnej oporności na wcześniejsze leczenie i na ostatnią zastosowaną terapię oraz czas od rozpoznania do zainicjowania badanej terapii. Listę terapii stosowanych u chorych z bazy Flatiron Health (uzupełnioną o dodatkowe informacje od Wnioskodawcy) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Lista terapii stosowanych w ramieniu komparatora (dane RWD z bazy Flatiron Health, N = 88) przyjęte w analizie *McGough 2022*.

Terapia	Reprezentatywny schemat	Udział
Anty-CD20 + chemioterapia	rytuksymab + bendamustyna	26%
Anty-CD20 + chemioterapia	R-CHOP	17%
Anty-CD20 + lenalidomid	rytuksymab + lenalidomid	14%
Anty-CD20 (monoterapia)	rytuksymab	15%
Inhibitor PI3K	idelalisib	12%
Inne	tazemetostat	2%
Inne	bendamustyna	14%

Z wyjątkiem idelalisibu i tazemetostatu (łącznie 14% pacjentów), znacząca większość terapii stosowanych w ramach RWD jest zgodna z polską praktyką kliniczną (patrz: Tabela 1).

Wyniki uzyskane w analizie *McGough 2022* przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 5. Wyniki porównania pośredniego mosunetuzumabu z praktyką kliniczną w Stanach Zjednoczonych (*McGough 2022*) – PFS i OS.

Punkt końcowy	Terapia		Mosunetuzumab vs RWD (95% CI)
	Mosunetuzumab (N = 90)	RWD	
PFS: mediana (95% CI)	17,9 (10,1; NO)	10,1 (6,54; 22,8)	HR = 0,82 (0,53; 1,27)
OS: mediana (95% CI)	NO	NO	HR = 0,43 (0,19; 0,94)

NO – nie osiągnięto.

Wyniki analizy *McGough 2022* stanowią podstawę oceny efektywności mosunetuzumabu i zdefiniowanego komparatora w modelu ekonomicznym. W treści niniejszej analizy, referencja *McGough 2022* odnosi się do samej publikacji, ale także do dodatkowych materiałów Wnioskodawcy, wykorzystanych w modelu ekonomicznym (np. krzywe Kaplana-Meiera i dopasowane modele parametryczne dla PFS i OS).

Na podstawie parametrów efektywności klinicznej oraz oszacowań użyteczności stanów zdrowia odpowiadających stanom klinicznym określonym w modelu, obliczono – dla każdej z ocenianych interwencji

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

– efekt zdrowotny w postaci liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY), tj. miary efektu zdrowotnego rekomendowanej przez AOTMiT w ocenie ekonomicznej (AOTMiT 2016).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Lunsumio i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Aktualnie produkt leczniczy Lunsumio (mosunetuzumab) nie jest finansowany ze środków publicznych (MZ 11/12/2023).

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Lunsumio ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Wnioskuje się o utworzenie odrębnej grupy limitowej, w skład której wchodziłyby wyłącznie wnioskowane produkty lecznicze zawierające mosunetuzumab.

Utworzenie odrębnej grupy limitowej dla wnioskowanego produktu leczniczego wynika z następujących przesłanek:

- wnioskuje się o refundację mosunetuzumabu w ramach programu lekowego; historycznie wszystkie leki stosowane w ramach programu leczenia chłoniaka grudekowego posiadały i posiadają własne, odrębne grupy limitowe
- zgodnie z Art. 15 ust. 3 dopuszcza się tworzenie odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny – zgodnie z wynikami analizy klinicznej dla leku Lunsumio (AKL Lunsumio 2023) stosowanie tego leku we wnioskowanym wskazaniu (leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudekowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w tym przeciwciało anti-CD20 i lek alkilujący) ma istotny wpływ na przeżycie pacjentów w populacji docelowej .

Zgodnie z obowiązującymi zasadami kwalifikacji leków do odpowiedniej odpłatności (Ustawa 2011, Art. 14), w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją, produkt leczniczy Lunsumio będzie wydawany świadczeniobiorcom bezpłatnie (zob. Tabela 6).

Tabela 6. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Lunsumio.

Kryterium kwalifikacji do następujących odpłatności zgodne z <i>Ustawa 2011</i>	Kwalifikacja do kryterium
Bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego	Spełnia kryterium. Wnioskowana refundacja w ramach programu le-owego
Ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:	
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo	Nie spełnia kryterium.
zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo	Nie spełnia kryterium.
wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;	Nie spełnia kryterium.
50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni	Nie spełnia kryterium.
30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1–3	Nie spełnia kryterium.

Proponowane w dokumentacji refundacyjnej **urzędowe ceny zbytu** za opakowanie jednostkowe wnioskowanych prezentacji produktu Lunsumio wynoszą:

- ██████████ zł (opakowanie zawierające 1 mg mosunetuzumabu) oraz
- ██████████ zł (opakowanie zawierające 30 mg mosunetuzumabu).

W kalkulacjach limitu finansowania założono, że podstawę limitu w grupie będzie wyznaczać cena hurtowa brutto prezentacji o wyższej cenie hurtowej za jednostkę substancji czynnej, tj. Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg.

Obliczone ceny urzędowe produktu leczniczego Lunsumio przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Lunsumio.

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa brutto [zł]	Limit finansowania [zł]
Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 1 mg	██████████	██████████	██████████	██████████
Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg	██████████	██████████	██████████	██████████

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lunsumio obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [REDACTED]. Po uwzględnieniu propozycji Wnioskodawcy dotyczącej RSS, efektywna koszt refundacji dla płatnika wynosi:

- [REDACTED] zł brutto za produkt Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 1 mg (nr GTIN: 07613326061001) – obniżka o [REDACTED]% względem ceny bez RSS oraz
- [REDACTED] zł brutto za produkt Lunsumio, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 fiol. a 30 mg (nr GTIN: 07613326061087) – obniżka o [REDACTED]% względem ceny bez RSS.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lunsumio podsumowano w poniższej tabeli (Tabela 8).

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab).

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe	
Substancja czynna	mosunetuzumab	mosunetuzumab
Dawka	1 mg	30 mg
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zawartość opakowania jednostkowego	1 mg	30 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego	
Cena zbytu netto ¹⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu ²⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa ³⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Grupa limitowa ⁴⁾	Nowa odrębna grupa limitowa, którą utworzyłby produkt leczniczy Lunsumio	
Podstawa limitu	Nie	Tak
PDD ⁵⁾	1,43 mg	1,43 mg
Liczba PDD w opakowaniu	0,70	21
Cena hurtowa / PDD	[REDACTED]	[REDACTED]
Wysokość limitu finansowania	[REDACTED]	[REDACTED]
Poziom odpłatności	bezpłatny	bezpłatny
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	0,00 zł	0,00 zł
Koszt dziennej terapii ⁶⁾	[REDACTED]	[REDACTED]
Instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. <i>risk sharing scheme</i>)	[REDACTED]	

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Warunek refundacji	Opakowania jednostkowe

¹⁾ urzędowa cena zbytu pomniejszona o marżę;

²⁾ wnioskowana urzędowa cena zbytu;

³⁾ urzędowa cena zbytu powiększona o podatek VAT;

⁴⁾ nowa, odrębna grupa limitowa;

⁵⁾ przy założeniu dawki planowej od 3. cyklu (30 mg raz w 21. dniowym cyklu);

⁶⁾ według CZN oraz liczby dni terapii w cyklu.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja, komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Lunsumio 2023*),
- analizy klinicznej, w ramach której porównano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania mosunetuzumabu oraz technologii opcjonalnych (*AKL Lunsumio 2023*).

W obliczeniach oraz modelowaniu przebiegu choroby wykorzystano dostarczony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia przez autorów analizy. Model ekonomiczny sporządzono w arkuszu Microsoft Excel® z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania, progu opłacalności), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analizy HTA w Polsce. Model ekonomiczny zweryfikowano dodatkowo o wyniki przeglądu użyteczności stanów zdrowia.

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzenia analizy ekonomicznej:

- wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (*MZ 08/01/2021*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY). Przeprowadzenie CUA jest dodatkowo uzasadnione istotnymi różnicami w skuteczności klinicznej mosunetuzumabu i komparatora, wykazanymi w analizie *McGough 2022* (szczegóły w *AKL Lunsumio 2023*).

Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem:

- oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- oszacowania kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z ocenianych strategii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim horyzoncie czasowym.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowania produktu leczniczego Lunsumio, dla której koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja

2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi 175 926 zł.

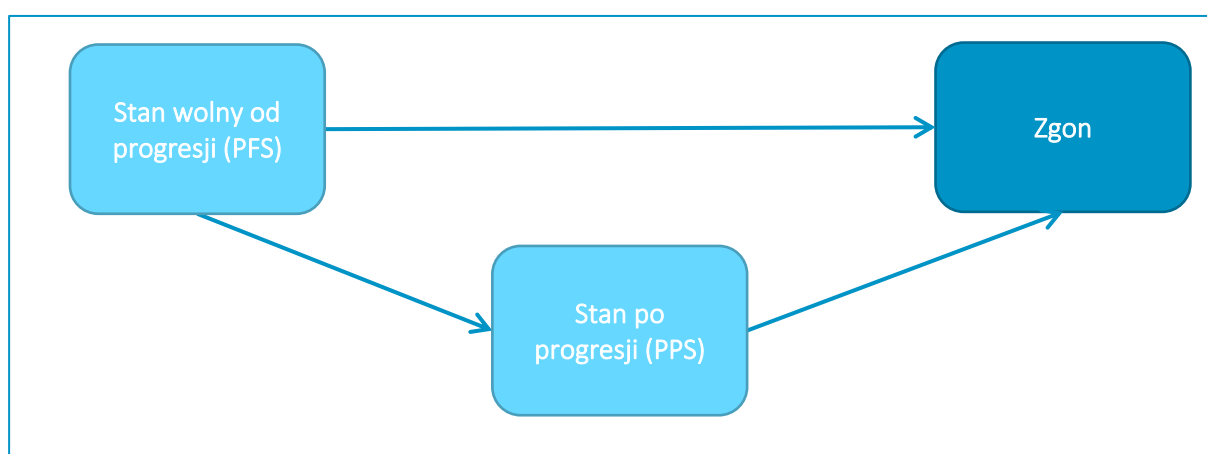
W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości mosunetuzumabu nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym w Rozdziale 9.3 zaprezentowano wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 08/01/2021*).

4.3 Struktura modelu ekonomicznego

Model farmakoekonomiczny został skonstruowany w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel* (zwany dalej modelem) z wykorzystaniem języka *Visual Basic for Application (VBA)*. Wersja elektroniczna modelu zaadaptowana do polskich warunków została dołączona do dokumentacji wniosku refundacyjnego.

Obliczenia przeprowadzono w modelu przeżycia podzielonego (PSM), tj. zbudowanego w oparciu o krzywe przeżycia całkowitego oraz krzywe przeżycia bez progresji choroby dla porównywanych strategii. W obu ramieniu modelu chorzy wyjściowo znajdują się w stanie „przed progresją”, po czym w kolejnych cyklach, zgodnie z przebiegiem wspomnianych krzywych, przechodzą stopniowo do stanów „po progresji” i „zgon”. Schemat modelu przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.



Stan „przed progresją” choroby to stan początkowy modelu, uwzględniający wszystkich pacjentów bez progresji choroby lub z chorobą stabilną. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie

bezpośrednio zależny jest od krzywej PFS (z ang. *progression free survival*) modelowanej w oparciu o dane przeżycia wolnego od progresji w badaniu *Budde 2022* dla mosunetuzumabu oraz w oparciu o dane RWD z bazy Flatiron Health (*McGough 2022*). PFS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji w badaniu do momentu progresji zgodnie z kryteriami RECIST v.1.1 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Stan „po progresji” choroby uwzględnia pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby lub doszło do jej nawrotu. Odsetek pacjentów przebywających w tym stanie jest równy różnicy między odsetkiem pacjentów pozostających przy życiu, wyznaczonym w oparciu o krzywą przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) w badaniu *Budde 2022* i w grupie komparatora (grupa RWD), oraz odsetkiem pacjentów wolnych od progresji choroby (PFS). W badaniu *Budde 2022* OS zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu pacjenta z jakiegokolwiek przyczyny.

Zmarli pacjenci pozostają w stanie „zgon” do końca przyjętego horyzontu czasowego przeprowadzonej analizy. Odsetek pacjentów, u których nastąpił zgon równy jest różnicy $1-OS$.

Każdemu ze stanów zdrowotnych przypisano koszty i użyteczności, które następnie mnożono przez prawdopodobieństwa znalezienia się w poszczególnych stanach, otrzymując ważone koszty i QALY w każdym cyklu modelu. Całkowite koszty i efekty porównywanych interwencji stanowiły sumę kosztów i QALY zgromadzonych we wszystkich cyklach dożywotniego horyzontu modelu.

4.4 Perspektywa analizy

W analizie przeprowadzono obliczenia z perspektywy ekonomicznej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia), oznaczana dalej skrótem PPP (perspektywa płatnika publicznego).

Uznano jednocześnie, że z racji zaniedbywalnych (w stosunku do wydatków płatnika) kosztów ponoszonych przez pacjenta w trakcie terapii chłoniaka grudkowego (w szczególności, koszty stosowania wnioskowanej technologii finansowane są w całości ze środków budżetowych w ramach programu lekowego), przyjęta perspektywa jest równoważna perspektywie wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

4.5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, horyzont analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz

komparatora. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni.

W wykorzystanym modelu ekonomicznym domyślnie przyjęto 40-letni horyzont czasowy, który jest horyzontem dożywotnim biorąc pod uwagę średni wiek kohorty badania *Budde 2022* (60 lat). Jednakże w polskiej adaptacji modelu zdecydowano się zmienić długość horyzontu czasowego na 25 lat, gdyż mając na uwadze zastosowanie rozpatrywanego leczenia na etapie 3 i dalszych linii, 40-letni horyzont wydaje się nierealistycznie długi. Jednocześnie, przyjęty w analizie model przeżycia całkowitego w grupie mosunetuzumabu (patrz: Rozdział 5.2.1) szacuje przeżycie chorych z populacji docelowej na poziomie ok. 10% po 25 latach obserwacji, zatem przyjęcie krótszego horyzontu czasowego może zaniżyć efekt mosunetuzumabu.

Z drugiej strony, w przypadku oceny obinutuzumabu z bendamustyną stosowanych na etapie leczenia poprzedzającego zastosowanie mosunetuzumabu, również przyjęto horyzont czasowy 25 lat, co zostało zaakceptowane przez Analityków Agencji (*AWA Gazyvaro 2017*).

Uznano jednak, że 25-letni horyzont czasowy jest wartością pośrednią i zasadną dla wariantu podstawowego analizy, natomiast parametr ten zbadano szeroko w ramach analizy wrażliwości, przyjmując jego wartości na poziomie 10, 20, 30 i 40 lat.

4.6 Długość cyklu modelu

Horyzont czasowy modelu podzielono na cykle o długości 1 tygodnia. Mimo krótkiego cyklu, w modelu zastosowano standardową korektę połowy cyklu uwzględniającą fakt, że koszty bądź też efekty zdrowotne są powiązane ze zdarzeniami, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku bądź końcu danego cyklu.

4.7 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto dyskontowanie zalecane przez polskie wytyczne oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*), tj. roczne stopy dyskontowe równe 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Deterministyczna analiza wrażliwości zawiera również wariant, w którym nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

5 Parametry kliniczne modelu

Efekty zdrowotne w postaci zyskanych lat skorygowanych o jakość (QALY), a także niektóre kategorie kosztów (np. koszty leczenia) modelowano w oparciu o następujące punkty końcowe związane z efektywnością kliniczną:

- czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby,
- czas całkowitego przeżycia pacjenta (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowany jako czas od randomizacji do zgonu pacjenta,
- czas do zakończenia leczenia (TToT, z ang. *time to off treatment*), zdefiniowany jako czas leczenia mosunetuzumabem obserwowany w badaniu *Budde 2022* lub komparatorem na podstawie danych RWD (*McGough 2022*),
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych.

Jak wspomniano wyżej (Rozdział 2.4) dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji pochodziły z jednoramiennego badania klinicznego II fazy *GO29781* (*Budde 2022*), w ramach którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo chorych na chłoniaka grudkowego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe oraz z dodatkowej analizy danych RWD z bazy Flatiron Health, z której dobrano rekordy 88 pacjentów z chłoniakiem grudkowym (*McGough 2022*), tak, aby charakterystyka tej kohorty odpowiadała kohorcie leczonej mosunetuzumabem w badaniu *Budde 2022*.

Szczegóły dotyczące badań *Budde 2022* i *McGough 2022* oraz pełny opis analizy skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii przedstawiono w analizie klinicznej *AKL Lunsumio 2023*. W kolejnych podrozdziałach ograniczono się do omówienia wyników klinicznych będących jednocześnie danymi wejściowymi modelu ekonomicznego.

5.1 Charakterystyka populacji docelowej

Charakterystyki wyjściowe kohorty pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym, zaczerpnięte z badania *Budde 2022*, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie *Budde 2022*).

Charakterystyka	Wartość
Średni wiek	60,0 lat

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Charakterystyka	Wartość
Odsetek mężczyzn	61,1%
Masa ciała	81,4 kg
Powierzchnia ciała	1,96 m ²
Wzrost	169,9 cm

Parametry masy i powierzchni ciała posłużyły do wyznaczenia zużycia porównywanych interwencji (zob. Rozdział 6.2), natomiast parametry demograficzne (wiek i odsetek mężczyzn) wykorzystano pomocniczo w kalkulacjach śmiertelności ogólnej (zob. Rozdział 5.2.2).

5.2 Analiza przeżycia

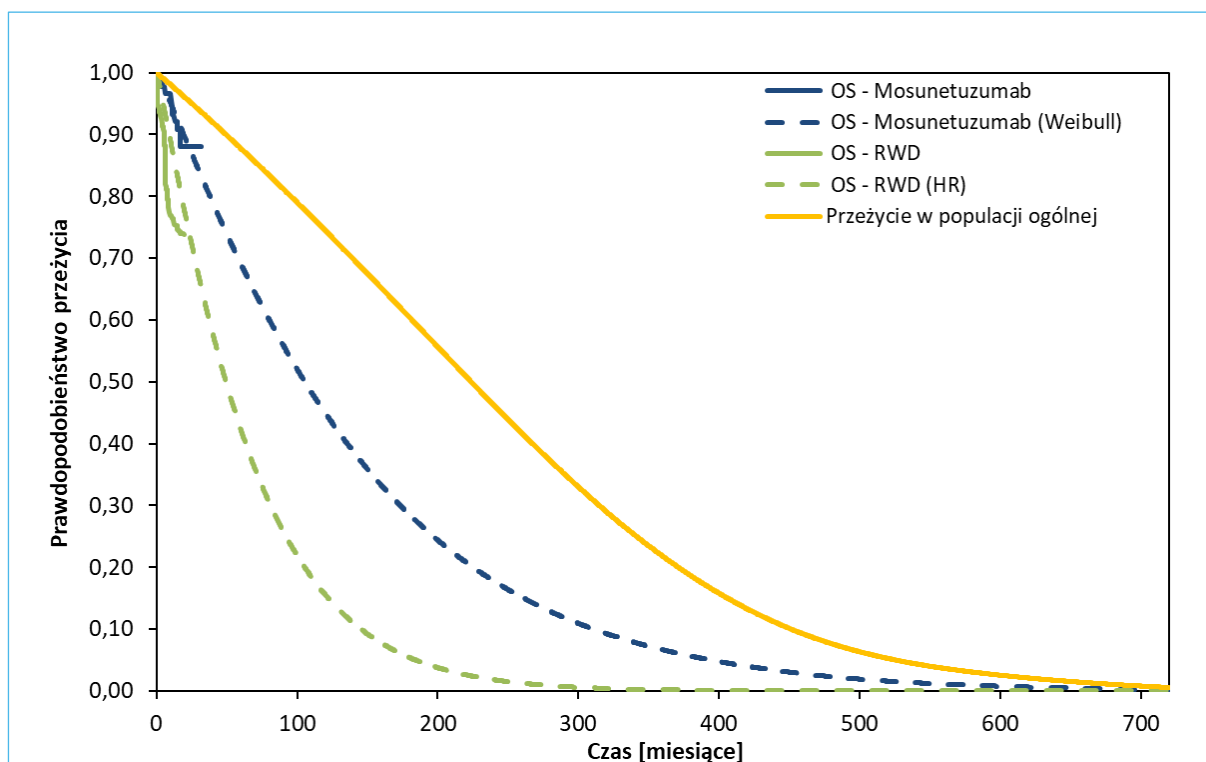
Dane dotyczące efektywności klinicznej zawarte w modelu uwzględniają przeżycie całkowite (OS) oraz czas wolny od progresji choroby (PFS). Modele parametryczne dopasowano w oparciu o indywidualne dane pacjenta z badania rejestracyjnego *Budde 2022*, a także o indywidualne dane RWD pacjentów z bazy Flatiron Health (*McGough 2022*).

Skuteczność oraz czas leczenia obserwowane w badaniach dla porównywanych interwencji ekstrapolowano wykorzystując najczęściej stosowane w analizach przeżycia modele parametryczne: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, log-logistyczny, log-normalny i uogólniony gamma. Do oceny dopasowania modeli do danych klinicznych wykorzystano kryteria informacyjne Akaike (AIC, z ang. *Akaike information criterion*) i bayesowskie (BIC, z ang. *Bayesian information criterion*), wykresy log-skumulowanego hazardu i ocenę wizualną krzywych. Dodatkowo testowano założenia hazardu proporcjonalnego z wykorzystaniem testu resztkowego Schoenfelda.

5.2.1 Krzywe czasu przeżycia całkowitego (OS)

Przeżycie całkowite dla MOS estymowano na podstawie indywidualnych danych pacjenta pochodzących z badania *Budde 2022* w oparciu o dane dla populacji ITT (data ucięcia danych OS: 27 sierpnia 2021). W przypadku ramienia komparatora (RWD) źródłem były indywidualne dane pacjentów z bazy Flatiron Health (*McGough 2022*). Dla wnioskowanej interwencji krzywe OS dopasowano za pomocą standardowych modeli parametrycznych, natomiast w przypadku komparatora przyjęto metodę z zastosowaniem hazardu względnego OS w ramieniu MOS vs RWD, pochodzącego z publikacji *McGough 2022*, tj. $HR(OS) = 0,43$ (95% CI: 0,19; 0,94), który wskazuje na istotną statystycznie różnicę w przeżyciu całkowitym na korzyść MOS.

Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe OS dla porównywanych interwencji – analiza podstawowa.



Przyjęcie takiego podejścia autorzy modelu warunkowali wynikami analizy wykresów log-skumulowanego hazardu i reszt Schoenfelda dla oceny przeżycia całkowitego, z której wynika, że dla porównania MOS vs RWD założenie o proporcjonalności hazardów jest prawdziwe. Stąd, w analizie podstawowej, w ramieniu mosunetuzumabu wykorzystano krzywą parametryczną, na podstawie której, z udziałem opublikowanej wartości hazardu względnego odtworzono krzywą dla ramienia komparatora (Wykres 2). W przypadku ramienia MOS w populacji ITT za najlepszy model uznano rozkład wykładniczy. Model ten cechował się najlepszą jakością dopasowania do danych wg kryterium AIC oraz BIC oraz akceptowalną projekcją długookresowego przeżycia na podstawie oceny wizualnej.

Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (MOS).

Model parametryczny	MOS		Estymowane przeżycie		
	AIC	BIC	5-letnie	10-letnie	20-letnie
wykładniczy	126,027	128,526	72%	52%	27%
Weibulla	127,908	132,908	69%	45%	18%
log-normalny	127,215	132,214	74%	60%	37%
uogólniony gamma	128,882	136,382	79%	67%	41%
log-logistyczny	127,765	132,764	71%	52%	31%

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Model parametryczny	MOS		Estymowane przeżycie		
	AIC	BIC	5-letnie	10-letnie	20-letnie
Gompertza	127,972	132,971	76%	64%	40%
gamma	127,873	132,872	69%	45%	19%

Jednakże w polskiej adaptacji modelu w wariancie podstawowym zdecydowano się przyjąć krzywą **Weibulla**, gdyż przeżycie całkowite uzyskane w modelu wykładniczym może wydawać się zawyżone, podobnie jak w przypadku innych krzywych parametrycznych. W tej sytuacji przyjęcie krzywej Weibulla jest podejściem konserwatywnym (generującym najniższe oczekiwane przeżycie w grupie MOS), jednakże ze względu na niepewność powyższych oszacowań wydaje się najbardziej zasadne. W modelu centralnym dla leku Lunsumio istnieje możliwość wyboru także krzywych składanych (Kaplan-Meier + model parametryczny), jednakże uzyskiwane estymacje i wyniki analizy są zbliżone do opisanych wyżej pełnych modeli parametrycznych, dlatego nie zostały uwzględnione w dalszych obliczeniach.

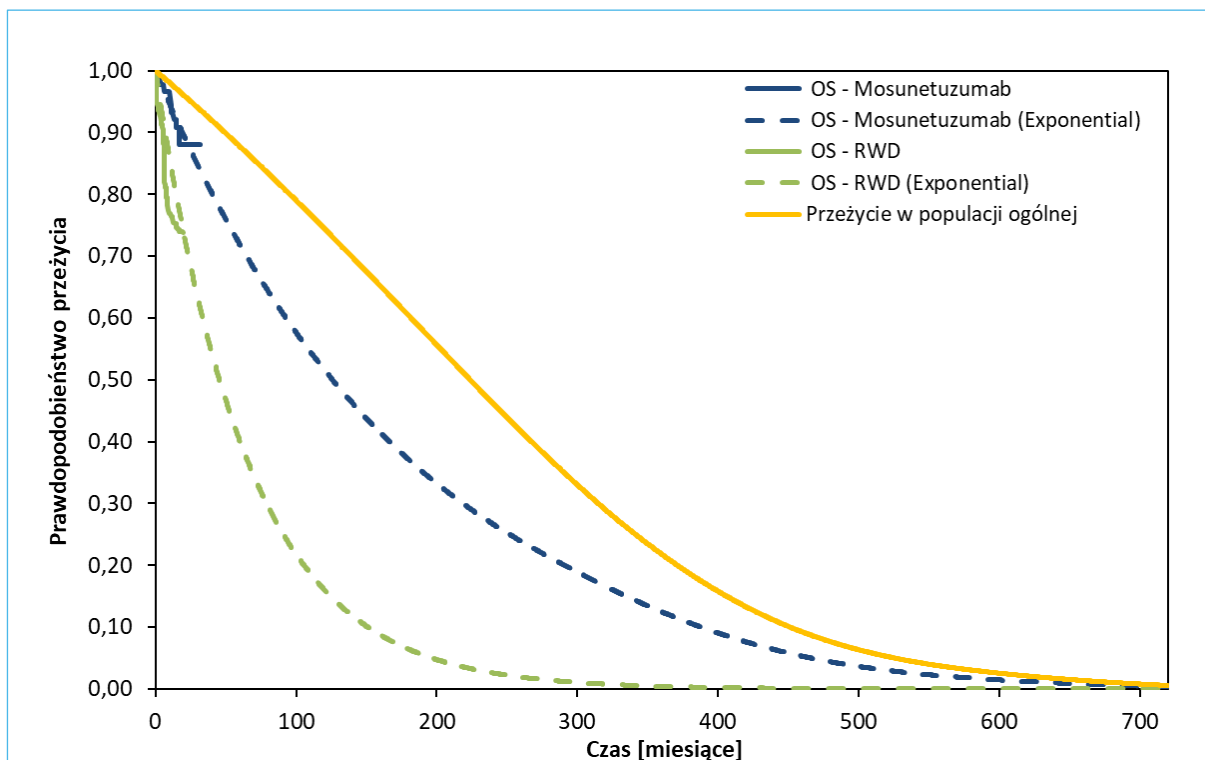
W analizie wrażliwości testowano również oszacowanie OS z wykorzystaniem niezależnych modeli parametrycznych przeżycia dopasowanych dla obu ramion modelu ekonomicznego. W przypadku ramienia RWD model Gompertza cechował się najlepszą jakością dopasowania do danych wg kryterium AIC oraz BIC, jednakże prowadził do zupełnie nierealistycznych prognoz OS.

Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (RWD).

Model parametryczny	AIC	BIC	Estymowane przeżycie		
			5-letnie	10-letnie	20-letnie
wykładniczy	235,217	238,280	40%	16%	3%
Weibulla	230,859	236,985	54%	38%	22%
log-normalny	231,334	237,459	60%	50%	31%
uogólniony gamma	232,395	241,583	56%	44%	27%
log-logistyczny	230,345	236,470	56%	44%	27%
Gompertza	229,193	235,318	65%	55%	34%
gamma	231,205	237,331	52%	34%	16%

Z tego względu, w analizie wrażliwości wykorzystano pary modeli wykładniczych oraz log-normalnych. Na wykresie poniżej dla przykładu przedstawiono dopasowane niezależne krzywe parametryczne (wykładnicze) dla ramienia MOS i RWD.

Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe OS dla porównywanych interwencji – analiza wrażliwości.



Dodatkowo śmiertelność w każdym cyklu modelu ograniczono z dołu prawdopodobieństwem zgonu w populacji ogólnej wyznaczonym na podstawie tablic trwania życia w 2022 roku (*GUS 2023*). Zabieg ten gwarantował, że w żadnym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu nie będzie niższe niż umieralność ogólna dla danego wieku i struktury płci zgodnej z populacją docelową. Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej przedstawiono w Załączniku 14.4.

5.2.2 Krzywe czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)

Podobnie jak w przypadku OS, przeżycie bez progresji choroby w ramieniu MOS estymowano na podstawie indywidualnych danych pacjenta pochodzących z badania *Budde 2022* (populacja ITT, data ucięcia danych OS: 27 sierpnia 2021). W przypadku ramienia komparatora (RWD) źródłem były indywidualne dane pacjentów z bazy *Flatiron Health* (*McGough 2022*). Dla wnioskowanej interwencji krzywe PFS dopasowano za pomocą standardowych modeli parametrycznych, natomiast w przypadku komparatora, aby zachować zgodność z oceną OS, przyjęto metodę z zastosowaniem hazardu względnego PFS w ramieniu MOS vs RWD, pochodzącego z publikacji *McGough 2022*, tj. $HR(PFS) = 0,82$ (95% CI: 0,53; 1,27).

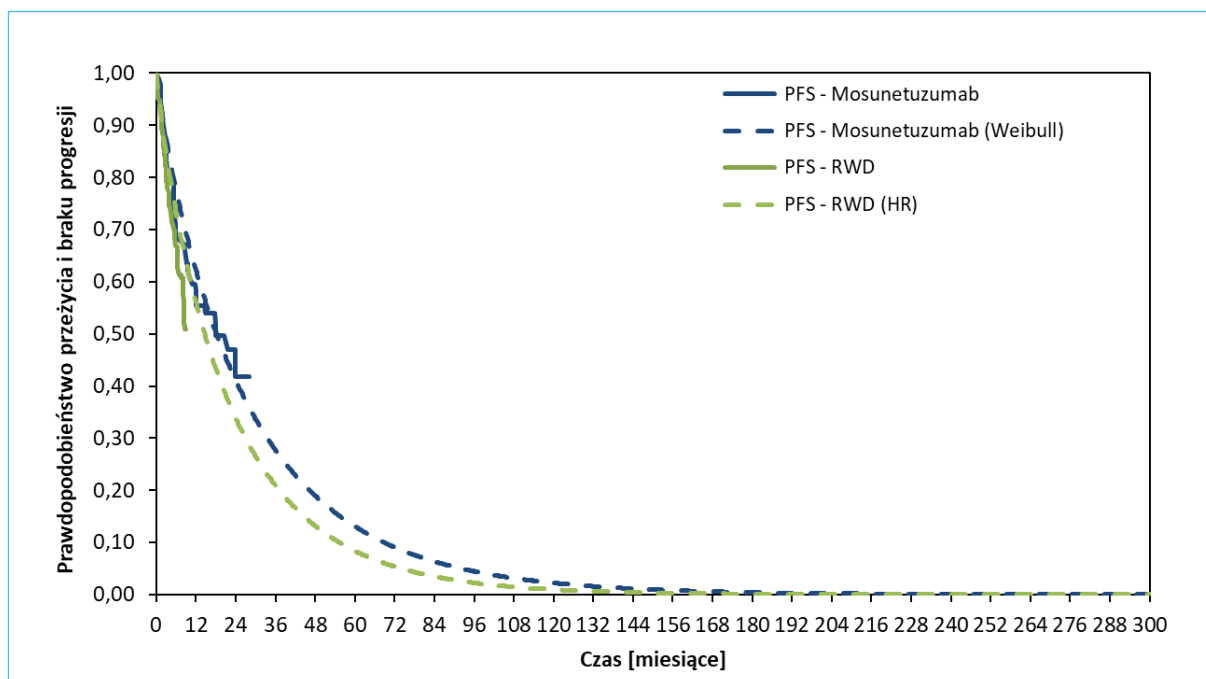
Przyjęcie w wariacie podstawowym podejścia opartego o hazard względny wspiera fakt, że dla porównania MOS vs RWD założenie o proporcjonalności hazardów jest prawdziwe. Stąd, w analizie podstawowej, w ramieniu mosunetuzumabu wykorzystano krzywą parametryczną, na podstawie której, z udziałem opublikowanej wartości hazardu względnego odtworzono krzywą dla ramienia komparatora.

Tabela 12. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla PFS wg kryteriów AIC i BIC (MOS).

Model parametryczny	MOS		Estymowany PFS		
	AIC	BIC	2-letni	5-letni	10-letni
wykładniczy	359,247	361,747	39%	10%	1%
Weibulla	360,660	365,660	41%	13%	2%
log-normalny	353,985	358,985	42%	21%	10%
uogólniony gamma	350,925	358,425	46%	33%	26%
log-logistyczny	357,311	362,311	41%	20%	11%
Gompertza	357,375	362,375	45%	34%	32%
gamma	361,039	366,039	40%	11%	1%

W przypadku ramienia MOS w populacji ITT najlepiej dopasowanym modelem wg kryterium AIC oraz BIC był rozkład uogólniony gamma, jednakże cechował się on wątpliwą projekcją PFS.

Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe PFS dla porównywanych interwencji – analiza podstawowa.

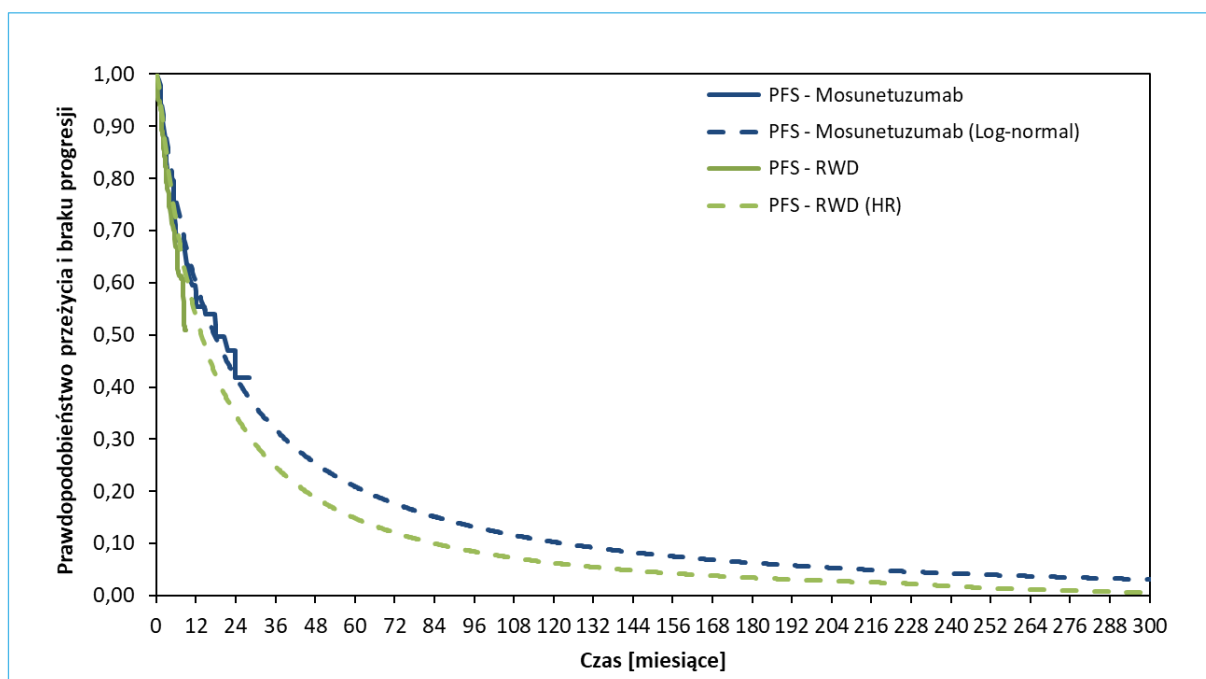


Podobnie jak w przypadku oceny OS, w polskiej adaptacji modelu w wariancie podstawowym zdecydowano się przyjąć krzywą **Weibulla**, gdyż PFS uzyskany w modelu uogólnionym gamma może wydawać się zawyżony (Wykres 4).

W modelu centralnym dla leku Lunsumio istnieje możliwość wyboru także krzywych składanych (Kaplan-Meier + model parametryczny), jednakże uzyskiwane estymacje i wyniki analizy są zbliżone do opisanych wyżej pełnych modeli parametrycznych, dlatego nie zostały uwzględnione w obliczeniach.

W analizie wrażliwości testowano również oszacowanie PFS z wykorzystaniem innych modeli parametrycznych PFS dopasowanych dla ramienia MOS modelu ekonomicznego (model log-logistyczny oraz log-normalny). Na wykresie poniżej dla przykładu przedstawiono dopasowanie z wykorzystaniem modelu log-normalnego w ramieniu MOS.

Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe PFS dla porównywanych interwencji – analiza wrażliwości.



Zbliżony przebieg analizowanych różnych wariantów modeli PFS wskazuje na ograniczony wpływ tego parametru na wynik końcowy analizy.

5.3 Czas trwania leczenia (TTot)

Pacjenci w badaniu *Budde 2022*, u których wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie mogli otrzymywać mosunetuzumab przez 8 cykli, o ile nie wystąpiły objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

lub progresji choroby. 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 nie wystąpiły objawy niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub progresji choroby. Szczegóły odnośnie ekspozycji pacjentów na leczenie podsumowano w tabeli poniżej.

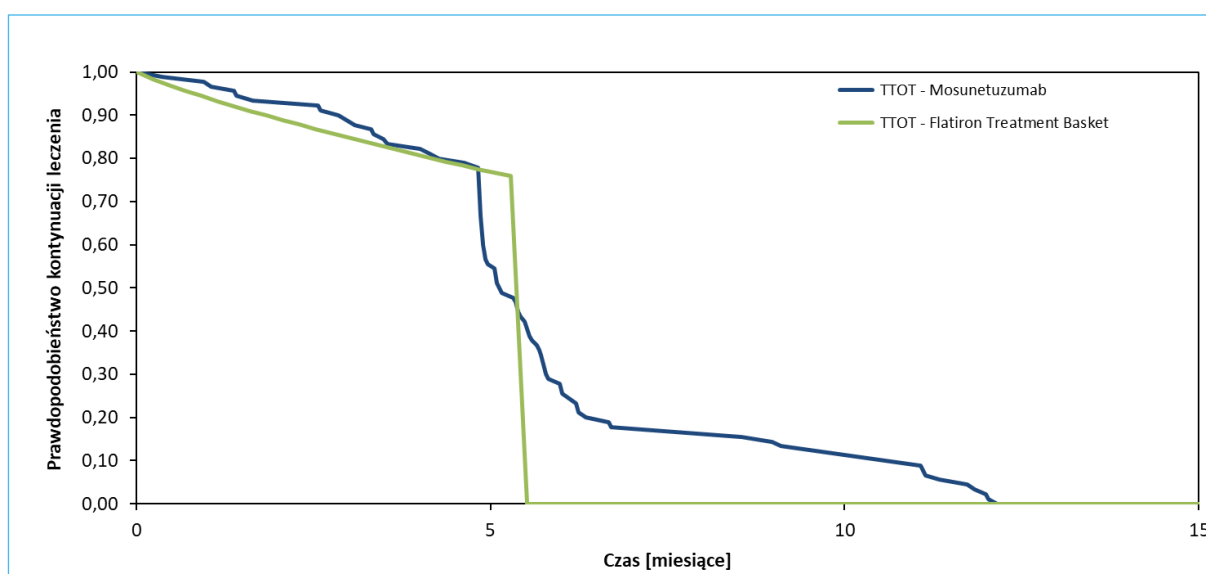
Tabela 13. Ekspozycja na leczenie w badaniu *Budde 2022*.

Oceniany parametr	Pacjenci otrzymujący MOS (N = 90)
Mediana liczby cykli leczenia (IQR)	8 (8; 8)
Chorzy otrzymujący <8 cykli, n (%)	21 (23,3%)
Chorzy otrzymujący 8 cykli, n (%)	53 (58,9%)
Chorzy otrzymujący >8 cykli i <17 cykli, n (%)	5 (5,6%)
Chorzy otrzymujący 17 cykli, n (%)	11 (12,2%)
Względna intensywność dawkowania [^] w %, mediana (IQR)	98,7% (94,3%; 100,0%)
Chorzy z intensywnością dawkowania [^] >90%, n (%)	73 (81,1%)

[^] obliczono jako stosunek: (otrzymana dawka/rzeczywisty czas leczenia)/(planowana dawka/planowany czas leczenia).

Na potrzeby opracowania modelu ekonomicznego, wnioskodawca udostępnił niepublikowane dane na temat rzeczywistego czasu leczenia z badania *Budde 2022*. W analizie podstawowej dla MOS przyjęto rzeczywistą krzywą czasu trwania leczenia (Kaplan-Meier), ekstrapolowaną krzywą wykładniczą w jej końcowym przebiegu.

Wykres 6. Krzywa czasu trwania leczenia (TTOT) w ramieniu mosunetuzumabu (na podstawie *Budde 2022*).



Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Z powyższego wykresu wynika, że maksymalna długość terapii mosunetuzumabem w badaniu *Budde 2022* była zgodna z planowym schematem stosowania tego leku wg charakterystyki produktu Lunsumio, tj. około 12 miesięcy.

Ponieważ w ramieniu komparatora (RWD) stosowano różne terapie, dla których w zasadzie brak jest dobrej jakości danych na temat ich skuteczności na rozważanym, późnym etapie leczenia chorych z chłoniakiem grudkowym (trzecia i dalsze linie), również dane na temat czasu trwania poszczególnych terapii są bardzo ograniczone. Autorzy modelu centralnego dla leku Lunsumio przyjęli założenie, że czas trwania terapii standardowych można przybliżyć odpowiednimi krzywymi czasu przeżycia bez progresji choroby. W wariancie podstawowym jako krzywą TToT wykorzystano więc krzywą PFS estymowaną dla ramienia RWD (patrz: Rozdział 5.2.2). Ponieważ jednak przyjęcie krzywej PFS może zawyżyć rzeczywiste zużycie leków w ramieniu komparatora, wprowadzono korektę polegającą na ucięciu kosztów terapii rytuksymabem, bendamustyną i chemioterapią po 24 tygodniach, a w przypadku lenalidomidu – po 48 tygodniach. W analizie wrażliwości oceniono wpływ skrócenia (do 12 tyg.) i wydłużenia (do 36 tyg.) czasu leczenia schematami z rytuksymabem, bendamustyną i chemioterapią.

Tabela 14. Ekspozycja na leczenie w ramionach modelu.

Interwencja	Średnia liczba cykli	Średni czas leczenia [mies.]
Mosunetuzumab	8,3	5,7
RWD	6,8	4,7

Koszty leczenia w modelu naliczono w stanie wolnym od progresji choroby, do momentu osiągnięcia przez kohortę wyżej wskazanego czasu trwania terapii.

Ponieważ zmiana założeń dotyczących oceny PFS w ramieniu RWD wpływa bezpośrednio na ocenę czasu trwania terapii, w analizie wrażliwości warianty odnoszące się do alternatywnych założeń PFS, oceniają również wpływ zmian krzywej TToT.

5.4 Zdarzenia niepożądane

W modelu uwzględniono Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub wyższym. Dane zdarzenie niepożądane zostało uwzględnione w analizie, jeżeli wystąpiło u co najmniej 3% pacjentów w ramieniu MOS, które pochodziły z populacji badania rejestracyjnego *Budde 2022*, przy czym w ramieniu komparatora uwzględniono te same zdarzenia niepożądane i ich częstości co w ramieniu MOS, ponieważ nie było możliwe wykonanie porównawczej analizy bezpieczeństwa (*AKL Lunsumio 2023*).

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (MOS = RWD).

Zdarzenie niepożądane (MOS/RWD)	Odsetek pacjentów	Częstość zdarzeń/1 pacjenta*
Zwiększona aktywność ALT	5,6%	1,00
Niedokrwistość	7,8%	1,00
Zespół uwalniania cytokin	2,2%	2,00
Hipofosfatemia	16,7%	1,45
Trombocytopenia lub zmniejszona liczba płytek krwi	4,4%	1,00
Neutropenia lub zmniejszona liczba neutrofilii	26,7%	1,54

* dane niepublikowane, dostępne w modelu ekonomicznym.

Częstości zdarzeń niepożądanych posłużyły w modelu do kalkulacji kosztów związanych z AEs (Rozdział 6.5).

5.5 Użyteczności stanów zdrowia

W celu obliczenia QALY, stanowiących główną miarę efektów zdrowotnych w modelu ekonomicznym dla mosunetuzumabu, zdefiniowanym w modelu stanom zdrowotnym przyporządkowano indeksy użyteczności dla następujących stanów zdrowotnych:

- Okres przed progresją choroby,
- Okres po progresji choroby,
- Zgon.

5.5.1 Przegląd systematyczny użyteczności

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 wyszukiwanie pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Przeszukania baz informacji medycznej dokonano w dniu 11 lipca 2023 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *Pubmed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nawrotowym lub opornym chłoniaku grudkowym.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Rodzaj badania	Pierwotne badanie użyteczności, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D lub HUI (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje) Analizy ekonomiczne; do przeglądu będą kwalifikowane zarówno publikacje w postaci pełnych tekstów jak i abstrakty konferencyjne.	Inny rodzaj badania
Populacja	Chorzy na zaawansowanego chłoniaka grudkowego	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Wyniki	Użyteczności przedstawione dla stanów zdrowotnych modelu (np. podział na okres wolny od progresji i po progresji choroby)	Brak użyteczności dla stanów zdrowotnych odpowiadających co najmniej jednemu z wyróżnionych stanów modelu
Metoda pomiaru	Kwestionariusz standardowo wykorzystywany do określania użyteczności stanów zdrowia (EQ-5D, SF-6D, HUI-3, 15D), w uzasadnionym przypadku, np. braku odnalezienia użyteczności mierzonych jednym ze zdefiniowanych powyżej kwestionariuszu, można rozszerzyć wyszukiwanie o alternatywne metody pomiaru	Inna metoda pomiaru niż wymieniona w kryteriach włączenia
Język	Angielski lub polski	Inny niż określony w kryteriach włączenia

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (*Pubmed*) zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz odnoszące się do terminów użyteczności i metod ich pomiaru. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

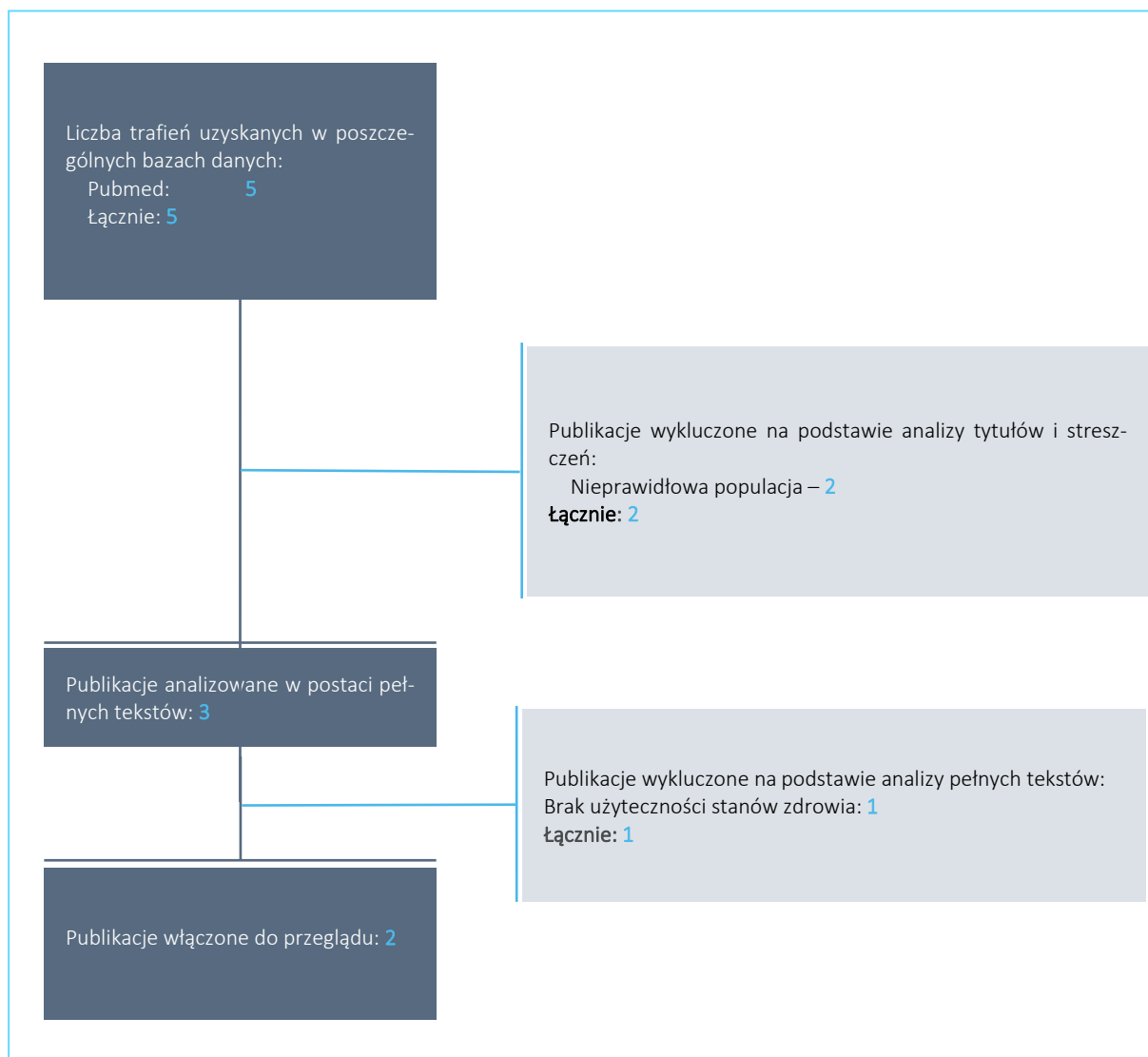
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (MEDLINE przez PubMed).

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
"2	euroqol[tiab]"OR "euro qol"[tiab] OR eq5"[tiab] OR "eq-5d"[tiab" OR "hui2""[tiab] OR "hui3"[tiab] OR "health utilities index"[tiab] OR "short for" six dimension"[tiab] OR "Short Form-6 dimension"[tiab] OR "sf-6d"[tiab]	17 809
3	#1 AND #2	5
Data wyszukiwania: 11 lipca 2023 r.		

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano 5 wyników. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 3 publikacje.

Na zamieszczonym diagramie, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów.

Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem chłoniaka grudkowego.



Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono 2 pełne publikacje: *Deconinck 2010* oraz *Haukaas 2018*. W poniższej tabeli zestawiono użyteczności z badań włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Tabela 18. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności
<i>Deconinck 2010</i>	Analiza ekonomiczna rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym FL	Populacja: pacjenci z r/r FL (dane z badania klinicznego <i>EORTC 20981</i> ¹)	EQ-5D	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS: 0,805² ▪ Progresja choroby: 0,618² Zgon: 0²

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Publikacja	Rodzaj publikacji	Populacja, linia leczenia, uwzględnione interwencje	Metodyka	Podane wartości użyteczności
		<ul style="list-style-type: none"> Linia leczenia: ≥ 2 L Interwencja: RIT		
<i>Haukaas 2018</i>	Analiza ekonomiczna terapii skojarzonej OBI+BEN vs BEN w leczeniu chorych z FL opornym na RIT	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: pacjenci z FL opornym na leczenie rytuksymabem (dane z badania klinicznego <i>GADOLIN</i>³) Linia leczenia: 46% chorych włączonych do badania <i>GADOLIN</i>³ otrzymała ≥ 2 L, a 21% przyjęło ≥ 3 L Interwencja: OBI+BEN 	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> PFS (w trakcie leczenia): 0,807 (SE: 0,190) PFS (brak leczenia): 0,822 (SE: 0,175) Progresja choroby: 0,758 (SE: 0,249)

- 1 Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 15: 3295-301; EORTC 20981: Clinical study report. EORTC 20981 (M39022): chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (MabThera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma. A phase III randomized clinical trial: Intergroup Collaborative Study;
- 2 Wyniki użyteczności zaczerpnięto z analizy *Wild 2006* (Wild D, Walker M, Pettengell R, et al. Utility elicitation in patients with follicular lymphoma [abstract no. PCN62]. *Value Health* 2006; 9: A294. Plus poster presented at the International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research [ISPOR] 9th Annual European Congress; 2006 Oct 28-31; Copenhagen);
- 3 Cheson et al. 615 Obinutuzumab plus Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance Prolongs Overall Survival Compared with Bendamustine Alone in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Updated Results of the GADOLIN Study. Abstract at the American Society of Hematology– 2016. <http://www.bloodjournal.org/doi-tent/128/22/615>;

BEN - bendamustyna

OBI - obinutuzumab

RIT - rytuksymab

Obie publikacje stanowią opis analiz kosztów-użyteczności leczenia chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego. Wyniki odnalezione w opisanych wyżej analizach wskazują na znaczący wpływ progresji choroby na jakość życia pacjentów (obniżenie z 0,805 do 0,618 w *Deconinck 2010* oraz z 0,807-0,822 do 0,758 w *Haukaas 2018*).

W analizie *Deconinck 2010*, dotyczącej oceny rytuksymabu w leczeniu podtrzymującym pacjentów z chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, autorzy wykorzystali wartości użyteczności stanów zdrowia z publikacji *Wild 2006* – wartości te wykorzystano również w analizie scenariuszowej raportu oceniającego skuteczność oraz kosztową efektywność produktu leczniczego Lunsumio, ocenianego przez NICE (*NICE 2023*).

Wykorzystanie wyników z analizy *Wild 2006* zostało skrytykowane przez niezależną komisję NICE m.in. za brak przedstawionych wartości użyteczności w samej treści abstraktu konferencyjnego, jednakże komisja nie przedstawiła propozycji bardziej odpowiednich źródeł użyteczności, które mogłyby zostać wykorzystane w analizie (*NICE 2023*).

W analizie *Haukaas 2018*, dotyczącej oceny terapii skojarzonej obinutuzumabem i bendamustyną u chorych na chłoniaka grudkowego opornego na leczenie rytuksymabem, wykorzystano użyteczności z badania klinicznego *GADOLIN*. Wyniki z tego badania były również wykorzystane w raporcie oceniającym

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w leczeniu chorych na chłoniaka grudkowego opornego na rytuksymab (NICE 2019).

Niezależna komisja oceniająca NICE nie wyraziła większych zastrzeżeń do wartości użyteczności uzyskanych w badaniu *GADOLIN* (NICE 2019), w związku z czym postanowiono wykorzystać je w analizie wrażliwości przeprowadzonej w niniejszym raporcie.

5.5.2 Niepublikowane użyteczności z badania *Budde 2022*

W modelu ekonomicznym udostępniono niepublikowane użyteczności stanów zdrowia, oszacowane na podstawie danych z poziomu pacjentów z badania *GO29781* (*Budde 2022*). Pomiar użyteczności w badaniu *GO29781* dokonano z wykorzystaniem kwestionariuszy The EuroQol-5-dimension-5 level (EQ-5D-5L). Wartości użyteczności oszacowano z pomocą modelu regresji mieszanej z uwzględnieniem korekty na populację brytyjską. Oceny EQ-5D dokonywano dla dwóch poniższych stanów:

- przed progresją choroby: ocena jakości życia u pacjentów przebywających w stanie PFS. Uwzględnia wszystkie dane od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby, zgonu lub ucięcia danych zgodnie z analizą PFS w badaniu *GO29781*,
- po progresji choroby: ocena jakości życia pacjentów pozostających przy życiu, lecz nie przebywających w stanie przed progresją choroby.

W estymacji uwzględniono również współczynnik użyteczności stanu zdrowia skorygowany o wiek (HSUV). To dostosowanie do wieku przeprowadzono z użyciem liniowego modelu zmian użyteczności w populacji ogólnej w funkcji płci i wieku, gdzie funkcja liniowa jest używana do obliczania czynnika odpowiadającego proporcjonalnej utracie użyteczności w funkcji wieku, stosowanego do końcowego obliczenia lat życia skorygowanych o jakość (QALY) dla każdego cyklu, w każdym modelu leczenia. W przypadku stanu po wystąpieniu progresji, dane z badania *Budde 2022* były bardzo ograniczone, zatem oszacowania charakteryzują się niższą wiarygodnością. W poniższej tabeli przedstawiono uzyskane wartości użyteczności z badania *Budde 2022*.

Tabela 19. Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (*Budde 2022*).

Stan zdrowia	Ramię leczenia	Użyteczność	Błąd standardowy
Przed progresją choroby	MOS	■	■
	Po zakończeniu leczenia	■	■
	Łącznie w stanie PFS	■	■

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Stan zdrowia	Ramię leczenia	Użyteczność	Błąd standardowy
	Łącznie w stanie PFS z obecnością AE w stopniu 3+	■	■
	Łączna populacja	■	■
Po progresji choroby	Łącznie w stanie progresji z obecnością AE w stopniu 3+	■	■

Proces wyboru użyteczności w analizie podstawowej i analizie wrażliwości omówiono w Rozdziale 5.5.3.

5.5.3 Użyteczności przyjęte w modelu

Spośród badań włączonych do wykonanego przeglądu systematycznego, najbardziej odpowiednim źródłem danych dotyczących użyteczności w stanie wolnym od progresji było badanie rejestracyjne dla mosunetuzumabu (*Budde 2022*), przedstawiające wyniki oceny jakości życia w trakcie leczenia w badaniu II fazy dla wnioskowanej interwencji (*GO29781*). Populacja badania była w pełni zgodna z wnioskowaną, zdefiniowaną jako chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Średnia użyteczność w okresie leczenia, ważona liczbą pacjentów z oceną użyteczności w poszczególnych cyklach, wyniosła ■ (Tabela 19). Wartość tę przyjęto w analizie podstawowej dla stanu wolnego od progresji choroby dla obu porównywanych ramion leczenia (MOS i RWD). Jako że przyjęta użyteczność uwzględniała występowanie zdarzeń niepożądanych (pomiaru użyteczności dokonywano w okresie stosowania mosunetuzumabu), w modelu nie było konieczne dodatkowe naliczanie utraty użyteczności z powodu AEs. Dla stanu po progresji choroby również przyjęto wartość użyteczności pochodzącą z badania rejestracyjnego dla wnioskowanej interwencji (wartość użyteczności ■). Wartość ta została przyjęta dla wszystkich porównywanych interwencji.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne wartości użyteczności, zarówno w oparciu o zmienność wartości z badania rejestracyjnego ($SE = 10\%$) jak i dane literaturowe (*Haukaas 2018, Wild 2006*; zob. Rozdział 5.5.1).

6 Analiza kosztów

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

- koszty porównywanych interwencji:
 - mosunetuzumab,
 - rytuksymab, bendamustyna,

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

- rytuksymab, lenalidomid
- rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon,
- rytuksymab,
- bendamustyna,
- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty monitorowania choroby po progresji,
- koszt opieki terminalnej nad pacjentem.

Nie uwzględniono przy tym kosztów ponoszonych przez pacjenta, a także kosztów pośrednich, co jest zgodne z przyjętą w analizie perspektywą płatnika publicznego.

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.1 Koszty jednostkowe porównywanych interwencji

Koszty jednostkowe opakowań produktu leczniczego Lunsumio w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia RSS, przyjęte zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Koszty jednostkowe opakowań leku Lunsumio.

Opakowanie	Cena dla płatnika (bez RSS)	Cena efektywna dla płatnika (z RSS)
Lunsumio, 1 fiol. a 1 mg	██████████	██████████
Lunsumio, 1 fiol. a 30 mg	██████████	██████████

Koszt jednostkowy mosunetuzumabu wynosi ██████████ zł brutto (bez RSS) lub ██████████ zł brutto (z RSS) za 1 mg substancji.

Ceny jednostkowe części pozostałych substancji zaczerpnięto z komunikatu DGL NFZ dotyczącego średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii w okresie od stycznia 2018 roku do października 2023 roku (*DGL 29/12/2023*). Na potrzeby analizy dla większości wybranych leków wyznaczono średni koszt za miligram z ostatnich 5 miesięcy (koszt danej substancji czynnej obowiązujący w 2023 r.). Wyjątkiem jest lenalidomid, w przypadku którego obserwuje się postępującą erozję cenową wynikającą zapewne ze wzrostu udziału odpowiedników leku

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

oryginalnego. W związku z powyższym za właściwsze źródło pozwalające na oszacowanie ceny jednostkowej uznano dane przetargowe pochodzące ze strony www.platformazakupowa.pl. W przypadku rytuksymabu, w materiałach NFZ publikowane są dwa zestawy wartości, zatem w obliczeniach konserwatywnie przyjęto niższą wycenę.

Tabela 21. Koszt jednostkowy wybranych substancji czynnych.

Substancja czynna	Średni koszt rozliczenia za miligram brutto (min; max)	Źródło
rytuksymab	3,6559 zł (3,5441 zł; 3,7904 zł)*	DGL 29/12/2023
	4,1475 zł (3,4168 zł; 4,8526 zł)	
bendamustyna	1,3387 zł (1,3093 zł; 1,3673 zł)	
doksorubicyna	0,6074 zł (0,605 zł; 0,6147 zł)	
lenalidomid	0,2374 zł (0,2155 zł; 0,2594 zł)	www.platformazakupowa.pl

* Cena rytuksymabu wykorzystana w obliczeniach.

Przyjęty w obliczeniach koszt rytuksymabu to 3,66 zł/mg, bendamustyny – 1,34 zł/mg, lenalidomidu – 0,24 zł/mg i doksorubicyny – 0,61 zł/mg.

W przypadku cyklofosfamidu, winkrystyny oraz prednizolonu oparto się na cenach wynikających z aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 11/12/2023).

Tabela 22. Koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w 2024 r. (MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Zawartość opakowania	Cena brutto za opakowanie dla płatnika	Średni koszt rozliczenia za miligram brutto
Endoxan (cyklofosfamid)	200 mg	11,65 zł	0,0583 zł
Vincristine Teva (winkrystyna)	5 mg	152,99 zł	30,5980 zł
Predasol (prednizolon)	400 mg	36,26 zł	0,0716 zł

Oszacowany koszt cyklofosfamidu wyniósł 0,06 zł/mg, winkrystyny 30,60 zł/mg, a prednizolonu – 0,07 zł/mg.

Koszty jednostkowe, wraz z zużyciem substancji czynnych, posłużyły do kalkulacji cyklicznego kosztu porównywanych interwencji (zob. Rozdział 6.2).

6.2 Zużycie leków i koszt cyklu leczenia

Domyślne dawkowanie uwzględnionych substancji zebrano w tabeli poniżej.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Tabela 23. Dawkowanie substancji czynnych.

Substancja	Schemat	Dawkowanie	Wielkość dawki [mg]	Długość cyklu [dni]	RDI*
mosunetuzumab 1mg	MOS	stałe	1	21	93,75%
mosunetuzumab 2mg	MOS	stałe	2	21	93,75%
mosunetuzumab 60 mg	MOS	stałe	60	21	93,75%
mosunetuzumab (cykl 3+)	MOS	stałe	30	21	93,75%
rytuksymab	RB, R-CHOP, R-CVP, RL	mg/m ²	375	21 (28 RL)	93,75%
bendamustyna	RB	mg/m ²	180	28	92,6%
lenalidomid	RL	stałe	20	28	88,0%
cyklofosfamid	R-CHOP, R-CVP	mg/m ²	750	21	88,0%
doksorubicyna	R-CHOP	mg/m ²	50	21	88,0%
winkrystyna	R-CHOP, R-CVP	mg/m ²	1,4	21	88,0%
prednizolon	R-CHOP, R-CVP	stałe	100	21	88,0%

*w wariancie podstawowym przyjęto planowe dawkowanie MOS.

Średnie zużycie poszczególnych substancji oszacowano wykorzystując szczegółową charakterystykę pacjentów z badania *Budde 2022*. Odpowiednie dawki obliczono dla każdego pacjenta z osobna, a następnie obliczano wartości średnie dla poszczególnych schematów (patrz: model ekonomiczny, zakładka „Dosing”).

W kolejnej tabeli przedstawiono koszty osiągnięte w każdym cyklu modelu z uwzględnieniem RDI.

Tabela 24. Cykliczny koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu FL.

Substancja czynna	Cykliczny koszt leczenia
Mosunetuzumab (bez RSS)	Cykl 1
	Tydzień 1: █████ zł
	Tydzień 2: █████ zł
	Tydzień 3: █████ zł
	Cykl 2: █████ zł
Cykl 3+: █████ zł	
Mosunetuzumab (z RSS)	Cykl 1
	Tydzień 1: █████ zł
	Tydzień 2: █████ zł
	Tydzień 3: █████ zł
	Cykl 2: █████ zł
Cykl 3+: █████ zł	
rytuksymab	3 290,35 zł

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Substancja czynna	Cykliczny koszt leczenia
bendamustyna	502,01 zł
lenalidomid	33,24 zł
cyklofosfamid	87,38 zł
doksorubicyna	60,74 zł
winkrystyna	91,79 zł
prednizolon	35,78 zł

Koszty substancji czynnych naliczono w stanie PFS w okresie zgodnym z przyjętym czasem trwania terapii (zob. Rozdział 5.3).

6.3 Koszty administracji leczenia

W analizie uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z administracją leczenia specyficzne dla polskiego systemu zdrowia, w zależności od drogi administracji leku oraz sposobu jego refundacji. Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych. Świadczenie w trybie ambulatoryjnym wykonywane jest przede wszystkim w przypadku podania lub wydania pacjentom leku w postaci tabletek lub kapsułek. Z kolei podawanie leków w infuzji dożylniej wymaga zazwyczaj hospitalizacji onkologicznej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę świadczeń NFZ z „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - CTH” (zał. 1 do NFZ 62/2023/DGL), w ramach których potencjalnie możliwe jest rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w niniejszej analizie.

Tabela 25. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego chłoniaka grudkowego stosowanych w programie lekowym (zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL) oraz chemioterapii (zał. 1 do NFZ 62/2023/DGL).

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt*
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	486,72	798,22 zł
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	177,38 zł
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	390	639,60 zł
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	443,46 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych i chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Zarówno mosunetuzumab, jak i chemioterapia podawane są w infuzji dożylniej, w związku z czym w analizie podstawowej przyjęto koszt podania wszystkich substancji czynnych na poziomie wyceny świadczeń hospitalizacji jednodniowej, tj.

- 798,22 zł w każdym dniu podania mosunetuzumabu w ramach programu lekowego (świadczenie „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”; zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL)
- 639,60 zł w każdym dniu podania leków w ramach katalogu chemioterapii (świadczenie „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków”; zał. 1 do NFZ 62/2022/DGL)

Koszty podania naliczono w stanie PFS w okresie zgodnym z przyjętym czasem trwania terapii (zob. Rozdział 5.3).

6.4 Koszty diagnostyki i monitorowania w stanach zdrowotnych

Cykliczne (miesięczne) koszty diagnostyki i monitorowania choroby oszacowano oddzielnie dla następujących stanów zdrowotnych:

- w stanie wolnym od progresji choroby (leczenie w ramach programu lekowego),
- w stanie wolnym od progresji choroby (chemioterapia),
- po wystąpieniu progresji choroby.

Dla terapii w ramach programu lekowego (wnioskowana interwencja), założono, że całość kosztów związanych z diagnostyką oraz monitorowaniem przebiegu choroby w okresie wolnym od progresji będzie zawarta w ryczałcie diagnostycznym (świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaka B-komórkowego (obinutuzumab) – 1 rok terapii” i „Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaka B-komórkowego (obinutuzumab) – 2 i kolejny rok terapii”, zał. 1l do NFZ 175/2023/DGL); wycenę jednostkową oraz miesięczną świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia mosunetuzumabem w ramach programu lekowego.

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego *	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na miesiąc
Diagnostyka w programie leczenia chorych na	2 997,63	1,64 zł	4 916,11 zł	409,68 zł

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego *	Wycena świadczenia	Koszt diagnostyki i monitorowania w przeliczeniu na miesiąc
chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab) – 1 rok terapii				
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaki B-komórkowe (obinutuzumab) – 2 i kolejny rok terapii	1 112,64		1 824,73 zł	152,06 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji programów lekowych przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Jako że leczenie mosunetuzumabem stosowane jest nie dłużej niż przez 17 cykli, w obliczeniach uwzględniono jedynie koszt diagnostyki w pierwszym roku leczenia w ramach programu lekowego. Świadczenie naliczono w pierwszym cyklu terapii.

W przypadku pacjentów otrzymujących chemioterapię raz w miesiącu naliczono świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z Katalogu świadczeń wspomagających (zał. 1j do NFZ 17/2022/DGL); wycenę jednostkową oraz miesięczną świadczenia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów przed progresją choroby.

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego *	Cena świadczenia	Miesięczny koszt świadczenia
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,4	1,64 zł	443,46 zł	443,46 zł

*Aktualną średnią cenę punktu w zakresie realizacji chemioterapii przyjęto na poziomie 1,64 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Po progresji stan pacjentów monitorowany jest podczas wizyty u onkologa, która może zostać rozliczona w ramach świadczenia „W01 Świadczenie pohospitalizacyjne” lub w ramach świadczenia „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ 103/2023/DSOZ). Wycenę obu świadczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów po progresji choroby (NFZ 103/2023/DSOZ).

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia
W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	48	1,67 zł *	80,16 zł

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Świadczenie	Wartość punktowa	Cena punktu rozliczeniowego	Koszt świadczenia
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75		125,25 zł

*Aktualną średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,67 zł, zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Koszty diagnostyki i monitorowania choroby naliczono w okresie przebywania kohorty pacjentów w odpowiednich stanach zdrowia (PFS, po progresji).

6.5 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oszacowano przyjmując założenie, że każdorazowe wystąpienie zdarzenia wymaga hospitalizacji pacjenta. Założenie to jest spójne z definicją zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia uwzględnionych w modelu – wyjątkiem jest zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, której koszt leczenia oszacowano na podstawie kosztu pojedynczej konsultacji ambulatoryjnej. Koszt pojedynczej hospitalizacji dla pozostałych zdarzeń niepożądanych oszacowano przypisując każdemu z wyszczególnionych zdarzeń odpowiednią grupę z katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), w ramach której można rozliczyć hospitalizację związaną z tym zdarzeniem. Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodom w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).

Szczegóły przypisania grup JGP przedstawia kolejna tabela.

Tabela 29. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).

Zdarzenie niepożądane	Odpowiadająca grupa JGP	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [pkt]	Wartość punktu rozliczeniowego	Wycena hospitalizacji
Anemia, trombocytopenia, neutropenia	S06 – Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	1 908,92		3 283,34 zł
Zespół burzy cytokinowej	K54 Autoimmunologiczne zespoły wielogruzołowe	2 013,04	1,72 zł	3 462,43 zł
Hipofosfatemia	K26- Zaburzenia wodno-elektrolityczne	1 960,24		3 371,61 zł

**Aktualną średnią cenę punktu przyjęto na poziomie 1,72 zł (świadczenia z zakresu SZP), zgodnie z zaakceptowaną do realizacji przez Ministra Zdrowia wyceną AOTMiT (AOTMiT WT.543.7.2023, AOTMiT 05/06/2023).

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Jak można zauważyć, dla zdarzeń związanych z chorobami krwi przyjęto jednakowy koszt hospitalizacji. Związane jest to z brakiem możliwości odnalezienia dedykowanych im grup JGP, przez co arbitralnie przypisano im grupy, w których możliwe jest rozliczenie hospitalizacji w zbliżonym zakresie jednostek chorobowych.

Wspomnianym wyżej zdarzeniom niepożądanym niewymagającym hospitalizacji przypisano koszt świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 30. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 103/2023/DSOZ).

Nazwa ambulatoryjnej grupy świadczeń specjalistycznych	Kod produktu	Wartość – punktowa	Wycena punktu rozliczeniowego	Wycena świadczenia
W11- Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	5.30.00.0000011	44,00 zł	1,67 zł	73,48 zł

Koszty poszczególnych zdarzeń niepożądanych uwzględniających prawdopodobieństwo ich wystąpienia, w przeliczeniu na tygodniowe cykle (patrz Rozdział 5.4) przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie.

Zdarzenie niepożądane	Koszt leczenia AEs	
	Mosunetuzumab	Chemioterapia
Wzrost aktywności aminotransferazy alaminowej	0,05 zł	0,05 zł
Anemia	3,21 zł	3,21 zł
Zespół burzy cytokinowej	1,94 zł	1,94 zł
Hipofosfatemia	10,27 zł	10,27 zł
Trombocytopenia	1,84 zł	1,84 zł
Neutropenia	16,94 zł	16,94 zł
Łączny koszt leczenia AEs	34,24 zł	34,24 zł

W analizie przyjęto, że koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych naliczane są w każdym tygodniu modelu obliczeniowego.

6.6 Koszty dalszego leczenia

Stosowanie wybranego schematu leczenia może zostać przerwane m.in. w przypadku nieuzyskania odpowiedzi podczas leczenia lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych uniemożliwiających kontynuowanie leczenia. W takich przypadkach u pacjentów z chłoniakiem grudkowym istnieje możliwość zmiany schematu leczenia lub zapewnienie najlepszej opieki wspomagającej. W ramach przeprowadzonego badania

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ankietowego (zob. *BIA Lunsumio 2023*) zapytano ankietowanych terapie stosowane w ramach dalszego leczenia oraz udziały stosowania każdej z nich. W poniższej tabeli przedstawiono średnie udziały obliczone jako średnią ważoną liczbą pacjentów leczonych w ośrodku reprezentowanym przez ankietowanego. Dla wszystkich porównywanych terapii przyjęto, że odsetki stosowania kolejnych linii leczenia będą jednakowe.

Tabela 32. Udziały terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia (badanie ankietowe).

Rodzaj terapii	Odsetek pacjentów otrzymujący leczenie
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████	██████
██████████	██████
██████	██████
██████████	██████
██████	██████

Koszty schematów lekowych przyjęto analogiczne do kosztów oszacowanych w Rozdziałach 6.2 i 6.3. Koszt radioterapii obliczono na podstawie wartości punktowej świadczenia 5.07.01.0000060 „Telera-dioterapia paliatywna frakcjonowana”, którego wartość punktowa wynosi 3 551. Po uwzględnieniu ceny punktu rozliczeniowego dla produktów z katalogu radioterapii, wynoszącej 1,45 zł oszacowano, że świadczenie radioterapii wynosi 5 148,95 zł. Dodatkowo w odpowiedziach ankietowani uwzględnili wykonanie u pacjentów autologicznego przeszczepu komórek macierzystych ASCT. Koszt ASCT przyjęto analogicznie do kosztu oszacowanego w ramach analizy dla azacytydyny (*AE Onureg 2022*) w wysokości 276 712,19 zł.

Koszty dalszego leczenia po uwzględnieniu udziałów poszczególnych terapii przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Całkowity koszt dalszych linii leczenia.

Wcześniejsze leczenie	Koszt dalszego leczenia
Mosunetuzumab	██████ zł
RWD	36 248,68 zł

Koszty naliczono przez cały okres przebywania pacjentów w stanie OS po progresji choroby.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

6.7 Koszty opieki końca życia

Opieka terminalna stanowi szczególną jednostkę kliniczną w ramach opieki paliatywnej. Odbывается się ona w specjalistycznych ośrodkach, którymi na ogół są hospicja lub oddziały medycyny paliatywnej w szpitalach.

Koszty opieki terminalnej obliczono zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie ekonomicznej dla rybo-cyklibu, *AE Kisqali 2017*. W analizie tej przyjęto, że część pacjentów poddana będzie opiece w szpitalu na oddziale opieki paliatywnej. Całkowity koszt opieki końca życia oszacowano na ██████████ zł (stan na 2017 rok). Na potrzeby niniejszego opracowania skorygowano je o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, z ang. *Consumer Price Index*) w kategorii Zdrowie za okres od 2017 roku do 2022 roku (ostatni dostępny okres w ramach bazy danych Bank Danych Lokalnych udostępnianej przez Główny Urząd Statystyczny¹). Łączny wzrost cen świadczeń opieki zdrowotnej w analizowanym okresie oszacowano na 22,0%.

Łączny koszt opieki końca życia po uwzględnieniu powyższej korekty oszacowano na ██████████ zł. Koszt ten był naliczany w modelu ekonomiczny jednorazowo, w momencie śmierci pacjenta.

7 Walidacja modelu

7.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzeniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartościach wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel®).

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzono, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników

¹ Dostęp online: <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/start>.

zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- przyjęcie minimalnych (maksymalnych wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości zużytych zasobów (np. średniej dawki leku, średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- zwiększenie (redukcja) użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniły się,
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w Rozdziale 10.

7.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania mosunetuzumabu we wskazaniu leczenia nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Porównanie wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji.

7.3 Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono dodatkowy szybki przegląd literatury poprzez *Google*, którego celem było odnalezienie badań obserwacyjnych, opracowań rejestrów medycznych lub innych doniesień zawierających dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od progresji (PFS), u chorych na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego chłoniaka grudkowego.

W trakcie wyszukiwania nie odnaleziono innych badań (poza badaniem *GO29781*) dotyczących wnioskowanej interwencji. Z tego względu dokonano porównania danych dotyczących komparatora (lenalidomid + rytuksymab oraz monoterapia rytuksymabem) z modelem oraz źródeł zewnętrznych.

Odnalezione badanie dotyczyło pacjentów z nawrotowym lub opornym FL z badania III fazy z randomizacją *AUGMENT* (publikacja *Blair 2020*). Porównanie danych przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 34. Porównanie mediany PFS z badania *Blair 2020*.

Źródło	Mediana PFS
<i>Blair 2020</i>	Rytuksymab + Lenalidomid: 39,4 mies. Rytuksymab (mono): 13,9 mies.
Dane w modelu	Wszystkie terapie: 14,5 mies.

Mediana PFS dla terapii RL jest wyższa od mediany czasu przebywania w stanie PFS dla wszystkich komparatorów (uśredniony komparator RWD), natomiast dla monoterapii rytuksymabem mediana przebywania w stanie PFS jest niższa od modelowanej. Biorąc pod uwagę różnicę między stosowanymi terapiami oraz ich mnogość można stwierdzić, że uśrednione przeżycie w stanie PFS dla komparatorów zostało prawidłowo oszacowane.

8 Zestawienie parametrów modelu

8.1 Analiza podstawowa

Zestawienie parametrów (danych wejściowych) modelu ekonomicznego w formie tabelarycznej przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry ogólne		
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego	<i>AOTMiT 2016</i>
Horyzont czasowy	██████████	założenie własne
Długość cyklu modelu	██████████	założenie własne
Roczna stopa dyskonta dla kosztów	5,0%	<i>AOTMiT 2016</i>
Roczna stopa dyskonta dla efektów	3,5%	<i>AOTMiT 2016</i>
Charakterystyka wyjściowa populacji docelowej		
Średni wiek/mediana	60,0 lat	<i>GO29781</i>
Średnia masa ciała	81,4 kg	<i>GO29781</i>
Odsetek mężczyzn	61,1%	<i>GO29781</i>
Średnia powierzchnia ciała (BSA)	1,96 m ²	<i>GO29781</i>

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Parametry dotyczące efektywności klinicznej		
Krzywa PFS dla MOS	Model parametryczny Weibull'a	Dopasowanie parametryczne do indywidualnych danych PFS z badania GO29781
Hazard względny PFS (MOS vs RWD)	0,82 (95% CI: 0,53; 1,27)	McGough 2022
Krzywa OS dla MOS	Model parametryczny Weibull'a	Dopasowanie parametryczne do indywidualnych danych OS z badania GO29781
Hazard względny OS (MoS vs RWD)	0,43 (95% CI: 0,19; 0,94)	McGough 2022
Krzywa TToT dla MOS	Krzywa KM + model wykładniczy	Dopasowanie parametryczne do indywidualnych danych TToT z badania GO29781
Krzywa TToT dla RWD	Model Weibull'a dla stanu PFS	Założenie leczenia do momentu progresji choroby
Maksymalny czas leczenia rytuksymabem, bendamustyną i CHT	24 tygodnie	PTOK 2020
Maksymalny czas leczenia lenalidomidem	48 tygodni	PTOK 2020
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3	Zmienna tabelaryczna (zob. Tabela 15)	GO29781
Użyteczności stanów zdrowia		
Użyteczność w stanie przed progresją choroby	■	Na podstawie badania GO29781
Użyteczność w stanie po progresji choroby	■	Na podstawie badania GO29781
Parametry kosztowe		
Koszt opakowania Lunsumio 1 fiol. a 1 mg	Z RSS: ■ zł Bez RSS: ■ zł	Dane od Wnioskodawcy
Koszt opakowania Lunsumio 1 fiol. a 30 mg	Z RSS: ■ zł Bez RSS: ■ zł	Dane od Wnioskodawcy
Pozostałe koszty substancji czynnych	Zestawienia tabelaryczne, zob. Rozdział 6.1	Na podstawie DGL 29/12/2023, MZ 11/12/2023 oraz platformazakupowa.pl
Koszt podania MOS	798,22 zł	Zał. 1k do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Podanie leku z katalogu chemioterapii, podanie podskórne/dożylne	639,60 zł	Zał. 1 do NFZ 62/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Podanie leku z katalogu chemioterapii, podanie doustne	177,38 zł	Zał. 1 do NFZ 62/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (Rok 1)	4 916,11 zł	Zał. 1j do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Parametr	Wartość	Źródło/założenie
Koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (Rok 2+)	1 824,73 zł	Zał. 1j do NFZ 175/2023/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (MOS = RWD)	35,08 zł	statystyki.nfz.gov.pl; NFZ 103/2023/DSOZ; AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Miesięczny koszt diagnostyki i monitorowania leczenia CHT	443,46 zł	zał. 1j do NFZ 17/2022/DGL (wartość punktowa); AOTMiT 05/06/2023, AOTMiT WT.543.7.2023 (cena punktu)
Koszty diagnostyki i monitorowania po progresji choroby	Zestawienie tabelaryczne, zob. Tabela 28, str. 47	DGL 69/2023
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Zestawienie tabelaryczne, zob. Rozdział 6.5	Na podstawie Budde 2022, NFZ 57/2023/DSOZ i www.statystyki.nfz.gov.pl
Koszty leczenia po progresji choroby	Zestawienie tabelaryczne, zob. Rozdział 6.6	Na podstawie badania ankietowego
Koszt opieki terminalnej	15 424,51 zł	AE Kisqali 2017, z aktualizacją o CPI za lata 2018-2022

8.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniższej tabeli zestawiono informacje dotyczące scenariuszy testowanych w ramach deterministycznej analizy wrażliwości. Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na zmienność wyników.

Wykres 8. Warianty testowane w deterministycznej analizie wrażliwości.

Lp.	Wariant analizy	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW 1	stopa dyskontowa	Koszty: 5% Efekty: 3,5%	Koszty: 0% Efekty: 0%	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
AW 2			10 lat	
AW 3			20 lat	
AW 4			30 lat	
AW 5			40 lat	
AW 6	koszt jednostkowy leków refundowanych	rytuksymab: 3,6559 zł/mg bendamustyna: 1,3387 zł/mg lenalidomid: 0,2374 zł/mg doksorubicyna: 0,6074 zł/mg	rytuksymab: 3,5441 zł/mg bendamustyna: 1,3093 zł/mg lenalidomid: 0,2155 zł/mg doksorubicyna: 0,6050 zł/mg	Minimalne wartości z okresu styczeń-czerwiec 2023 r. lub najniższa cena przetargowa

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Lp.	Wariant analizy	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW 7			rytuksymab: 3,7904 zł/mg bendamustyna: 1,3673 zł/mg lenalidomid: 0,2594 zł/mg doksorubicyna: 0,6147 zł/mg	Maksymalne wartości z okresu styczeń-czerwiec 2023 r. lub najwyższa cena przetargowa
AW 8	udziały SoC			Zgodnie z głównym badaniem dotyczącym porównawczej skuteczności MOS (McGough 2022)
AW 9				Założenie własne
AW 10				
AW 11	zużycie Lunsumio zgodne z badaniem GO29781 (Budde 2022)	100%	93,75%	Założenie RDI jak dla rytuksymabu
AW 12	koszt opieki terminalnej	15 424,51 zł/pacjent	13 882,06 zł/pacjent	Wartości skrajne przyjęte na poziomie SE = 10%
AW 13			16 996,96 zł/pacjent	
AW 14	alternatywny model PFS	MOS: Weibulla; RWD: HR(PFS) = 0,82 (McGough 2022)	MOS: log-logistyczny	Alternatywny model parametryczny o akceptowalnej jakości dopasowania do danych PFS z badania Budde 2022 w ramieniu MOS
AW 15			MOS: log-normalny	
AW 16	alternatywny model OS	MOS: Weibulla RWD: HR(OS) = 0,43 (McGough 2022)	MOS/RWD: wykładniczy	Niezależne dopasowanie modeli parametrycznych do danych OS z badania Budde 2022 (MOS) i z bazy Flatiron (RWD)
AW 17			MOS/RWD: log-normalny	
AW 18	użyteczności stanów zdrowia	Użyteczności z badania GO29781: PFS – progresja –	PFS – progresja –	Wartości skrajne przyjęte na poziomie SE = 10%
AW 19			PFS – progresja –	
AW 20			PFS – 0,807 progresja – 0,758	Alternatywne źródło: zgodnie z badaniem Haukaas 2018
AW 21			PFS – 0,805 progresja – 0,618	Alternatywne źródło: zgodnie z badaniem Wild 2006
AW 22	czas leczenia MOS	Zgodnie z krzywą TToT	Zgodnie z krzywą PFS	Teoretyczna, maksymalna długość leczenia w programie lekowym

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Lp.	Wariant analizy	Założenie analizy podstawowej	Założenie analizy scenariuszowej	Uzasadnienie rozważanego scenariusza
AW 23	czas leczenia dla schematów z rytuksymabem, bendamustyną i chemioterapią	24 tyg.	12 tyg.	Założenie arbitralne w związku z niepewnością co do długości leczenia na tym etapie choroby (linia 3+)
AW24			36 tyg.	

Na podstawie przyjętych powyżej założeń uzyskano 24 scenariusze testowane w ramach analizy wrażliwości, których wyniki przedstawiono w Rozdziale 10.

8.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W kolejnej tabeli przedstawiono opis założeń dotyczących uwzględnionych w probabilistycznej analizie wrażliwości parametrów oraz przypisanych im rozkładów probabilistycznych.

Tabela 36. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.

Kategoria parametrów	Wykorzystane rozkłady	Komentarz/założenia
Charakterystyka populacji docelowej	normalny	Dotyczy charakterystyk mających wpływ na dawkowanie leków (powierzchnia ciała, waga) oraz odsetka pacjentów płci męskiej
Względna intensywność dawek	normalny	W oparciu o dane z badania <i>GO29781</i>
Hazard względny przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby	normalny	Na podstawie wartości średnich i błędów standardowych dla HR, uzyskanych w analizie <i>post-hoc</i>
Koszty administracji leczenia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma
Koszty monitorowania leczenia	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	gamma	Kosztom przypisano rozkłady gamma
Wartości użyteczności stanów zdrowia	beta	Na podstawie wartości średnich i błędów standardowych
Parametry modeli (PFS i OS) wykorzystanych do ekstrapolacji danych z badania <i>GO29781</i> w ramach analizy przeżycia	Normalny (modele wykładnicze); wielowymiarowy normalny (modele z >1 parametrem)	W oparciu o przeprowadzoną analizę statystyczną manipulowano wartościami parametrów rozkładu (np. parametrem odpowiadającym za kształt lub skalę danego modelu)

Wyniki probabilistycznej AW przedstawiono w Rozdziale 10.2.

9 Wyniki analizy podstawowej

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego odpowiedzialnego za finansowanie świadczeń opieki zdrowotnej (Narodowy Fundusz Zdrowia). Ze względu na marginalne koszty ponoszone

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

przez pacjenta w ramach leczenia odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Wszystkie wyniki są podane w przeliczeniu na jednego pacjenta, w horyzoncie dożywotnim, z uwzględnieniem rekomendowanych przez AOTMiT rocznych stóp dyskontowych, odpowiednio 5,0% dla ponoszonych kosztów oraz 3,5% dla osiągniętych efektów zdrowotnych

9.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych

W poniższej tabeli zebrano podsumowanie kosztów ponoszonych na leczenie miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego chłoniaka grudekowego, z wyodrębnieniem poszczególnych kategorii kosztów.

Tabela 37. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.

Kategoria	Mosunetuzumab	RWD	Inkrementalne
Koszt w stanie przed progresją			
Koszty refundacji Lunsumio (z RSS)	██████	0 zł	██████
Koszty refundacji Lunsumio (bez RSS)	██████	0 zł	██████
Koszty pozostałych leków	██████	21 987 zł	██████
Koszty administracji leczenia	██████	4 723 zł	██████
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	██████	690 zł	██████
Koszty diagnostyki i monitorowania	██████	2 321 zł	██████
Łącznie (z RSS)	██████	29 721 zł	██████
Łącznie (bez RSS)	██████	29 721 zł	██████
Koszt w stanie po progresji choroby			
Koszty BSC	██████	38 783 zł	██████
Koszty opieki terminalnej	██████	12 082 zł	██████
Łącznie	██████	50 866 zł	██████
Koszt całkowity			
Łącznie (z RSS)	██████	80 586 zł	██████
Łącznie (bez RSS)	██████	80 586 zł	██████

Średni koszt leczenia FL w ramieniu mosunetuzumabu oszacowano na ██████ zł (██████ zł w wariantcie nieuwzględniającym RSS), natomiast koszt terapii w ramieniu RWD wynosi **80,6 tys. zł**.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudekowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

W kolejnej tabeli zestawiono efekty zdrowotne osiągnięte w modelu.

Tabela 38. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.

Kategoria	Mosunetuzumab	RWD	Inkrementalne
Dyskontowane lata życia skorygowane o jakość (QALY)			
Przed progresją	1,75	1,43	0,32
Po progresji	4,39	2,13	2,27
Całkowite QALY	6,15	3,56	2,59
Dyskontowane lata życia (LYG)			
Przed progresją	2,19	1,79	0,40
Po progresji	6,04	2,89	3,15
Całkowite LYG	8,23	4,68	3,55
Inne wyniki zdrowotne			
Mediana PFS	18,17 mies.	14,49 mies.	3,68 mies.
Mediana OS	105,33 mies.	49,22 mies.	56,11 mies.

Zastosowanie leczenia mosunetuzumabem wiąże się z uzyskaniem **8,23 LYG** oraz **6,15 QALY**. Z kolei w ramieniu RWD pacjenci otrzymujący leczenie zyskali **4,68 LYG** oraz **3,56 QALY**.

9.2 Analiza inkrementalna

Analizę inkrementalną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT (*AOTMiT 2016*) formie analizy kosztów-użyteczności (dla zyskanych lat życia skorygowanych o jakość – QALY) i kosztów-efektywności (dla zyskanych lat życia – LYG).

9.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniższa tabela przedstawia wyniki analizy podstawowej porównującej MOS z chemioterapią w przeliczeniu na jednego pacjenta w horyzoncie dożywotnym w wariancie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka dla produktu Lunsumio.

Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Mosunetuzumab	RWD	Inkrementalne
Całkowite koszty	██████████	80 586 zł	██████████
Uzyskane QALY	6,15	3,56	2,59
Uzyskane LYG	8,23	4,68	3,55
ICUR [za QALY]		██████████	

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Kategoria	Mosunetuzumab	RWD	Inkrementalne
ICER [za LYG]			

Zastosowanie mosunetuzumabu zamiast obecnie stosowanej praktyki w leczeniu FL wiąże się z koniecznością poniesienia dodatkowych kosztów przez płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] zł w przeliczeniu na jednego pacjenta. Jednocześnie dzięki wyższej skuteczności MOS nad RWD, przeciętnie u jednego pacjenta można oczekiwać dodatkowego efektu zdrowotnego w postaci **2,59 QALY** oraz **3,55 LYG**.

Otrzymana w analizie wartość ICUR, czyli inkrementalny koszt uzyskania roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora wynosi [REDACTED] zł/QALY i znajduje się [REDACTED] obowiązującego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce, wynoszącego 190 380 zł/QALY. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED] zł/LYG.

9.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W kolejnej tabeli przedstawiono wyniki analizy podstawowej w przeliczeniu na jednego pacjenta w wariantcie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Mosunetuzumab	RWD	Inkrementalne
Całkowite koszty	[REDACTED]	80 586 zł	[REDACTED]
Uzyskane QALY	6,15	3,56	2,59
Uzyskane LYG	8,23	4,68	3,55
ICUR [za QALY]		[REDACTED]	
ICER [za LYG]		[REDACTED]	

Bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka koszty leczenia produktem leczniczym Lunsumio wzrastają do [REDACTED] zł (wzrost o [REDACTED] zł względem wariantu z RSS). Wartość wskaźnika ICUR w wariantcie bez uwzględnienia RSS wyniosła [REDACTED] zł/QALY i jest **poniżej** obowiązującego progu opłacalności dla technologii lekowych. Koszt zyskania dodatkowego roku życia oszacowano na [REDACTED] zł/LYG.

9.3 Analiza progowa

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań produktów leczniczych Lunsumio, 1 fiol. a 1 mg oraz Lunsumio, 1 fiol. a 30 mg, przy których koszt uzyskania

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (190 380 zł/QALY).

Ceny progowe wyznaczono przy założeniu jednakowej ceny miligrama substancji czynnej dla obu prezentacji Lunsumio, tj. zgodnie z wnioskowanymi warunkami finansowania.

Tabela 41. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).

Prezentacja	Progowa cena zbytu netto	Progowa cena zbytu brutto ¹⁾
Lunsumio, 1 fiol. a 1 mg	██████████	██████████
Lunsumio, 1 fiol. a 30 mg	██████████	██████████

¹⁾ Uwzględniająca podatek VAT oraz marżę hurtową

Obliczone ceny progowe brutto są ██████████ od wnioskowanych cen hurtowych brutto zarówno w wariantcie uwzględniającym proponowany instrument dzielenia ryzyka jak i nieuwzględniającym RSS.

W analizie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji, gdyż nie odnaleziono badania z randomizacją dowodzącego wyższości MOS nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym w poniższej tabeli zaprezentowano wyniki obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (MZ 08/01/2021).

Tabela 42. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (wariant z RSS).

Punkt Rozporządzenia (§5. ust. 6.)	Obliczenia	Komentarz
1) oszacowanie kosztu stosowania wnioskowanej technologii;	██████████	Patrz: Tabela 39
2) oszacowanie współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	Ponieważ w analizie zdefiniowano jeden zbiorczy komparator, nie jest konieczna kalkulacja współczynników, o których mowa w Rozporządzeniu – w dalszych obliczeniach odnoszono się do ramienia RWD.	Patrz: Tabela 39
3) kalkulację urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2.	Urzędowa cena zbytu MOS wynosi: <ul style="list-style-type: none"> • ██████████ zł/opakowanie 1 mg; • ██████████ zł/opakowanie 30 mg 	Obliczono na podstawie cen progowych brutto, odejmując marżę hurtową w wysokości 6%.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Oszacowana cena zbytu netto leku Lunsumio przy której koszt terapii MOS zrównuje się z kosztem RWD wynosi █████ zł/opakowanie 1 mg oraz █████ zł/opakowanie 30 mg i jej wartość jest taka sama w wariacie z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

10 Wyniki analizy wrażliwości

W celu oszacowania wpływu przyjętych założeń, a także niepewności wyznaczenia parametrów modelu ekonomicznego przeprowadzono rozległą analizę wrażliwości, która składała się z:

- Deterministycznej analizy wrażliwości,
- Probabilistycznej analizy wrażliwości.

W kolejnych dwóch rozdziałach przedstawiono wyniki przeprowadzonych obliczeń.

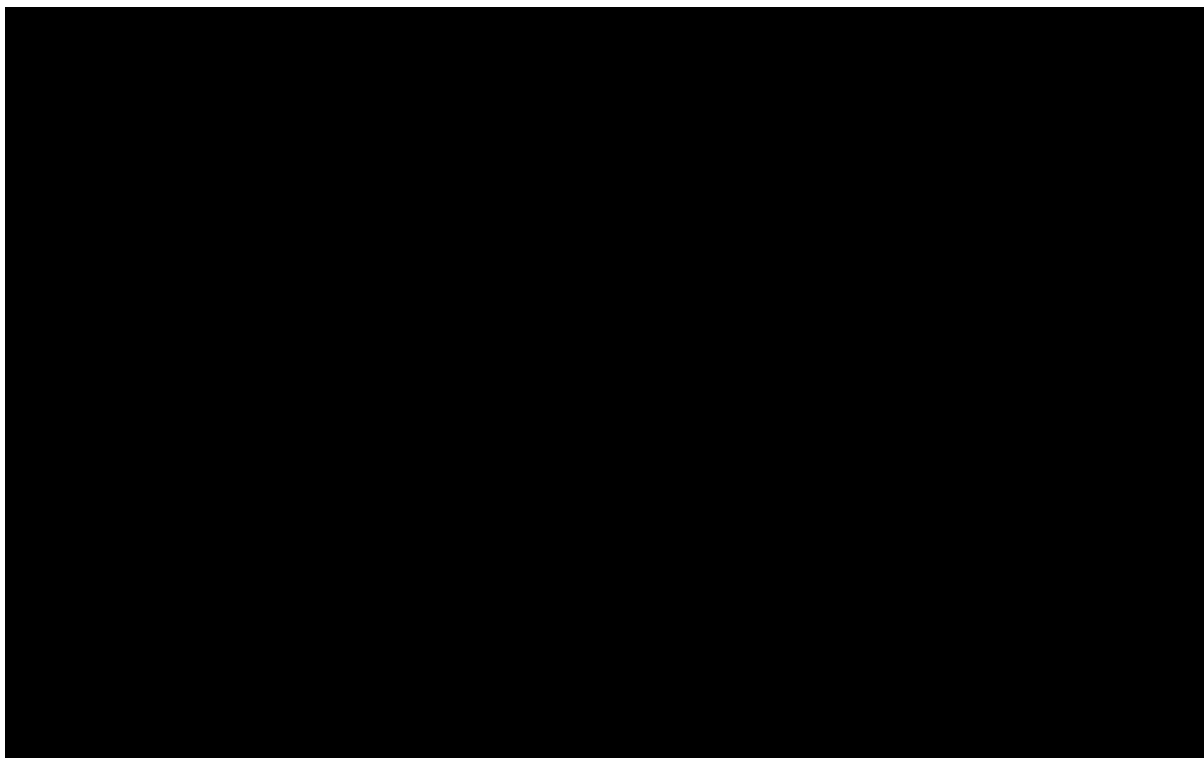
10.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono oddzielnie w dwóch wariantach – z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lunsumio. Testowane parametry oraz założenia przedstawiono w Rozdziale 8.2.

10.1.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Lunsumio. Wykres 9 prezentuje wartości wskaźnika ICUR uszeregowane rosnąco.

Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.



AP – analiza podstawowa.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie inkrementalnych kosztów, efektów, wartości ICUR oraz jego zmianę w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego.

Tabela 43. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.

Wariant	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt	ICUR	Zmiana ICUR
Analiza podstawowa	██████	2,59	██████	-
AW 1	██████	3,77	██████	-29,7%
AW 2	██████	1,38	██████	+86,2%
AW 3	██████	2,38	██████	+8,6%
AW 4	██████	2,70	██████	-4,0%
AW 5	██████	2,78	██████	-6,9%
AW 6	██████	2,59	██████	+0,1%
AW 7	██████	2,59	██████	-0,2%
AW 8	██████	2,59	██████	+0,8%
AW 9	██████	2,59	██████	+0,2%
AW 10	██████	2,59	██████	+0,4%
AW 11	██████	2,59	██████	-5,3%
AW 12	██████	2,59	██████	+0,1%
AW 13	██████	2,59	██████	-0,1%

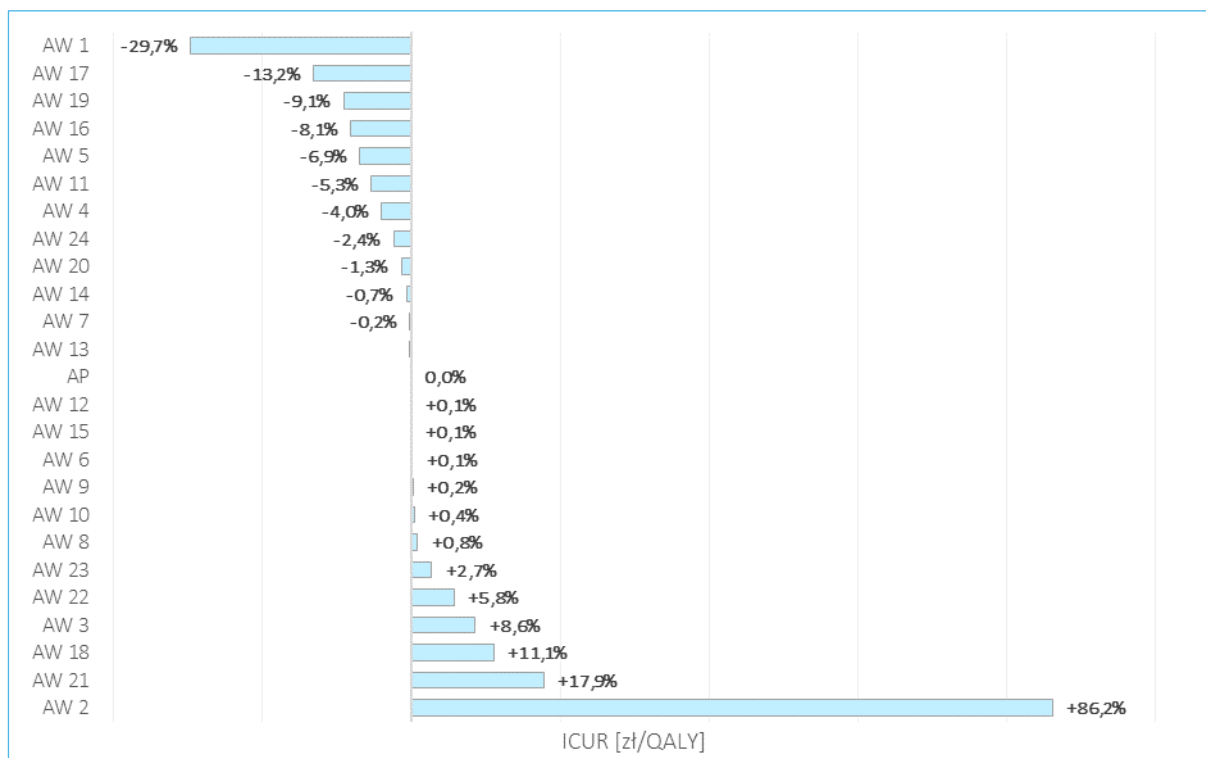
Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wariant	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt	ICUR	Zmiana ICUR
AW 14	█	2,61	█	-0,7%
AW 15	█	2,60	█	+0,1%
AW 16	█	2,82	█	-8,1%
AW 17	█	2,98	█	-13,2%
AW 18	█	2,33	█	+11,1%
AW 19	█	2,85	█	-9,1%
AW 20	█	2,62	█	-1,3%
AW 21	█	2,20	█	+17,9%
AW 22	█	2,59	█	+5,8%
AW 23	█	2,59	█	+2,7%
AW 24	█	2,59	█	-2,4%

Dodatkowo, zmianę wartości wskaźnika ICUR przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 10. Zmiana wartości ICUR w deterministycznej analizie wrażliwości – wariant z RSS.



AP – analiza podstawowa.

Największy wzrost wskaźnika ICUR odnotowano przy założeniu 10-letniego horyzontu czasowego (AW 2; +86,2%) oraz alternatywnego zestawu użyteczności stanów zdrowia (AW 21; za *Wild 2006*; +17,9%). Wyraźny spadek wartości ICUR wystąpił natomiast w wariantcie bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (AW 1; -29,7%) oraz przy założeniu innego rodzaju niezależnych modeli OS (AW 17; -13,2%).

Lunsumio (mosunetuzumab)

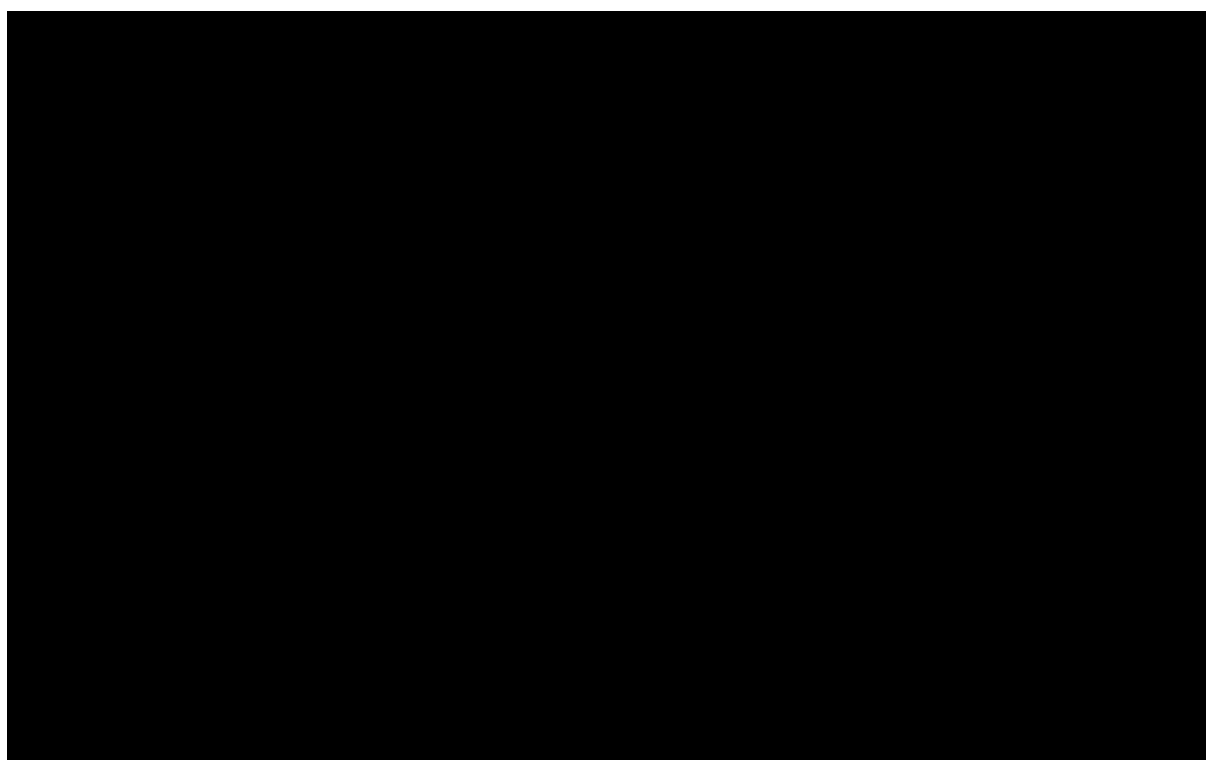
w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

MOS/RWD: log-normalny, -13,2%). W większości pozostałych testowanych wariantów zmiana wskaźnika ICUR nie przekroczyła 10% wartości wyjściowej i znajdował się on poniżej obowiązującego progu opłacalności.

10.1.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla leku Lunsumio. Wykres 9 prezentuje wartości wskaźnika ICUR uszeregowane rosnąco.

Wykres 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



AP – analiza podstawowa.

Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie inkrementalnych kosztów, efektów, wartości ICUR oraz jego zmianę w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości względem wariantu podstawowego.

Tabela 44. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.

Wariant	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt	ICUR	Zmiana ICUR
Analiza podstawowa	██████	2,59	██████	-
AW 1	██████	3,77	██████	-29,7%
AW 2	██████	1,38	██████	+86,3%
AW 3	██████	2,38	██████	+8,6%

Lunsumio (mosunetuzumab)

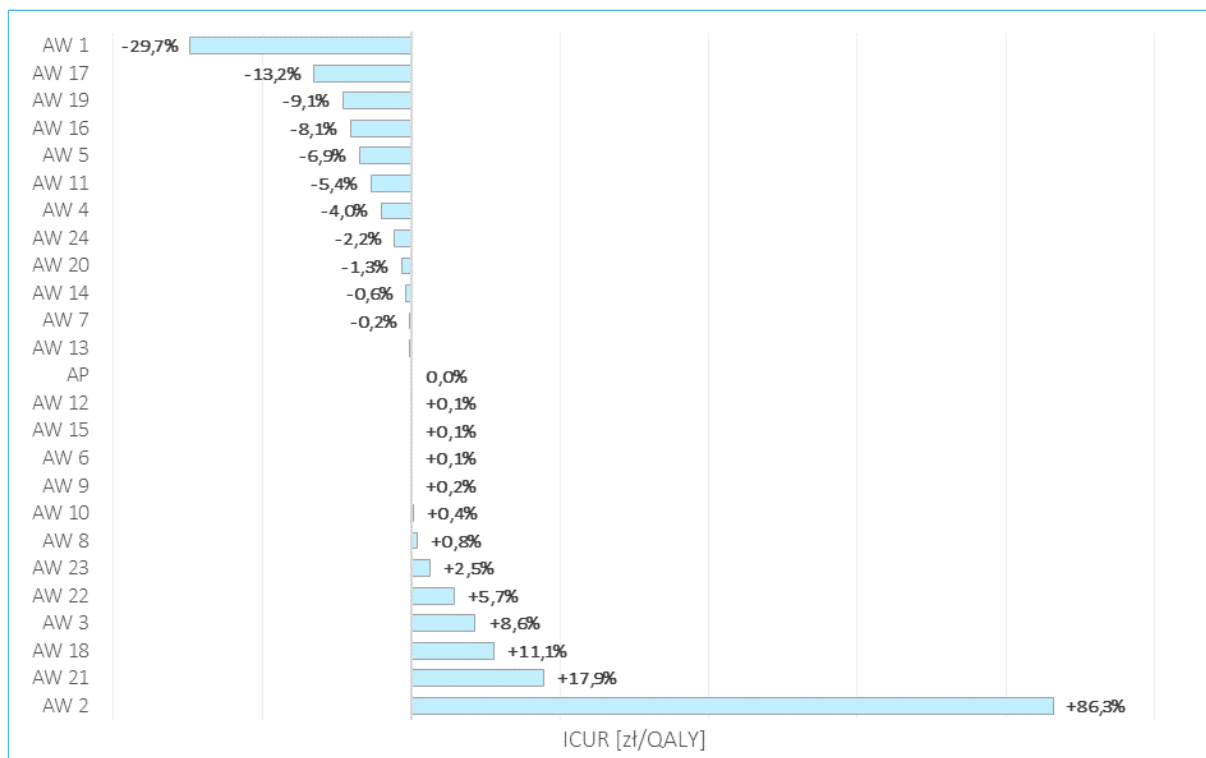
w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wariant	Inkrementalny koszt	Inkrementalny efekt	ICUR	Zmiana ICUR
AW 4	██████	2,70	██████	-4,0%
AW 5	██████	2,78	██████	-6,9%
AW 6	██████	2,59	██████	+0,1%
AW 7	██████	2,59	██████	-0,2%
AW 8	██████	2,59	██████	+0,8%
AW 9	██████	2,59	██████	+0,2%
AW 10	██████	2,59	██████	+0,4%
AW 11	██████	2,59	██████	-5,4%
AW 12	██████	2,59	██████	+0,1%
AW 13	██████	2,59	██████	-0,1%
AW 14	██████	2,61	██████	-0,6%
AW 15	██████	2,60	██████	+0,1%
AW 16	██████	2,82	██████	-8,1%
AW 17	██████	2,98	██████	-13,2%
AW 18	██████	2,33	██████	+11,1%
AW 19	██████	2,85	██████	-9,1%
AW 20	██████	2,62	██████	-1,3%
AW 21	██████	2,20	██████	+17,9%
AW 22	██████	2,59	██████	+5,7%
AW 23	██████	2,59	██████	+2,5%
AW 24	██████	2,59	██████	-2,2%

Podobnie jak w wariancie z RSS, największy wzrost wskaźnika ICUR odnotowano przy założeniu 10-letniego horyzontu czasowego (AW 2) oraz alternatywnego zestawu użyteczności stanów zdrowia (AW 21). Wyraźny spadek wartości ICUR wystąpił natomiast w wariancie bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych (AW 1) oraz przy założeniu innego rodzaju niezależnych modeli OS (AW 17).

Zmianę wartości wskaźnika ICUR przedstawiono graficznie na poniższym wykresie.

Wykres 12. Zmiana wartości ICUR w deterministycznej analizie wrażliwości – wariant bez RSS.



AP – analiza podstawowa.

W większości pozostałych testowanych wariantów zmiana wskaźnika ICUR nie przekroczyła 10% wartości wyjściowej.

10.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu przedstawiono w Rozdziale 8.3. Opisywane wyniki wygenerowano przeprowadzając 2 000 niezależnych symulacji modelu.

10.2.1 Wariant z uwzględnieniem RSS

W poniższej tabeli zebrano uśrednione wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lunsumio.

Tabela 45. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z RSS.

Kategoria	Mosunetuzumab	RWD	Różnica (MOS vs RWD)	Zmiana względem AP
Koszty	██████ zł	80 217 zł	██████ zł	0,1%
QALY	6,15	3,45	2,70	4,3%
ICUR		██████		-4,1%

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Średnie inkrementalne koszty uzyskane w ramach analizy wrażliwości są zbliżone do tych uzyskanych w analizie podstawowej (różnica 0,1%). Różnica między uzyskanymi wynikami wynika przede wszystkim z różnicy w uzyskanych efektach, gdzie zmiana względem analizy podstawowej wynosi 4,3%.

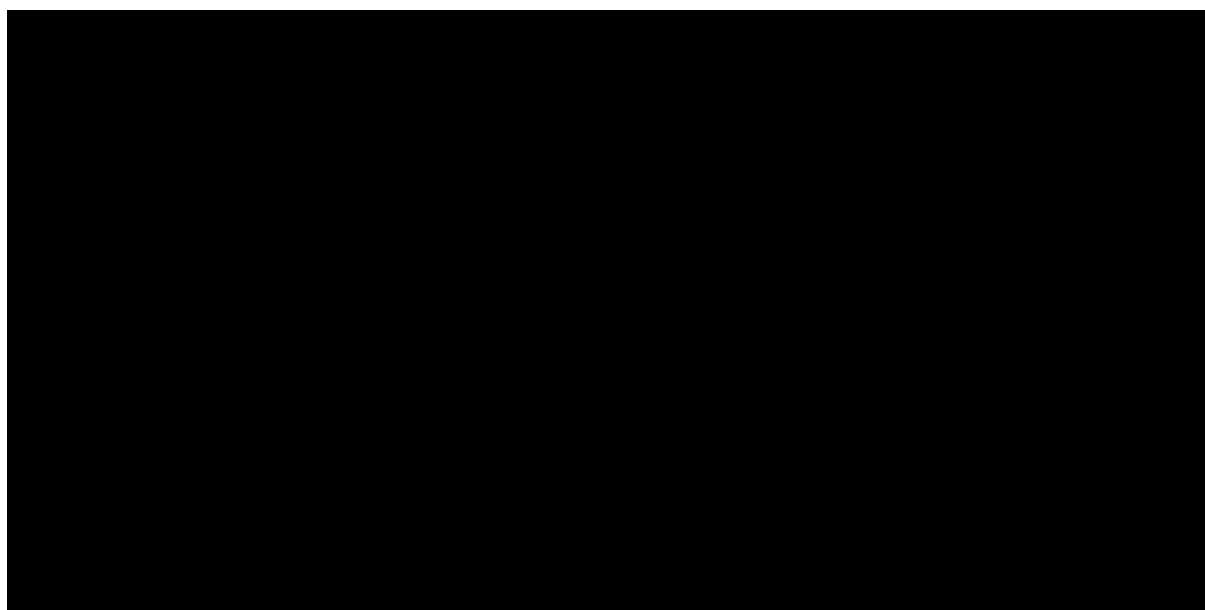
Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant z RSS.

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów (MOS vs RWD) (zł)	Rozkład inkrementalnych efektów (MOS vs RWD) (QALY)
Średnia	██████████	2,70
95% CI	██████████	(0,398; 4,360)
Skośność	0,06	-0,54
Kurtoza	0,95	0,43
Współczynnik korelacji kosztów i efektów		0,53

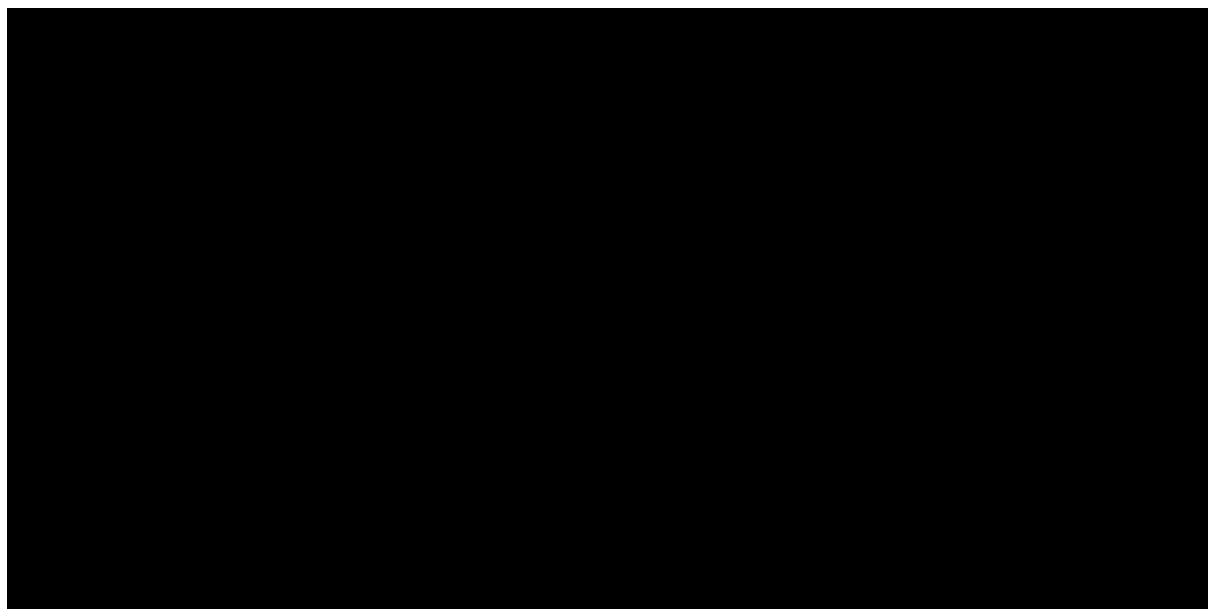
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (MOS) a komparatorem (RWD). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają ██████████ koszt całkowity (oś rzędnych) oraz ██████████ efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Lunsumio.

Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.



Kolejny wykres przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant z RSS.



Prawdopodobieństwo opłacalności leczenia mosunetuzumabem zamiast RWD wynosi ■% przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie ustawowego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

10.2.2 Wariant bez uwzględnienia RSS

W poniższej tabeli zebrano uśrednione wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w wariacie bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Lunsumio.

Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez RSS.

Kategoria	Mosunetuzumab	RWD	Różnica (MOS vs RWD)	Zmiana względem AP
Koszty	■	80 218 zł	■	7,1%
QALY	6,15	3,46	2,70	4,2%
ICUR		■		2,8%

Różnica między uzyskanymi wynikami (2,8%) wynika przede wszystkim z różnicy w średnich inkrementalnych kosztach (różnica 7,1%). Zmiana w uzyskanych efektach względem analizy podstawowej wynosi 4,2%.

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

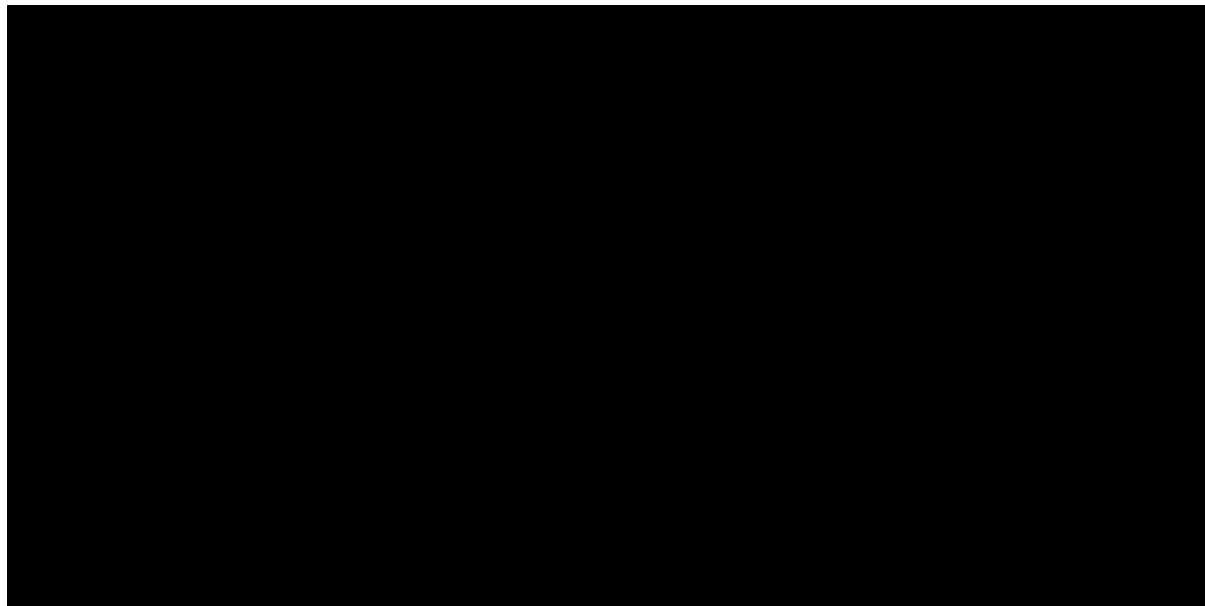
Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 48. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant bez RSS.

Statystyka	Rozkład inkrementalnych kosztów (MOS vs RWD) (zł)	Rozkład inkrementalnych efektów (MOS vs RWD) (QALY)
Średnia	██████████	2,70
95% CI	██████████████████	(0,475; 4,329)
Skośność	0,50	-0,63
Kurtoza	4,46	0,58
Współczynnik korelacji kosztów i efektów		0,55

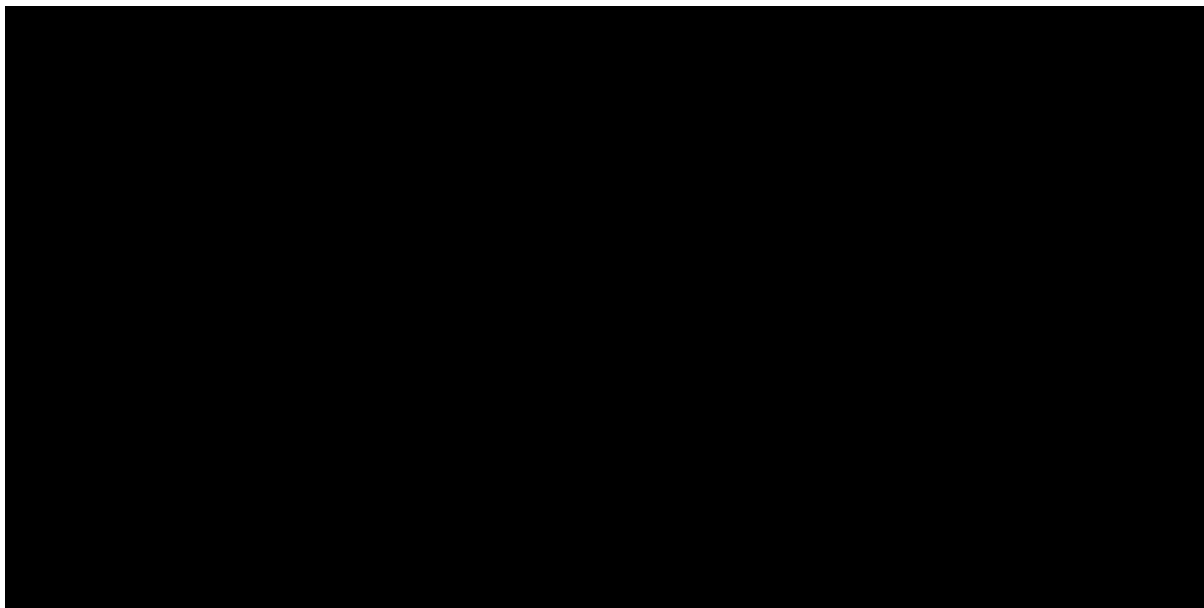
Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w których każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz wyników zdrowotnych (QALY) między ocenianą interwencją (MOS) a komparatorem (RWD). Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają ██████████ koszt całkowity (oś rzędnych) oraz ██████████ efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii z zastosowaniem produktu Lunsumio.

Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.



Kolejny wykres przedstawia krzywą akceptowalności kosztów-efektywności, obrazującą prawdopodobieństwo kosztowej efektywności wnioskowanej interwencji jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY).

Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant bez RSS.



Prawdopodobieństwo opłacalności leczenia mosunetuzumabem zamiast RWD wynosi ■% przy gotowości do zapłaty za jednostkę efektu na poziomie ustawowego progu opłacalności (190 380 zł/QALY).

11 Ograniczenia analizy

W niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu leczenia pacjentów chorych na zaawansowanego chłoniaka grudkowego. W ramach modelowania wymagane było uwzględnienie wielu parametrów wpływających na wyniki zdrowotne oraz koszty, które to parametry pochodziły z różnych źródeł lub cechowały się niepewnością estymacji. Poniżej przedstawiono ograniczenia analizy odnoszące się do przeprowadzonego modelowania:

Porównanie pośrednie z wybranym komparatorem

Proponowane zapisy programu leczenia chorych na chłoniaka grudkowego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia, pozycjonują mosunetuzumab po zastosowaniu domyślnych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych, obejmujących skojarzone schematy z obinutuzumabem, rytuksymabem, bendamustyną lub lenalidomidem. Oznacza to, że mosunetuzumab w polskiej praktyce klinicznej zastępował będzie paliatywne schematy chemioterapii, zazwyczaj stosowane też na wcześniejszych liniach leczenia (*PTOK 2020*). Zgodnie z wynikami przeprowadzonego wśród polskich praktyków badania ankietowego, na rozważanym etapie 3. i dalszych linii leczenia chłoniaka

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

grudkowego stosuje się [REDAKTOWANE]. Dlatego komparatorami dla ocenianego leczenia mosunetuzumabem w warunkach polskich jest zestaw standardowo stosowanych terapii [REDAKTOWANE]. Ponieważ badanie *Budde 2022* nie posiadało grupy kontrolnej, w celu porównania mosunetuzumabu z wybranym komparatorem, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego. Porównanie takie zostało przeprowadzone we współpracy z autorami modelu ekonomicznego dla mosunetuzumabu, a jego wyniki w porównaniu z grupą kontrolną opracowaną na podstawie danych RWD pochodzących z amerykańskiego rejestru Flatiron Health zostały opublikowane (*McGough 2022*). Z bazy tej dobrano próbę 88 pacjentów, których charakterystyka była zgodna z charakterystyką kohorty otrzymującej mosunetuzumab w badaniu *Budde 2022*, i którzy otrzymywali standardowe leczenie stosowane na etapie trzeciej i dalszych linii w Stanach Zjednoczonych. Ponieważ autorzy opracowania *McGough 2022* mieli dostęp do danych z poziomu pacjenta z badania *Budde 2022*, porównanie pośrednie oparto na metodzie *propensity score model* (PScM), pozwalającej na oszacowanie średniego efektu w badanych grupach z uwzględnieniem szeregu predefiniowanych czynników prognostycznych: wiek na początku terapii, status progresji choroby w przedziale 24 miesięcy, liczba wcześniejszych linii leczenia, status podwójnej oporności na wcześniejsze leczenie i na ostatnią zastosowaną terapię oraz czas od rozpoznania do zainicjowania badanej terapii. Zatem z jednej strony porównanie MOS z wybranym zbiorczym komparatorem ograniczone jest brakiem badania *head-to-head*, jednakże wykonane porównanie pośrednie, ze względu na dobór pacjentów do ramienia RWD oraz publikację wyników, cechuje się wiarygodnością wyższą niż standardowe porównanie tego rodzaju.

Czas leczenia schematami stosowanymi w leczeniu chłoniaka grudkowego

W niniejszej analizie ekonomicznej z racji braku alternatywnych opcji, czas leczenia komparatorami (Rzeczywista Praktyka Kliniczna, RWD) przyjęto jako równy czasowi przebywania pacjentów w stanie wolnym od progresji choroby. Założenie to może prowadzić do przeszacowania długości czasu leczenia, ponieważ terapia pacjentów może zostać przerwana wcześniej, m.in. z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych niepozwalających na dalsze kontynuowanie leczenia. W celu doprecyzowania obliczeń dla komparatorów uwzględniono korektę ograniczającą czas leczenia poszczególnymi schematami, dzięki czemu czas leczenia szacowany w modelu w większym stopniu odpowiada realnemu czasowi leczenia pacjentów.

Koszty leczenia oraz opieki medycznej po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami

Po zakończeniu leczenia porównywanymi interwencjami opieka nad pacjentem jest zindywidualizowana i zależy od stanu pacjenta. W niniejszej analizie koszty jednostkowe oszacowano według odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ w sprawie realizacji świadczeń z zakresu opieki zdrowotnej oraz polskich analiz kosztów. Przyjęte koszty cechują się pewnym zakresem niepewności. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości wykazały jednak, że zmiana wymienionych powyżej kategorii kosztów nie wpłynęła na wyniki i wnioski płynące z analizy podstawowej.

Ograniczenia badania rejestracyjnego GO29781

Skuteczność porównywanych technologii w analizie ekonomicznej oparto na wynikach badania rejestracyjnego GO29781 dla mosunetuzumabu we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, ograniczenia badania, przedstawione szczegółowo w analizie klinicznej (AKL Lunsumio 2023), przekładają się pośrednio na niepewność wyników modelu.

12 Dyskusja

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na potrzeby oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Niniejszą analizę przeprowadzono według następujących aktualnych wytycznych przeprowadzania analizy ekonomicznej:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016);
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

Analiza ekonomiczna przyjęła formę analizy koszty-użyteczności, której główny wynik stanowi koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu komparatora przez ocenianą interwencję. Ocenianą interwencją był mosunetuzumab stosowany w monoterapii, natomiast

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

jako komparatory przyjęto schematy stosowano w rzeczywistej praktyce klinicznej, tj. [REDACTED]

W analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu życia jednego uśrednionego pacjenta w horyzoncie dożywotnim. Przebieg życia podzielono na stany chorobowe/zdrowia mogące wystąpić w rozważanej populacji: „przeżycie bez progresji”, „przeżycie po progresji”, „zgon”. Struktura modelu jest standardowo stosowana w modelowaniu przebiegu zaawansowanych nowotworów.

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim, uwzględniając rekomendowane przez AOTMiT stopy dyskonta wynoszące 3,5% rocznie dla efektów klinicznych oraz 5,0% rocznie dla kosztów. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego, uznając ją za tożsamą z perspektywą płatnika i świadczeniobiorców, ze względu na niewielki udział pacjentów w kosztach całkowitych leczenia zaawansowanego chłoniaka grudkowego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez RSS. W analizie kosztów uwzględniono wszystkie najważniejsze kategorie bezpośrednich kosztów medycznych ponoszonych w przebiegu leczenia zaawansowanych nowotworów: koszty nabycia i podania leków, koszty diagnostyki i monitorowania w programie, koszty oceny skuteczności chemioterapii, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszty monitorowania choroby po progresji, koszty opieki terminalnej. Koszty refundacji mosunetuzumabu odpowiadały za większość (w wariantcie z RSS) łącznych kosztów ponoszonych przez NFZ w horyzoncie dożywotnim. Pozostałe składowe koszty całkowite miały znacznie mniejszy wpływ na inkrementalne koszty. W oszacowaniu kosztów jednostkowych wykorzystano w miarę możliwości najbardziej aktualne katalogi leków i świadczeń NFZ, a zużycie najważniejszych zasobów (długość leczenia, intensywność dawki, częstość AEs) określono w oparciu o badanie GO29781.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że mosunetuzumab [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego QALY dla wnioskowanej technologii lekowej znajduje się [REDACTED] obowiązującego progu opłacalności technologii lekowych w Polsce wynoszącego 190 380 zł/QALY. Analiza wrażliwości wykazała stabilność wyników modelu. Największy wpływ na wyniki analizy miały założenia dotyczące produktu leczniczego Lunsumio oraz przyjęte wartości użyteczności.

Punktowe oszacowania ICUR w probabilistycznej analizie wrażliwości były zbliżone do uzyskanych w analizie podstawowej, jednak rozkład wyników analizy probabilistycznej wskazuje na względnie dużą

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

niepewność oszacowania inkrementalnego efektu zdrowotnego ocenianej interwencji, która nie przekracza 5%.

W ramach przeglądu HTA odnaleziono oceny trzech agencji: brytyjskiej (*NICE 2023*), szkockiej (*SMC 2023*) i niemieckiej (*IQWiG 2022*). Dokumenty *NICE 2023* i *SMC 2023* zawierały analizy ekonomiczne dla mosunetuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z FL, którzy otrzymali wcześniej przynajmniej dwie linie leczenia systemowego. Analizy przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności CUA. Horyzont czasowy wynosił 40 lat i był dłuższy niż przyjęty w niniejszej analizie (25 lat), natomiast stopa dyskontowania kosztów i efektów wynosiła 3,5%. W analizach NICE i SMC wykorzystano użyteczności pochodzące z badania klinicznego I/II fazy *GO29781*. W ocenie przeprowadzonej przez niezależną komisję NICE terapia MOS [REDACTED]. Należy zaznaczyć, że różnice w uzyskanych wynikach mogły wynikać z przyjęcia innych modeli parametrycznych stosowanych w modelowaniu efektów zdrowotnych, przyjęcia innego horyzontu czasowego oraz zestawu użyteczności pochodzącego z wcześniejszego etapu badania rejestracyjnego. Wyniki analizy przeprowadzonej przez SMC wskazywały, że terapia mosunetuzumabem [REDACTED] w porównaniu ze schematem RIT+R, natomiast w porównaniu ze schematem RIT+BEN ICER wyniósł 37,8 £/QALY. Niemiecka agencja IQWiG wykonała zestawienie rocznych kosztów ponoszonych w trakcie terapii mosunetuzumabem, które oszacowano w przedziale 87,5-165,3 tys. €.

13 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że mosunetuzumab jest interwencją [REDACTED] w porównaniu ze schematami stosowanymi w ramach obecnej praktyki klinicznej. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) dla wnioskowanej technologii znajduje się [REDACTED] ustawowego progu opłacalności dla technologii medycznych w Polsce. Wyniki analizy były najbardziej wrażliwe na parametry i założenia dotyczące przyjętego horyzontu czasowego oraz wartości użyteczności przyjętych w modelu.

Wyznaczona w analizie wartość wskaźnika ICUR w wariacie uwzględniającym instrument dzielenia ryzyka wyniosła [REDACTED] zł/QALY tj. [REDACTED] ustawowego progu opłacalności kosztowej dla technologii medycznych w Polsce (190 tys. zł/QALY).

Podsumowując wyniki przeprowadzonej analizy, wskazują one na [REDACTED], zarówno w zakresie poprawy jakości życia pacjentów,

jak i przedłużenia okresu przeżycia całkowitego, oraz [REDACTED] względem obecnego standardu leczenia w rozważanej populacji docelowej.

14 Załączniki

14.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 49. Autorzy analizy ekonomicznej

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	opis metodyki analizy modelowanie, w tym dostosowanie modelu do warunków polskich przegląd systematyczny badań ekonomicznych przegląd systematyczny użyteczności
[REDAKTOWANE]	bieżące konsultacje korekta i formatowanie tekstu ocena jakości raportu i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKTOWANE]	opis metodyki analizy opis wyników analizy

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO	
	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		

Lunsumio (mosunetuzumab) | w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ŚWIADCZENIOBIORCY	ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Lunsumio (mosunetuzumab) | w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

14.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego.

14.3.1 Metodyka

14.3.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

14.3.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

Kryteria W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 51. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli chorzy na nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	mosunetuzumab	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz doniesień konferencyjnych; do analizy włączano publikacje w języku polskim i angielskim	Niezgodna z kryteriami włączenia

14.3.1.3 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie i analiza streszczeń i tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono 2 stycznia 2024 roku, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *Pubmed* oraz *Cochrane Library*. Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone

zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o maksymalnej czułości (słowa kluczowe dla interwencji oraz wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej. W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe oraz dotyczące języka publikacji.

Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lunsumio w leczeniu chłoniaka grudkowego – Pubmed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 155 576
2	follicular lymphoma	13 928
3	mosunetuzumab OR Lunsumio	48
4	#1 AND #2 AND #3	1
Data wyszukiwania: 02.01.2024 r.		

Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lunsumio w leczeniu chłoniaka grudkowego – Cochrane Library.

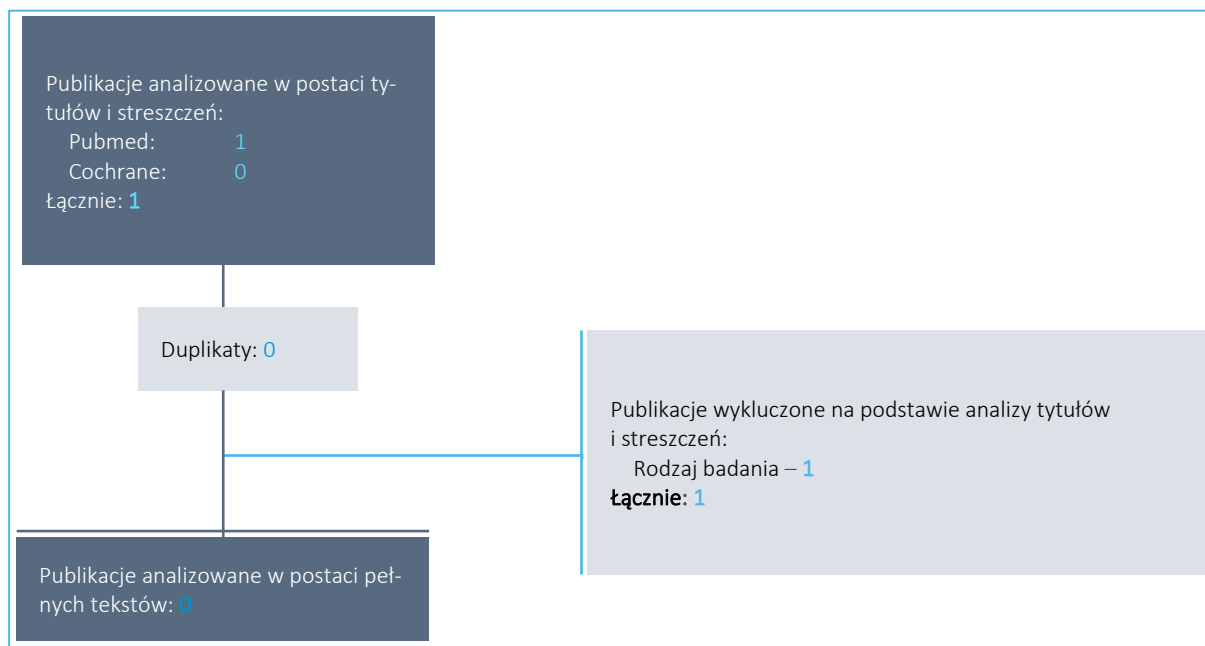
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	105 870
2	follicular lymphoma	1 679
3	mosunetuzumab OR Lunsumio	18
4	#1 AND #2 AND #3	0
Data wyszukiwania: 02.01.2024 r.		

14.3.1.4 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukiwania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii odnaleziono łącznie **1 publikację**. Odnalezione doniesienie naukowe wstępnie przeanalizowano na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Na zamieszczonym poniżej diagramie przedstawiono kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Lunsumio.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających zdefiniowane *a priori* kryteria włączenia do przeglądu.

14.3.2 Wyszukiwanie uzupełniające – agencje HTA

Dodatkowo 2 stycznia 2024 roku wykonano przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Lunsumio w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Lunsumio 2023*):

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Haute Autorite de Sante (HAS)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano trzy raporty (*NICE 2023*, *SMC 2023*, *IQWiG 2022*) zawierające analizę ekonomiczną mosunetuzumabu w leczeniu dorosłych pacjentów chorych na nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego – szczegóły dotyczące charakterystyki tej analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Metodyka	Porównanie	Wyniki
<i>NICE 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Wielka Brytania ▪ Populacja: dorośli pacjenci z r/r FL \geq 2 L ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywni (40 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,5% ▪ Użyteczności: badanie kliniczne I/II fazy <i>GO29781</i>¹ ▪ Źródło danych klinicznych: badanie kliniczne I/II fazy <i>GO29781</i>¹ ▪ Próg opłacalności: 20 000 £/QALY 	<p>MOS vs RIT+R; MOS vs RIT+BEN; MOS vs OBI+BEN</p>	<p>W ocenie wnioskodawcy: <u>MOS vs RIT+R:</u> ICER: 16 103 £/QALY[^] Δ LYG: 0,71[^] <u>MOS vs RIT+BEN:</u> ICER: 51 148 £/QALY[^] Δ LYG: 1,35[^] <u>MOS vs OBI+BEN:</u> ICER: 10 397 £/QALY[^] (przynoszący oszczędności, z nie-wielkim spadkiem QALY)[^] Δ LYG: -0,19[^]</p> <p>W ocenie niezależnej komisji NICE: <u>MOS vs RIT+R:</u> ICER: zdominowany <u>MOS vs RIT+BEN:</u> ICER: 248 335 £/QALY[^] <u>MOS vs OBI+BEN:</u> ICER: zdominowany</p>
<i>SMC 2023</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Szkocja ▪ Populacja: dorośli pacjenci z r/r FL \geq 2 L ▪ Sposób modelowania: PSM ▪ Typ analizy: CUA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego w Szkocji, koszty w £ ▪ Horyzont: dożywni (40 lat) ▪ Dyskontowanie: 3,5% ▪ Użyteczności: badanie kliniczne I/II fazy <i>GO29781</i> ▪ Źródło danych klinicznych: badanie kliniczne I/II fazy <i>GO29781</i> (data odcięcia: styczeń 2022 r.) ▪ Próg opłacalności: brak 	<p>MOS vs RIT+R MOS vs RIT+BEN</p>	<p><u>MOS vs RIT+R:</u> Zdominowany[^] <u>MOS vs RIT+BEN:</u> ICER: 37 821 £/QALY[^]</p>
<i>IQWiG 2022</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kraj: Niemcy ▪ Populacja: dorośli pacjenci z r/r FL \geq 2 L ▪ Typ analizy: CCA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego w Niemczech, koszty w € ▪ Horyzont: 1 rok ▪ Dyskontowanie: brak ▪ Próg opłacalności: brak 	-	<p><u>MOS</u> Roczny koszt terapii jednego pacjenta: 87 516,93-165 313,83 € w tym koszt leków: 86 135,44-162 844,15 €</p>

1 An Open-Label, Multicenter, Phase I/II Trial Evaluating the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Mosunetuzumab (BTCT4465A) as a Single Agent and Combined With Atezolizumab in Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma

and Chronic Lymphocytic Leukemia; online: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500407>. Data ostatniego dostępu: 11.07.2023 r.

BEN - bendamustyna

OBI - obinutuzumab

R – lenalidomid,

RIT – rytuksymab,

^ szczegółowe wyniki dotyczące kosztów oraz QALY niejawne.

W raporcie *NICE 2023* przedstawiono ocenę kosztów-użyteczności dla mosunetuzumabu w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Jako komparatory wybrano: lenalidomid w skojarzeniu z rytuksymabem (RIT+R), rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią (bendamustyną; RIT+BEN) oraz obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną, po którym następuje leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (OBI + BEN).

Do wyznaczenia efektów zdrowotnych posłużyło randomizowane badanie kliniczne I/II fazy *GO29781*. Badanie to zostało uwzględnione mimo wczesnej fazy, gdyż jak dotąd jest to jedyne dostępne badanie kliniczne, oceniające stosowanie mosunetuzumabu w populacji docelowej. Autorzy wykorzystali model przeżycia podzielonego (PSM, z ang. *partitioned survival model*), uwzględniającego 3 stany: stan przed progresją choroby, stan po progresji oraz zgon pacjenta.

Wskaźnik ICER dla mosunetuzumabu uzyskany przez analityków wynosił odpowiednio: 16 103 £/QALY dla porównania z lenalidomidem i rytuksymabem oraz 51 148 £/QALY dla zestawienia z rytuksymabem i bendamustyną. Dla porównania mosunetuzumabu z terapią obinutuzumabem i bendamustyną otrzymano ICER 10 397 £/QALY, który skomentowano jako przynoszący oszczędności, z niewielkim spadkiem wartości QALY. Szczegółowe wyniki dotyczące kosztów oraz QALY pozostały niejawne.

W ocenie niezależnej komisji zewnętrznej NICE, wyniki ICER uzyskane przez autorów analizy są zaniżone, a wyniki oceny efektywności leczenia obarczone niepewnością. Niezależna komisja NICE przedstawia szereg zarzutów, m.in. odnośnie braku wystarczających informacji dotyczących wyboru badań do przeprowadzonego porównania pośredniego, wykorzystania niedojrzałych wyników użyteczności czy zastosowanie w modelu korekty połowy cyklu (*NICE 2023*). Komisja zaleca przeprowadzenie dodatkowych analiz z uwzględnieniem przedstawionych uwag.

W ocenie agencji SMC (*SMC 2023*) terapia mosunetuzumabem była zdominowana w porównaniu ze schematem RIT+R, natomiast w porównaniu ze schematem RIT+BEN wartość ICER wynosi 37 821 £.

W ocenie analityków agencji mosunetuzumab w porównaniu ze schematem RIT+R nie może być uznany za interwencję kosztowo-efektywną ze względu na zbyt wysoką niepewność uzyskanego wskaźnika ICER w porównaniu do wyniku uzyskanego w ramieniu RIT+BEN. Według analityków główną przyczyną są

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

ograniczenia wykonanego porównania pośredniego, w którym jako źródło danych dla wnioskowanej interwencji wykorzystano jednoramienne badanie *GO29781*, w którym dane dotyczące efektywności klinicznej, przede wszystkim o przeżyciu całkowitym (OS) są niedojrzałe, przez co trudnością jest jednoznaczne stwierdzenie, czy zastosowanie leczenia mosunetuzumabem przyczynia się do uzyskania dodatkowych korzyści w postaci QALY.

Analitycy agencji w swojej ocenie zaznaczyli, że z racji rejestracji mosunetuzumabu jako leku sierocy możliwe jest dopuszczenie wyników o wysokiej niepewności w przypadku analizy ekonomicznej, jednakże w ostatecznej ocenie terapia mosunetuzumabem nie została zaakceptowana do użycia w ramach szkockiego systemu zdrowia.

Analiza ekonomiczna przeprowadzona przez IQWiG ograniczała się jedynie do oszacowania kosztu rocznej terapii jednego pacjenta mosunetuzumabem. Roczny koszt leczenia oszacowano w przedziale 87 516,93-165 313,83 € (*IQWiG 2022*).

Ocena agencji NCPE jest w trakcie procedowania. W ramach szybkiej oceny zarekomendowano wykonanie pełnej oceny technologii medycznych włącznie z analizą kosztów-efektywności dla porównania mosunetuzumabu z obecnym standardem leczenia (*current standard of care*) (*NCPE 2023*).

Analitycy agencji HAS (*HAS 2023*) wydali niekorzystną opinię dla zastosowania produktu leczniczego Lunsumio w leczeniu chłoniaka grudkowego, przede wszystkim z powodu braku solidnych dowodów wykazujących skuteczność leczenia mosunetuzumabem oraz niewykonania porównania z obecnie stosowanymi metodami leczenia FL.

14.4 Tablice trwania życia

W modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystano tablice trwania życia (*GUS 2023*). Najnowsze dostępne dane prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny dotyczą 2022 roku. Roczne prawdopodobieństwo wykorzystane w analizie ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 55. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (*GUS 2023*).

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18	0,0005	0,0003	61	0,0175	0,0073
19	0,0006	0,0003	62	0,0192	0,0081
20	0,0007	0,0003	63	0,0210	0,0089
21	0,0008	0,0003	64	0,0229	0,0098

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
22	0,0009	0,0003	65	0,0250	0,0108
23	0,0009	0,0003	66	0,0271	0,0118
24	0,0010	0,0003	67	0,0292	0,0129
25	0,0010	0,0003	68	0,0314	0,0141
26	0,0011	0,0003	69	0,0336	0,0154
27	0,0011	0,0003	70	0,0359	0,0169
28	0,0012	0,0004	71	0,0384	0,0186
29	0,0013	0,0004	72	0,0410	0,0205
30	0,0014	0,0004	73	0,0439	0,0227
31	0,0015	0,0004	74	0,0472	0,0250
32	0,0016	0,0005	75	0,0508	0,0277
33	0,0017	0,0005	76	0,0548	0,0307
34	0,0019	0,0006	77	0,0593	0,0340
35	0,0020	0,0006	78	0,0644	0,0379
36	0,0021	0,0007	79	0,0701	0,0423
37	0,0023	0,0007	80	0,0766	0,0475
38	0,0024	0,0008	81	0,0840	0,0536
39	0,0025	0,0008	82	0,0924	0,0607
40	0,0027	0,0009	83	0,1020	0,0691
41	0,0029	0,0010	84	0,1126	0,0787
42	0,0031	0,0011	85	0,1242	0,0895
43	0,0034	0,0012	86	0,1365	0,1015
44	0,0037	0,0013	87	0,1495	0,1145
45	0,0040	0,0014	88	0,1627	0,1283
46	0,0044	0,0016	89	0,1763	0,1429
47	0,0049	0,0018	90	0,1903	0,1583
48	0,0054	0,0019	91	0,2045	0,1744
49	0,0059	0,0021	92	0,2191	0,1913
50	0,0065	0,0024	93	0,2342	0,2089
51	0,0071	0,0026	94	0,2495	0,2272
52	0,0078	0,0029	95	0,2652	0,2460
53	0,0086	0,0032	96	0,2810	0,2651
54	0,0094	0,0036	97	0,2969	0,2843
55	0,0103	0,0039	98	0,3128	0,3036
56	0,0113	0,0043	99	0,3286	0,3226

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
57	0,0123	0,0048	100	0,3442	0,3413
58	0,0134	0,0053			
59	0,0147	0,0059			
60	0,0160	0,0065			

Spis Tabel

Tabela 1. Najczęstsze schematy leczenia stosowane w polskiej praktyce klinicznej na etapie 3 i dalszych linii leczenia chorych na chłoniaka grudkowego.	14
Tabela 2. Przeżycie wolne od progresji choroby, badanie <i>Budde 2022</i>	15
Tabela 3. Ocena przeżycia całkowitego w badaniu <i>Budde 2022</i>	16
Tabela 4. Lista terapii stosowanych w ramieniu komparatora (dane RWD z bazy Flatiron Health, N = 88) przyjęte w analizie <i>McGough 2022</i>	17
Tabela 5. Wyniki porównania pośredniego mosunetuzumabu z praktyką kliniczną w Stanach Zjednoczonych (<i>McGough 2022</i>) – PFS i OS.	17
Tabela 6. Kwalifikacja do poziomu odpłatności – Lunsumio.	19
Tabela 7. Wnioskowane ceny urzędowe produktu leczniczego Lunsumio.	19
Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab).	20
Tabela 9. Charakterystyki pacjentów wykorzystane w modelu ekonomicznym (badanie <i>Budde 2022</i>).	26
Tabela 10. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (MOS).	28
Tabela 11. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla OS wg kryteriów AIC i BIC (RWD).	29
Tabela 12. Ocena dopasowania modeli parametrycznych dla PFS wg kryteriów AIC i BIC (MOS).	31
Tabela 13. Ekspozycja na leczenie w badaniu <i>Budde 2022</i>	33
Tabela 14. Ekspozycja na leczenie w ramionach modelu.	34
Tabela 15. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 (MOS = RWD).	35
Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w nawrotowym lub opornym chłoniaku grudkowym.	36
Tabela 17. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia związanych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (<i>MEDLINE</i> przez <i>PubMed</i>).	37
Tabela 18. Zestawienie użyteczności przedstawionych w badaniach włączonych do przeglądu badań użyteczności.	38
Tabela 19. Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia (<i>Budde 2022</i>).	40
Tabela 20. Koszty jednostkowe opakowań leku Lunsumio.	42
Tabela 21. Koszt jednostkowy wybranych substancji czynnych.	43
Tabela 22. Koszt rozliczenia wybranych substancji czynnych w 2024 r. (<i>MZ 11/12/2023</i>).	43
Tabela 23. Dawkowanie substancji czynnych.	44
Tabela 24. Cykliczny koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu FL.	44
Tabela 25. Świadczenia potencjalnie związane z podaniem leków w ramach leczenia miejscowo zaawansowanego lub uogólnionego chłoniaka grudkowego stosowanych w programie lekowym (zał. 1k do <i>NFZ 175/2023/DGL</i>) oraz chemioterapii (zał. 1 do <i>NFZ 62/2023/DGL</i>).	45
Tabela 26. Koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem w trakcie leczenia mosunetuzumabem w ramach programu lekowego.	46

Lunsumio (mosunetuzumab)

w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

Tabela 27. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów przed progresją choroby.	47
Tabela 28. Koszty świadczeń w ramach diagnostyki i monitorowania pacjentów po progresji choroby (NFZ 103/2023/DSOZ).	47
Tabela 29. Jednostkowy koszt hospitalizacji związanych z wystąpieniem AEs uwzględnionych w analizie (statystyki.nfz.gov.pl).	48
Tabela 30. Koszt AEs uwzględnionych w analizie, leczonych ambulatoryjnie (NFZ 103/2023/DSOZ).	49
Tabela 31. Tygodniowy koszt leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględniony w analizie.	49
Tabela 32. Udziały terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia (badanie ankietowe).	50
Tabela 33. Całkowity koszt dalszych linii leczenia.	50
Tabela 34. Porównanie mediany PFS z badania Blair 2020.	53
Tabela 35. Zestawienie parametrów – analiza podstawowa.	53
Tabela 36. Rozkłady probabilistyczne przypisane parametrom modelu.	57
Tabela 37. Zestawienie kosztów osiągniętych w modelu.	58
Tabela 38. Zestawienie efektów zdrowotnych osiągniętych w modelu.	59
Tabela 39. Wyniki analizy podstawowej – wariant z uwzględnieniem RSS.	59
Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – wariant bez uwzględnienia RSS.	60
Tabela 41. Wyniki analizy progowej (analiza podstawowa).	61
Tabela 42. Obliczenia wynikające z §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (wariant z RSS).	61
Tabela 43. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.	63
Tabela 44. Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	65
Tabela 45. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant z RSS.	67
Tabela 46. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant z RSS.	68
Tabela 47. Wyniki analizy probabilistycznej – wariant bez RSS.	69
Tabela 48. Statystyki rozkładu wyników inkrementalnych PSA – wariant bez RSS.	70
Tabela 49. Autorzy analizy ekonomicznej	77
Tabela 50. Wnioskowany program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”	78
Tabela 51. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	84
Tabela 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lunsumio w leczeniu chłoniaka grudkowego – Pubmed.	85
Tabela 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Lunsumio w leczeniu chłoniaka grudkowego – Cochrane Library.	85
Tabela 54. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	87
Tabela 55. Prawdopodobieństwo śmierci na podstawie tablic trwania życia (GUS 2023).	89

Spis Wykresów

Wykres 1. Schemat graficzny modelu.	23
Wykres 2. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe OS dla porównywanych interwencji – analiza podstawowa.....	28
Wykres 3. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe OS dla porównywanych interwencji – analiza wrażliwości.....	30
Wykres 4. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe PFS dla porównywanych interwencji – analiza podstawowa.....	31
Wykres 5. Krzywe Kaplana-Meiera oraz modelowe krzywe PFS dla porównywanych interwencji – analiza wrażliwości.....	32
Wykres 6. Krzywa czasu trwania leczenia (TToT) w ramieniu mosunetuzumabu (na podstawie <i>Budde 2022</i>).	33
Wykres 7. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem chłoniaka grudkowego.	38
Wykres 8. Warianty testowane w deterministycznej analizie wrażliwości.	55
Wykres 9. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.....	63
Wykres 10. Zmiana wartości ICUR w deterministycznej analizie wrażliwości – wariant z RSS.....	64
Wykres 11. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	65
Wykres 12. Zmiana wartości ICUR w deterministycznej analizie wrażliwości – wariant bez RSS.	67
Wykres 13. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant z RSS.	68
Wykres 14. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant z RSS.....	69
Wykres 15. Wykres rozrzutu inkrementalnych wyników probabilistycznej analizy wrażliwości – wariant bez RSS.	70
Wykres 16. Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności – wariant bez RSS.....	71
Wykres 17. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla Lunsumio.	86

Piśmiennictwo

- AE Kisqali 2017** Rybocyklib (Kisqali) w terapii I linii u pacjentek po menopauzie, z HER2 ujemnym, lokalnie zaawansowanym lub przerzutowym, hormonowrażliwym rakiem piersi. HTA Consulting Sp. z o.o. Kraków, listopad 2017..
- AE Onureg 2022** Azacytydyna doustna (Onureg) wleczeniu podtrzymującym po terapii indukującej lub indukującej i konsolidującej u dorosłych chorych z ostrą białaczką szpikową, którzy są w całkowitej remisji lub całkowitej remisji z niepełną regeneracją morfologii krwi i nie kwalifikują się do przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych lub nie wyrazili zgody na taką procedurę. Aestimo s.c., Kraków 2022
- AKL Lunsumio 2023** Aestimo s.c. Lunsumio® (mosunetuzumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Analiza problemu decyzyjnego. Analiza kliniczna. Kraków 2023.
- AOTMIIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT 05/06/2023** Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. W sprawie Rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne on-line pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT WT.543.7.2023** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Raport w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). Opracowanie nr WT.543.7.2023, data ukończenia 31.05.2023 r.
- APD Lunsumio 2023** Aestimo s.c. Lunsumio® (mosunetuzumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2023.
- AWA Gazyvaro 2017** Wniosek o objęcie refundacją leku Gazyvaro (obinutuzumab) we wskazaniu: „Leczenie chłoniaka grudkowego obinutuzumabem (ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7)”. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4350.6.2017. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych.
- BIA Lunsumio 2023** Aestimo s.c. Lunsumio® (mosunetuzumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Analiza wpływu na budżet. Kraków 2023.
- Blair 2020** Blair HA. Lenalidomide: A Review in Previously Treated Follicular Lymphoma. *Drugs*. 2020 Sep;80(13):1337-1344. doi: 10.1007/s40265-020-01381-1. PMID: 32803669.
- Budde 2022** Budde LE, Sehn LH, Matasar M, Schuster SJ, Assouline S, Giri P, Kuruvilla J, Canales M, Dietrich S, Fay K, Ku M, Nastoupil L, Cheah CY, Wei MC, Yin S, Li CC, Huang H, Kwan A, Penuel E, Bartlett NL. 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 Aug;23(8):1055-1065. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00335-7. Epub 2022 Jul 5. PMID: 35803286.

- ChPL Lunsumio** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Lunsumio 30 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka z dnia 20 kwietnia 2023 r.
Dostępne online pod adresem: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_en.pdf
Data ostatniego dostępu: 05.07.2023 r.
- Deconinck 2010** Deconinck E, Miadi-Fargier H, Pen CL, Brice P. Cost Effectiveness of Rituximab Maintenance Therapy in Follicular Lymphoma: Long-Term Economic Evaluation. *PharmacoEconomics*. 2010;28(1):35-46. doi:10.2165/11314070-000000000-00000
- DGL 29/12/2023** Komunikat dotyczący średniego kosztu rozliczenia wybranych substancji czynnych stosowanych w programach lekowych i chemioterapii za okres od stycznia 2018 r. do października 2023 r. opublikowany w związku z: § 31 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 175/2023/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe oraz § 30 Zarządzenia Prezesa Funduszu nr 17/2022/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
Dostęp on-line: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,8532.html>
Data ostatniego dostępu: 03.01.2024 r.
- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2022 roku. Data publikacji 28.07.2023 r. Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>, data ostatniego dostępu: 29.07.2023 r.
- HAS 2023** LUNSUMIO (mosunétuzumab) - Lymphome folliculaire (LF)
Dostęp on-line: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3476377/fr/lunsumio-mosunetuzumab-lymphome-folliculaire-lf
Data ostatniego dostępu: 02.01.2024 r.
- Haukaas 2018** Haukaas FS, Ohna A, Krivasi T. Cost-Effectiveness of Obinutuzumab in Combination with Bendamustine Followed by Obinutuzumab Maintenance versus Bendamustine Alone in Treatment of Patients with Rituximab-Refractory Follicular Lymphoma in Norway. *Appl Health Econ Health Policy*. 2018;16(4):569-577. doi:10.1007/s40258-018-0401-y
- IQWiG 2022** [G22-24] Mosunetuzumab (Follikulärem Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V
Dostęp on-line: <https://www.iqwig.de/projekte/g22-24.html>
Data ostatniego dostępu: 02.01.2024 r.
- McGough 2022** Marschner N, Hanselmann J, McGough S, Braun S, Pfizler-Dempfle S, Sandner R, Mohm J, Jaber M, Hamm D, Hamm N, Jaenicke M, Shewade A. P1148: REAL WORLD DATA (RWD) AMONG FOLLICULAR LYMPHOMA (FL) PATIENTS IN GERMANY WITH AT LEAST TWO PRIOR LINES OF SYSTEMIC THERAPY AND COMPARISON WITH CLINICAL DATA FOR MOSUNETUZUMAB. *Hemasphere*. 2022 Jun 23;6(Suppl):1035-1036. doi: 10.1097/01.HS9.0000847460.08152.b3. PMID: PMC9430647.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

MZ 11/12/2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r.
NCPE 2023	Mosunetuzumab (Lunsumio®). HTA ID: 23023. Dostęp on-line: https://www.ncpe.ie/mosunetuzumab-lunsumio-hta-id-23023/ Data ostatniego dostępu: 02.01.2023 r.
NFZ 175/2023/DGL	Zarządzenie nr 175/2023/DGL z dnia 30.11.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe Dostęp on-line pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr1752023dgl,7728.html Data ostatniego dostępu: 03.01.2024 r.
NFZ 17/2022/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 11 lutego 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp on-line pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-172022dgl,7488.html . Data ostatniego dostępu: 29.03.2023 r.
NFZ 44/2022/DGL	Zarządzenia Prezesa NFZ z dnia 7 kwietnia 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Dostęp on-line pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-442022dgl,7511.html . Data ostatniego dostępu: 29.03.2023 r.
NFZ 103/2023/DSOZ	Zarządzenie nr 103/2023/DSOZ z dnia 04.07.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp on-line pod adresem: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1032023dsoz,7678.html Data ostatniego dostępu: 03.01.2024 r.
NFZ 62/2023/DGL	Zarządzenie Prezesa NFZ nr 62/2023/DGL z dnia 06.04.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
NFZ 69/2023 DGL	Zarządzenie Nr 69/2023/DGL z dnia 21.04.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp on-line: https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-692023dgl,7650.html Data ostatniego dostępu: 17.08.2023 r.
NICE 2019	Evidence-based recommendations on obinutuzumab (Gazyvaro) with bendamustine for follicular lymphoma that has not responded or has progressed up to 6 months after treatment with rituximab or a rituximab-containing regimen in adults. Dostęp on-line: https://www.nice.org.uk/guidance/ta629 Data ostatniego dostępu: 01.08.2023 r.
NICE 2023	Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma. Technology appraisal guidance [TA892]. Published: 31 May 2023. Dostępne online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta892 Data ostatniego dostępu: 11.07.2023 r.
PTOK 2020	PTOK. Lech-Marańda E. Chłoniak grudkowy. Dostępne online pod adresem: http://onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/zalaczenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf

Data ostatniego dostępu: 27.06.2023 r.

- SMC 2023** mosunetuzumab (Lunsumio) as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies.
Dostęp on-line: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mosunetuzumab-lunsumio-full-smc2542/>
Data ostatniego dostępu: 02.01.2023 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- Wild 2006** Wild D, Walker M, Pettengell R, Lewis G. PCN62 Utility elicitation in patients with follicular lymphoma. *Value in Health*. 2006;9:A294.