

# Analiza Problemu Decyzyjnego

## 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

Internet: <http://www.aestimo.eu>  
E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

## Autorzy

---

[Redacted]  
[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.....	5
Streszczenie .....	8
ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO .....	16
1 Cel opracowania.....	17
2 Opis problemu zdrowotnego.....	17
2.1 Chłoniak grudkowy (ICD-10: C82) .....	17
2.2 Etiologia i patofizjologia.....	18
2.3 Obraz kliniczny.....	18
2.4 Rozpoznanie .....	18
2.5 Przebieg naturalny i rokowanie .....	22
2.6 Epidemiologia .....	23
2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne .....	25
2.8 Wpływ choroby na jakość życia .....	30
2.9 Leczenie chłoniaka grudkowego .....	31
2.9.1 Wytyczne kliniczne .....	36
2.9.2 Finansowanie leczenia FL w Polsce .....	41
2.9.2.1 Finansowanie leczenia zalecanego wytycznymi klinicznymi w opornym/nawrotowym FL w Polsce .....	41
3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. <i>unmet needs</i> ) .....	43
4 Wybór populacji docelowej.....	45
5 Liczebność populacji docelowej .....	47
6 Opis ocenianej interwencji – Lunsumio (mosunetuzumab) .....	51
6.1 Charakterystyka produktu leczniczego .....	52
6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	60
7 Rekomendacji agencji HTA .....	61
7.1 Rekomendacje AOTMiT .....	61
7.2 Rekomendacje zagraniczne .....	61
8 Dobór komparatorów.....	66
9 Dobór punktów końcowych .....	72
10 Zakres analiz.....	75
10.1 Analiza kliniczna.....	75

---

10.2	Analiza ekonomiczna .....	76
10.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	77
11	Załączniki.....	79
11.1	Opis komparatora.....	79
11.1.1	Obecny sposób finansowania .....	88
11.2	Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL.....	90
11.3	Aktualnie obowiązujący program lekowy .....	112
11.4	Wnioskowany program lekowy .....	129
11.5	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	135
	Spis Tabel .....	136
	Spis Wykresów .....	138
	Piśmiennictwo .....	139

## Wykaz skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
BNL	<i>British National Lymphoma</i>
BSH	<i>British Society for Haematology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAR-T	Limfocyty T z chimerycznym receptorem antygenowym (z ang. <i>Chimeric Antigen Receptor</i> )
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLL	Białaczka limfocytowa (, z ang. <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> )
DALY	Wskaźnik łącznej utraty zdrowia (z ang. <i>Disability Adjusted Life-Years</i> )
DGHO	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
DLBCL	Chłoniak rozlany z dużych komórek B (z ang. <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> )
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EZH2	Inhibitory metylotransferazy EZH2 (z ang. <i>Enhancer of Zeste Homolog 2</i> )
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
FL	Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, z ang. <i>Follicular Lymphoma</i> )
FLIPI	Międzynarodowy Indeks Progностyczny (z ang. <i>Follicular Lymphoma International Prognostic Index</i> ).
GELF	<i>Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i> )
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i> )
HIV	Ludzki wirus upośledzenia odporności (z ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
HRQoL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (z ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International</i>
ICD-11	<i>Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i> )

INHL	Indolentne NHL (z ang. <i>indolent NHL</i> )
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IS-RT	Radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (z ang. <i>Involved-Site Radiotherapy</i> )
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (z ang. <i>Lactate Dehydrogenase</i> )
LPL	Chłoniak limfoplazmocytozy (z ang. <i>Lymphoplasmacytic Lymphoma</i> )
MCL	Chłoniak z komórek płaszczki (z ang. <i>Mantle Cell Lymphoma</i> )
MRI	Rezonans magnetyczny (z ang. <i>Magnetic Resonance Omaging</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	Chłoniak nie-Hodgkina (z ang. <i>Non-Hodgkin Lymphoma</i> )
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
O	Obinutuzumab
O-CHOP	Obinutuzumab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
O-CVP	Obinutuzumab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i> )
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i> )
PICOS	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj włączonych badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> )
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTOK	<i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i>
R	Rytuksymab
R-CHOP	Rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
R-CVP	Rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon
RIT	Radioimmunoterapia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

---

<b>SMZL</b>	Śledzionowy chłoniak strefy brzeżnej (z ang. <i>Splenic B-cell Marginal Zone Lymphoma</i> )
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa (z ang. <i>Computed Tomography</i> )
<b>TTNT</b>	Czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia (z ang. <i>Time To Next Treatment</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>YLL</b>	Utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (z ang. <i>Years of Life Lost</i> )
<b>ZUS</b>	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

## Streszczenie

### Cel

Celem raportu jest zdefiniowanie schematu PI-COS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Lunsumio [REDACTED]

[REDACTED] Lunsumio ma status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej.

### Problem zdrowotny

Chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, FL, z ang. *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych.

W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych NHL, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby. W obrazie klinicznym dominują uogólnione, bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia), powiększenie śledziony, zajęcie szpiku i krwi obwodowej. U 60–70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. Z uwagi na powszechne w przebiegu FL nacieki szpiku kostnego w diagnostyce przydatne są badania laboratoryjne, a zwłaszcza morfologii krwi obwodowej z rozmazem, pozwalającej stwierdzić zwiększoną leukocytozę, niedokrwistość i małopłytkowość z wyparcia, jednak ostateczne

rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonnego (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne.

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Progностycznego (FLIPI, z ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*).

FL drugim pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, z ang. *non-Hodgkin lymphoma*) rozpoznawanym w Europie. Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2020 r. w Polsce na FL zachorowało 478 osób (współczynnik zachorowalności 1,25/100 000 tys. osób), przy czym kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn. W tym samym roku z powodu FL zmarły w Polsce 134 osoby (współczynnik umieralności 0,35/100 000 tys. osób).

### Oceniana interwencja

Mosunetuzumab (MOS) jest bispecyficznym, angażującym komórki T przeciwciałem anti-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną komórką T, prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzy-mów 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.

### Dobór populacji docelowej

Zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma, FL*), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe (*ChPL Lunsumio 2023*).

Wnioskowany program obejmuje pacjentów:

[Redacted text block containing patient selection criteria]

[Redacted text block containing patient selection criteria]

Wnioskowane kryteria włączenia do programu lekowego zawierają się więc w kryteriach rejestracyjnych dla leku Lunsumio i stanowią ich doprecyzowanie. Jednocześnie odpowiadają kryteriom włączenia do badania *GO29781* dla grupy pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stopniu zaawansowania 1-3A, nawrotowym lub opornym, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej dwóm terapiom systemowym, w tym otrzymywali przeciwciało monoklonalne anti-CD20 i lek alkilujący.

### Niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Przebieg kliniczny FL jest heterogeny, jednak pacjenci z opornym/nawrotowym FL po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia są grupą o szczególnie złym rokowaniu. Zwykle pacjenci ci otrzymywali już schematy zawierające przeciwciało anti-CD20 i chemioimmunoterapię, a nawet immunoterapię krzyżową, a PFS i OS skracają się z każdym kolejnym nawrotem i linią terapii.

Analiza wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że brak jest jednolitego i powszechnie aprobowanego schematu postępowania właściwego dla pacjentów z opornym/nawrotowym FL, którzy otrzymywali już 2 linie leczenia. W warunkach polskich, spośród opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z FL w Polsce finansowaniem objęte są: skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna w II i kolejnych liniach leczenia w ramach programu lekowego leczenia chłoniaka grudkowego (ale tylko u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie lub progresją choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab), bendamustyna (w przypadku wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii) oraz rytuksymab, lenalidomid i substancje czynne wchodzące w skład schematów CHOP/CVP.

Podobnie wskazuje Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności AOTMiT, gdzie stwierdzono: „Aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem w drugiej i kolejnej linii leczenia, natomiast w przypadku braku takiej możliwości brak jest refundowanych substancji, **co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną**” oraz „zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji możliwe jest stosowanie krzyżowe immunochemioterapii lub leczenia rytuksymabem/obinutuzumabem, szczególnie w populacji z późnym nawrotem/progresją choroby. W przypadku braku możliwości stosowania leczenia immunologicznego (w szczególności rytuksymabu) nie ma aktualnie terapii finansowanej ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. W związku

z powyższym mosunetuzumab stosowany w ramach monoterapii **mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w ocenianej populacji**” (AOTMiT 10/03/2023).

Należy zauważyć, że proponowane zapisy programu lekowego, odnoszące się do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia i są jednocześnie po zastosowaniu przeciwciała anti-CD20 i leku alkilującego (do których należy bendamustyna) pozycjonują mosunetuzumab po wyczerpaniu standardowych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych i dostępnych dla chorych polskich.

W związku z powyższym mosunetuzumab stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w ocenianej populacji. Podczas oceny w badaniu klinicznym *GO29781* w populacji pacjentów, która była wcześniej intensywnie leczona (31% otrzymało nie dwie, a 3 linie leczenia, a 31% powyżej 3) odnotowywano wysoki wskaźnik trwałych odpowiedzi na leczenie

### Praktyka kliniczna i dobór komparatorów

Analiza wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że brak jest jednolitego i powszechnie aprobowanego schematu postępowania właściwego dla pacjentów z opornym/nawrotowym FL, którzy otrzymywali już 2 linie leczenia. Spośród opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z FL w Polsce finansowaniem objęte są: skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna w II i kolejnych liniach leczenia w ramach programu lekowego (ale tylko u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie lub progresją choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po

zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab) (załącznik B.12.FM.), bendamustyna (w przypadku wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii; w ramach katalogu chemioterapii), rytuksymab (w monoterapii lub skojarzeniu m.in. z lenalidomidem, bendamustyną lub schematami chemioterapii, np. CHOP, CVP), lenalidomid (także w skojarzeniu z rytuksymabem) i substancje czynne wchodzące w skład schematów chemioterapii CHOP/CVP (w ramach katalogu chemioterapii).

Podobnie wskazuje Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności AOTMiT, gdzie jako refundowane komparatory wymienia w ocenianym wskazaniu następujące substancje czynne: w refundacji aptecznej: prednizon; w ramach programu lekowego: obinutuzumab + bendamustyna, (B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE [ICD - 10 C82; C83; C85]); w ramach chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, bendamustyna, fludarabina. O braku jednolitego standardu postępowania oraz niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych świadczy także przyjęcie w analizie ekonomicznej za hipotetyczny komparator placebo (AOTMiT 10/03/2023).

Określenie właściwych schematów leczenia będących komparatorem dla leku Lunsumio jest więc poważnie utrudnione z uwagi na brak jednolitego schematu postępowania oraz rejestracje na podstawie badania jednoramiennego.

We wspomnianym opracowaniu zdecydowano się na porównanie wyników klinicznych z komparatorem stanowiącym refundowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chłoniaka grudkowego tj. skojarzeniem obinutuzumab + bendamustyna na podstawie informacji dotyczących jego skuteczności pozyskanych z ChPL leku Gazyvaro tj. wyników badania *GADOLIN*. Należy jednak

mocno podkreślić, że populacja badań *GADOLIN* nie odpowiada w kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla mosunetuzumab ani populacji badania *GO29781*. Wyniki próby *GADOLIN* mogą być rozpatrywane tylko w zakresie oceny podgrup, przy czym nie jest możliwe uwzględnienie wszystkich kryteriów (FL, co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwciało anty-CD20 oraz lek alkilujący, ECOG 0-1), ze względu na brak takiej prezentacji wyników (co i tak prowadziło do drastycznego ograniczenia wielkości próby gdyż spośród uczestników badania *GADOLIN* >2 linie leczenia otrzymywało wcześniej jedynie 21% i 22% chorych z grup leczonych skojarzeniem obinutuzumab + bendamustyna i bendamustyną

Należy ponadto pamiętać, że kryteria wnioskowanego programu lekowego pozycjonują mosunetuzumab po wyczerpaniu standardowych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych i dostępnych dla chorych polskich. Potencjalne i optymalne ścieżki pacjentów dochodzących do 3 lub dalszych linii terapii (gdzie znajdzie zastosowanie mosunetuzumab) w polskich warunkach obejmują co najmniej obinutuzumab z chemoterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w pierwszej linii zgodnie z zapisami programu lekowego B.12. i dalej lek anty-CD20 (rytuksymab) w monoterapii lub skojarzeniu – w ramach immunochemioterapii krzyżowej, lub schemat oparty na rytuksymabie i kolejny schemat przeciwnowotworowy (w tym pacjenci z progresją do 6 miesięcy po zakończeniu rytuksymabu, mogą otrzymać obinutuzumab z bendamustyną, zgodnie z zapisami programu lekowego). Oznacza to, że prawdopodobieństwo zastosowania uwzględnionego przez AOTMiT schematu w 3 i dalszych liniach jest znikome (dodatkowo biorąc pod uwagę konieczność stwierdzenia wcześniejszej oporności na rytuksymab), co potwierdzają także ankiety przeprowadzone wśród polskich ekspertów

klinicznych (udział w dalszych liniach 3%) – jest to zatem komparator raczej potencjalny, a nie realnie stosowany w docelowej populacji dla mosunetuzumabu.

Biorąc pod uwagę, że:

- rozważania dotyczą choroby rzadkiej, a mosunetuzumab ma status leku sierocznego;
- jego zastosowanie dotyczy 3 i dalszych linii leczenia FL, gdzie brak ustalonych w wytycznych klinicznych standardów postępowania i występują silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne;
- proponowane zapisy programu lekowego, odnoszące się do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia i są jednocześnie po zastosowaniu leku anty-CD20 (obinutuzumabu lub rytuksymabu) oraz leku alkilującego (do których należy bendamustyna lub cyklofosfamid wchodzący w skład CHOP), pozycjonują mosunetuzumab po wyczerpaniu standardowych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych i dostępnych dla polskich chorych;
- w badaniu rejestracyjnym dla leku Lunsumio GO29781 ograniczeniem jest brak komparatora (badanie jednoramienne), a oceniana populacja była intensywnie przeleczona (31% pacjentów otrzymało mosunetuzumab w 4 linii leczenia, a kolejne 31% już w piątej);

jako komparatory dla mosunetuzumab należy przyjąć leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej reprezentowana przez zbiór terapii, obejmujących **chemioimmunoterapię z zastosowaniem leku anty-CD20** (rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią [np. lenalidomid, bendamustyna lub CHOP/CVP] lub

obinutuzumab z bendamustyną), **lek anty-CD20 (rytuksymab) w monoterapii**, lub **chemioterapię**.

Przyjęty zakres komparatorów jest zgodny z leczeniem standardowo stosowanym w polskiej rzeczywistej praktyce klinicznej („koszyk” różnych terapii, RWD, z ang. *real world data*) wskazanym przez ekspertów w badaniu ankietowym.

Należy w tym momencie podkreślić, że wykonano porównanie wyników mosunetuzumabu w monoterapii w badaniu GO29781 z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii na podstawie dużego rejestru pacjentów z USA, prowadzonego przez firmę Flatiron Health) w doniesieniu konferencyjnym *McGough 2022*, analizę wykonano po dopasowaniu przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*. [REDACTED]

[REDACTED] vs 14%), a rzadziej – rytuksymab w monoterapii [REDACTED] vs 15%), czy inne schematy (np. bendamustyna w monoterapii – [REDACTED] vs 16%). Nie są natomiast dostępne (refundowane) leki z grupy inhibitorów PI3K (np. idelalizyb) – ale ich uwzględnienie w zbiorze komparatorów w porównaniu z mosunetuzumabem raczej ma charakter konserwatywny. Generalnie można wnioskować, że polska praktyka nie odbiega od wynikającej z

bazy Flatiron Health pod względem stosowania poszczególnych leków, a różnice mogą występować raczej w zakresie częstości już konkretnych ich kombinacji (schematów) – zatem prezentowane wyniki porównania z takim zbiorem komparatorów mogą odzwierciedlać rzeczywiste postępowanie (komparator) w polskich warunkach.

## Zakres analiz

### Analiza kliniczna

Analiza kliniczna zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

- **Populacja (P, z ang. *population*):** [REDACTED]

[REDACTED]

- **Interwencja (I, z ang. *Intervention*):** mosunetuzumab (MOS) w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL Lunsumio;
- **Komparatory (C, z ang. *Comparison*):** leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej RWD (z ang. *real world data*), obejmujące chemioimmunoterapię z zastosowaniem leku anty-CD20 lub lek anty-CD20 (rytuksymab) w monoterapii lub chemioterapię;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *Outcome*):** skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas do kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia, bezpieczeństwo;
- **Rodzaj włączonych badań (S, z ang. *Study*):** badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Lunsumio w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Lunsumio w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021). W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych

wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytoczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

## Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Lunsumio w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Lunsumio jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Lunsumio w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na chłoniaka grudkowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków

lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Lunsumio. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia FL. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjmując co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki,

a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

**ANALIZA  
PROBLEMU  
DECYZYJNEGO**

**AE**



## 1 Cel opracowania

Celem opracowania jest zdefiniowanie schematu PICOS i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: klinicznej, ekonomicznej, jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania produktu leczniczego Lunsumio [REDACTED]

[REDACTED]. Lunsumio ma status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (EMA 2021).

## 2 Opis problemu zdrowotnego

### 2.1 Chłoniak grudkowy (ICD-10: C82)

Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2017 roku chłoniak grudkowy (syn. guzkowy, FL, z ang. *follicular lymphoma*) jest nowotworem wywodzącym się z limfocytów B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Jest drugim, po chłoniaku rozlanym z dużych komórek B (DLBCL, z ang. *diffuse large B-cell lymphoma*) pod względem częstości występowania chłoniakiem nie-Hodgkina (NHL, z ang. *non-Hodgkin lymphoma*) rozpoznawanym w Europie (PTOK 2020). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 FL oznaczany jest kodem C82 (ICD-10 2019), a według klasyfikacji ICD-11 chłoniak grudkowy jest oznaczany kodem 2A80 (ICD-10 2023).

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 (ICD-10 2019).

ICD-10	Rozpoznanie
<b>C82</b>	chłoniak grudkowy (FL, z ang. <i>follicular lymphoma</i> )
C82.0	chłoniak grudkowy stopień I
C82.1	chłoniak grudkowy stopień II
C82.2	chłoniak grudkowy stopień III, nieokreślony (z ang. <i>unspecified</i> )
C82.3	chłoniak grudkowy stopień IIIa
C82.4	chłoniak grudkowy stopień IIIb
C82.5	chłoniak grudkowy z dużych komórek (rozlany) (z ang. <i>diffuse follicle centre lymphoma</i> )
C82.6	skórny chłoniak ośrodków rozmnażania (z ang. <i>cutaneous follicle centre lymphoma</i> )
C82.7	inne typy chłoniaka grudkowego
C82.9	chłoniak grudkowy nieokreślony (z ang. <i>unspecified</i> )

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

## 2.2 Etiologia i patofizjologia

Chłoniak grudkowy wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. U około 80-80% pacjentów z FL obserwowane jest charakterystyczne zaburzenie genetyczne jakim jest obecność nabytej translokacji t(14;18)(q32;q21), w wyniku której dochodzi do przeniesienia fragmentu chromosomu zawierającego gen *BCL2* (18q21.3) w region genu kodującego łańcuch ciężki immunoglobulin (IgH — 14q32.33). W wyniku tej rearanżacji dochodzi do niekontrolowanej aktywacji *BCL2* i nadprodukcji antyapoptotycznego białka BCL2. Wydaje się jednak, że sama obecność t(14;18) nie jest wystarczająca do powstania FL, ponieważ jej występowanie stwierdza się również u osób zdrowych (PTOK 2020).

## 2.3 Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominują uogólnione, bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych (limfadenopatia), powiększenie śledziony, zajęcie szpiku i krwi obwodowej. U 60–70% chorych dochodzi do nacieku chłoniaka w szpiku kostnym. Zajęte węzły chłonne mogą okresowo samoistnie się zwiększać i zmniejszać. Znacznie rzadziej występują nacieki pozawęzłowe, w tym w przewodzie pokarmowym, skórze, tkankach miękkich, sutkach i przydatkach oka. Postać zlokalizowaną choroby (I-II stopień) stwierdza się u < 25% pacjentów. W przypadku FL, podobnie jak w innych powolnych NHL, objawy ogólne występują rzadko, zwykle w okresie progresji lub znacznego zaawansowania choroby, a także w przebiegu transformacji FL w DLBCL (PTOK 2020).

## 2.4 Rozpoznanie

Z uwagi na powszechne w przebiegu FL nacieki szpiku kostnego w diagnostyce przydatne są badania laboratoryjne, a zwłaszcza morfologii krwi obwodowej z rozmazem, pozwalającej stwierdzić zwiększoną leukocytozę, niedokrwistość i małopłytkowość z wyparcia (przy czym niedokrwistość towarzysząca FL nie zawsze świadczy o zajęciu szpiku kostnego przez chłoniaka). Przeprowadza się również badania biochemiczne w celu określenia wydolności wątroby i nerek, badania aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH, z ang. *lactate dehydrogenase*), ocenę stężenia b2-mikroglobuliny, proteinogram i immunoelektroforezę, odczyn Coombsa, badania wirusologiczne w kierunku wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV, z ang. *hepatitis B virus*) i typu C (HCV, z ang. *hepatitis C virus*), ludzkiego wirusa upośledzenia odporności (HIV, z ang. *human immunodeficiency virus*) (PTOK 2020).

Istotne jest również wykonanie badań obrazowych:

- tomografii komputerowej (TK, z ang. *computed tomography*) klatki piersiowej ± szyi (głównie w celu określenia rozległości miejscowego nacieku), jamy brzusznej i miednicy;
- rezonansu magnetycznego (MRI, z ang. *magnetic resonance imaging*), który jest badaniem z wyboru przy różnicowaniu zmian w ośrodkowym układzie nerwowym;
- badania endoskopowego, które wykonuje się w przypadku podejrzenia zmian w obrębie przewodu pokarmowego lub układu oddechowego;
- pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, z ang. *positron emission tomography*), które może pomóc u chorych ze zlokalizowanym FL w wykluczeniu innych ognisk chłoniaka lub — jeśli zachodzi takie podejrzenie — w wykryciu jego transformacji (nie zastępuje badania histopatologicznego) (PTOK 2020).

Ostateczne rozpoznanie FL opiera się na badaniu histopatologicznym węzła chłonny (lub rzadziej zmiany pozawęzłowej) rozszerzonym o badania immunohistochemiczne (PTOK 2020). Wykonanie jedynie aspiracyjnej biopsji cienkoigłowej (*fine-needle aspirate biopsy*) nie wystarcza, by postawić diagnozę (PTOK 2020a). Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu grudkowego nacieku centrocytów, z obszarami nacieków o charakterze rozlanym, wśród których stwierdza się niewielki odsetek centroblastów (AOT-MIT 5/2022). W zależności od liczby centroblastów ocenianych w dużym mikroskopowym polu widzenia wyróżnia się trzy podtypy FL: G1, G2, G3 (warianty A i B). W patomorfologicznym rozpoznaniu FL należy również podać, jaki procent nacieku chłoniaka stanowi naciek o charakterze grudkowym (PTOK 2020). Sposób klasyfikacji patomorfologicznej chłoniaka grudkowego opisano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego (PTOK 2020).

Klasyfikacja patomorfologiczna FL	
Stopień	Definicja
G1-G2 (niski)	0–15 centroblastów w dużym polu widzenia
G1	0–5 centroblastów w dużym polu widzenia
G2	6–15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3 (wysoki)	> 15 centroblastów w dużym polu widzenia
G3A	z obecnością centrocytów
G3B	lity naciek z centroblastów
Rodzaj nacieku	Odsetek nacieku grudkowego
grudkowy	> 75%
grudkowy i rozlany	25–75%

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Klasyfikacja patomorfologiczna FL	
grudkowy ogniskowo	< 25%
rozlany	0%*

\* Naciek musi zawierać centrocyty, a komórki chłoniakowe muszą mieć immunofenotyp charakterystyczny dla chłoniaka grudkowego lub t(14;18). Jeśli rozlany naciek zawiera > 15 centroblastów w dużym polu widzenia, to należy rozpoznać chłoniaka rozlanego z dużych komórek B z obecnością chłoniaka grudkowego w stopniu G1–2, G3A lub G3B.

W definiowaniu specyficznych podtypów FL coraz większe znaczenie mają cechy genetyczne wykrywane za pomocą cytogenetyki lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, z ang. *fluorescent in situ hybridization*) (NCCN 5.2023). W klasycznej postaci FL obecna jest translokacja t(14;18) (q32;q21), rzadziej dochodzi do translokacji *BCL2* w region genów kodujących łańcuchy lekkie immunoglobulin, to jest t(2;18)(p11;q21) lub t(18;22)(q21;q11). W przebiegu FL mogą się również pojawić inne aberracje kariotypu, takie jak +7, +18, 3q27-28/*BCL6*, 6q23-26 i –17p/*TP53*, przy czym dwie ostatnie mają niekorzystne znaczenie prognostyczne. W przypadku transformacji FL w DLBCL dochodzi do inaktywacji *TP53*, *CDKN2A* (*p16INK4A*) i aktywacji *MYC* (PTOK 2020).

W diagnostyce różnicowej FL należy uwzględnić inne NHL z małych limfocytów B, w szczególności przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL, z ang. *chronic lymphocytic leukemia*), chłoniaka z komórek płaszczka (MCL, z ang. *mantle cell lymphoma*), śledzionowego chłoniaka strefy brzeżnej (SMZL, z ang. *splenic B-cell marginal zone lymphoma*) i chłoniaka limfoplazmocytozy (LPL, z ang. *lymphoplasmacytic lymphoma*). W bardzo rzadkich przypadkach u chorych na FL obserwuje się naciek szpiku odpowiadający DLBCL, co zmienia podejście do leczenia. Nieco częściej obserwuje się sytuację odwrotną, czyli naciek szpiku kostnego przez komórki FL, a w pozaszpikowej lokalizacji — obecność DLBCL (PTOK 2020).

Rozpoznanie histopatologiczne FL musi być w każdym przypadku uzupełnione oceną stopnia zaawansowania klinicznego choroby według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor i czynników rokowniczych wchodzących w zakres Międzynarodowego Indeksu Prognostycznego (FLIPI, z ang. *Follicular Lymphoma International Prognostic Index*). Informacje te są bardzo ważne dla wyboru optymalnych metod terapii, a ich powtórna ocena po zakończeniu leczenia pozwala także określić jego skuteczność (PTOK 2020). Zmodyfikowana w Lugano klasyfikacja z Ann Arbor została przedstawiona w tabelach poniżej, natomiast indeksy rokownicze FLIPI i FLIPI2 w rozdziale 2.5.

Tabela 3. Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).

Narząd/ tkanka	Ocena kliniczna	Wychwył FDG	Badanie obrazowe	Zajęcie wskazujące na chłoniaka
Węzły chłonne	Wyczuwalne	Chłoniak awidny	PET-TK	Zwiększony wychwył FDG

#### Lunsumio (mosunetuzumab)

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

	Wyczuwalne	Chłoniak nieawidny	TK	Powiększenie węzłów chłonnych niewyjaśnione inną przyczyną
Śledziona	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-TK	Rozlany wychwyty FDG, pojedyncza zmiana, zmiany prosówkowate, guzki
		Chłoniak nieawidny	TK	> 13 cm długości pionowej, naciek, guzki
Wątroba	Wyczuwalna, powiększona	Chłoniak awidny	PET-TK	Rozlany wychwyty FDG, guzki
		Chłoniak nieawidny	TK	
OUN	Objawy podmiotowe i przedmiotowe		TK	Zmiana/y naciekowe w mózgowiu
			MRI	Naciek opon mózgowo-rdzeniowych, zmiany naciekowe w mózgowiu
			CSF	Cytologia, badanie immunofenotypowe
Inne: skóra, płuca, przewód pokarmowy, kości, szpik kostny	Objawy zależne od lokalizacji		PET-CT*, biopsja	Naciek chłoniakowy

\* Badanie PET-CT wystarcza do oceny zajęcia szpiku kostnego, może również z dużym prawdopodobieństwem uwidocznienie zajęcia innych tkanek/narządów pozalimfatycznych; jeśli to konieczne, można rozważyć wykonanie biopsji tkanki/narządu;

**CSF**— płyn mózgowo-rdzeniowy (z ang. *cerebrospinal fluid*); **FDG** — fluorodeoksyglukoza (z ang. *fluorodeoxyglucose*); **MRI** — rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*); **OUN** — ośrodkowy układ nerwowy; **PET** — pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); **TK**— tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*).

Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor (PTOK 2020a).

Stopień	Zmiany węzłowe	Zmiany pozawęzłowe (E)
<b>Ograniczony</b>		
I	Jeden węzeł chłonny lub grupa węzłów przyległych	Pojedyncza zmiana pozawęzłowa bez zajęcia węzłów chłonnych
II	Dwie lub więcej grup węzłowych po tej samej stronie przepony	Stopień I lub II dla zmian węzłowych z ograniczonym umiejscowieniem pozawęzłowym przez ciągłość
II masywny*	Stopień II, jak wyżej, ze zmianą masywną	Nie dotyczy
<b>Zaawansowany</b>		
III	Węzły po obu stronach przepony; węzły powyżej przepony i zajęcie śledziony	Nie dotyczy
IV	Dodatkowe zajęcie narządu pozalimfatycznego niesąsiadującego z zajętejmi węzłami chłonnymi	Nie dotyczy

**Uwagi:** Zaawansowanie choroby jest oceniane w PET-CT w przypadku chłoniaków awidnych i w CT w przypadku chłoniaków nieawidnych. Migdałki, pierścień Waldeyera i śledziona uznaje się za tkankę limfatyczną.

\* Stopień II ze zmianą masywną (*bulky*) uważa się za chorobę ograniczoną lub zaawansowaną zależnie od typu histologicznego chłoniaka i liczby czynników rokowniczych;

**PET**— pozytonowa tomografia emisyjna (z ang. *positron emission tomography*); **TK**— tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*).

## 2.5 Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg kliniczny choroby jest heterogenny (PTOK 2020). U niektórych pacjentów szybko dochodzi do istotnej progresji chłoniaka lub transformacji z odsetkiem zgonów w ciągu 2 lat od rozpoznania sięgającym 15%, podczas gdy inni przeżywają dekady bez konieczności podejmowania leczenia (AOTMiT 5/2022).

Rokowanie zależy od grupy ryzyka według FLIPI/FLIPI2. Wskaźnik FLIP został opracowany na podstawie analiz retrospektywnych, których punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*), natomiast wskaźnik FLIPI2 został oparty na wynikach badań prospektywnych, w których większość chorych leczono rytuksymabem lub zgodnie ze schematami zawierającymi rytuksymab i których punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) (PTOK 2020). Parametry składające się na FLIPI i FLIPI2 oraz prawdopodobieństwa PFS i OS w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5. Indeks rokowniczy FLIPI (PTOK 2020).

Czynniki ryzyka	Ryzyko	Liczba czynników	5-letnie OS [%]	10-letnie OS [%]
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 60 lat</li> <li>stadium III–IV wg Ann Arbor</li> </ul>	niskie	0–1	91	71
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb &lt; 12 g/dl</li> <li>liczba zajętych miejsc węzłowych &gt; 4</li> </ul>	pośrednie	2	78	51
<ul style="list-style-type: none"> <li>LDH &gt; GGN</li> </ul>	wysokie	≥3	53	36

GGN – górna granica normy; Hb – hemoglobina; LDH – dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*).

Tabela 6. Indeks rokowniczy FLIPI2 (PTOK 2020).

Czynniki ryzyka	Ryzyko	Liczba czynników	3-letnie PFS [%]	3-letnie OS [%]
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 60 lat</li> <li>zajęcie szpiku kostnego</li> </ul>	niskie	0–1	91	99
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hb &lt; 12 g/dl</li> <li>węzły chłonne &gt; 6 cm</li> </ul>	pośrednie	2	69	96
<ul style="list-style-type: none"> <li>β2-mikroglobulina &gt; GGN</li> </ul>	wysokie	≥3	51	84

GGN – górna granica normy; Hb – hemoglobina.

Dodatkowo FL może również ulec histologicznej transformacji do NHL o wysokim stopniu złośliwości, z częstością około 2-3% pacjentów z FL rocznie, który jest klinicznie bardziej agresywny i ma gorsze wyniki leczenia (Lossos 2011).

## 2.6 Epidemiologia

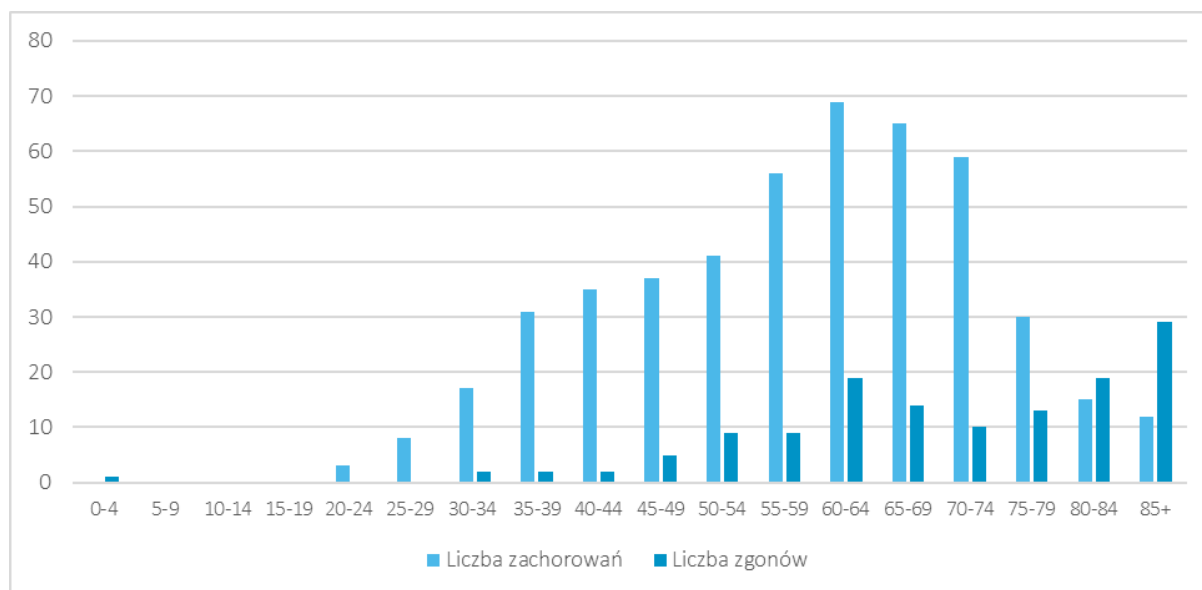
FL jest zaliczany do chorób rzadkich (ORPHA:545), a pomimo to jest najczęstszym chłoniakiem o powolnym przebiegu diagnozowanym w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie Zachodniej (22%) (NCCN 5.2023, Kanas 2022). Na tych obszarach rocznie zapadalność wynosi 2,2-3,2/100 000 osób/rok (AOTMiT 5/2022). Oszacowana zapadalność na FL w 2023 r. wynosi odpowiednio dla Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej 13 172 osób i 13 480 osób. Z kolei 10-letnia zachorowalność oszacowana na 2023 r. wynosi 105 386 osób i 98 880 osób dla Stanów Zjednoczonych i Europy Zachodniej. Szacuje się, że w okresie 2020-2025 liczba zachorowań na ten nowotwór wzrośnie o 11% dla Stanów Zjednoczonych i o 7% dla Europy Zachodniej (Kanas 2022). Mediana wieku zachorowania wynosi 60-65 lat (DGHO 2023).

W Polsce FL jest rozpoznawany rzadziej i stanowi 15%-20% wszystkich przypadków chłoniaków nie-Hodgkina (PTOK 2020). Zgodnie z danymi raportowanymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2020 r. w Polsce na FL zachorowało 478 osób (współczynnik zachorowalności 1,25/100 000 tys. osób) (KRN 2023). Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn (PTOK 2020). W tym samym roku z powodu FL zmarły w Polsce 134 osoby (współczynnik umieralności 0,35/100 000 tys. osób) (KRN 2023). Szczegółowe dane dotyczące zachorowań i zgonów z powodu FL w Polsce w 2020 r. w podziale na płeć prezentuje tabela poniżej, natomiast w podziale na grupy wiekowe wykres poniżej.

Tabela 7. Zachorowalność i umieralność związana z FL w Polsce w 2020 r. (KRN 2023).

	Liczba zachorowań/zgonów	Współczynnik surowy (rzeczywisty)	Współczynnik standaryzowany wg populacji światowej	Współczynnik standaryzowany wg populacji europejskiej
	<b>Współczynnik zachorowalności</b>			
Obie płcie	478	1,25	0,76	1,24
Kobiety	255	1,29	0,75	1,24
Mężczyźni	223	1,20	0,76	1,27
	<b>Współczynnik umieralności</b>			
Obie płcie	134	0,35	0,16	0,37
Kobiety	64	0,32	0,13	0,30
Mężczyźni	70	0,38	0,21	0,49

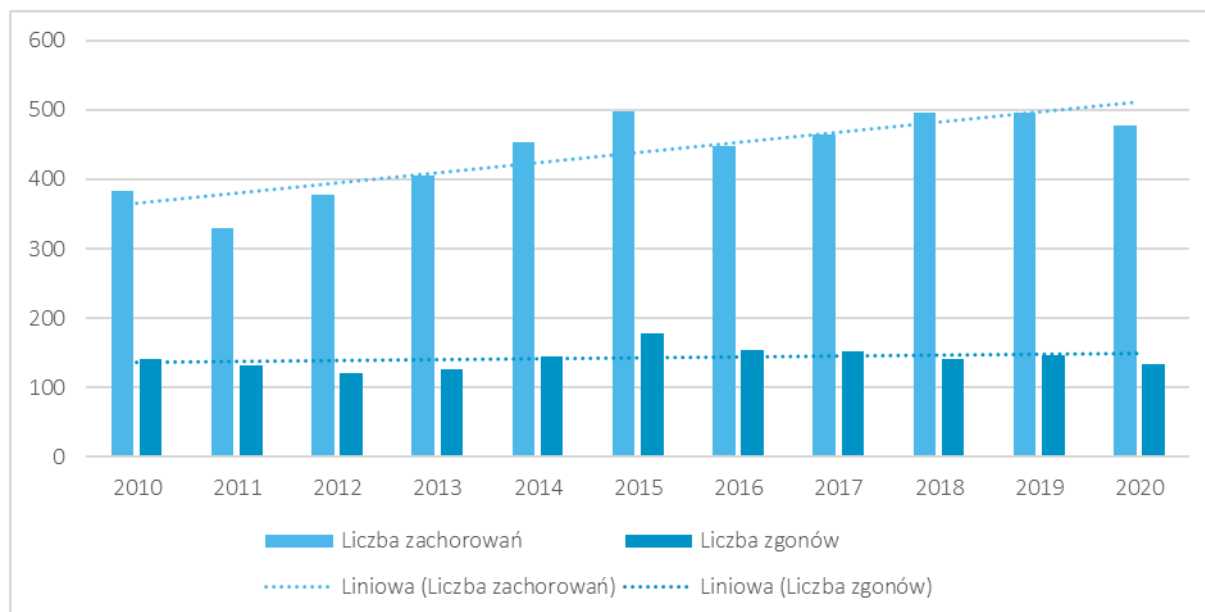
Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów na FL w Polsce w 2020 r. w poszczególnych grupach wiekowych (KRN 2023).



Na poniższym wykresie zobrazowano dynamikę zmian liczny zachorowań na FL w okresie 10 lat (od 2010 r. do 2020 r.). W poprzednich latach w Polsce odnotowywano wzrost liczby zachorowań oraz względnie stałą liczbę zgonów z powodu FL. Należy jednak zauważyć, że dotychczas obserwowane trendy zachorowalności i umieralności zostały zaburzone przez pandemię COVID-19. Wprowadzone ogólnokrajowo obostrzenia pandemiczne (m.in. wstrzymanie realizacji programów wczesnego wykrywania nowotworów czy obawy pacjentów przed kontaktem z placówkami ochrony zdrowia) spowodowały odsunięcie diagnozy w czasie, a także zmniejszenie liczby zgłoszeń do bazy Krajowego Rejestru Nowotworów (Wojciechowska 2022).



Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów na FL w Polsce w latach 2010-2020 (KRN 2023).



## 2.7 Obciążenie społeczne i ekonomiczne

Zgodnie z badaniem GBD 2019, prowadzonym przez *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) przy Uniwersytecie Waszyngtońskim (Seattle, USA), obciążenie chorobowe dla chłoniaków nieziarniczych (tj. utrata zdrowia wynikająca z sumy lat utraconych w wyniku przedwczesnego zgonu oraz lat spędzonych z niesprawnością spowodowaną tą przyczyną) w Polsce w 2019 roku wynosiła 138,90 (95% CI: 117,4; 163,3) DALY/ na 100 000 osób i 132,10 (95% CI: 110,9; 156,1) YLL/ na 100 000 osób. Szczegółowe dane w podziale na płeć przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Obciążenie chorobowe związane z zachorowaniem na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10 C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) w Polsce w 2019 roku (AOTMiT 5/2022).

Wskaźnik	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
DALY / 100 000 osób	113,50 (95% CI: 90,5; 140,2)	165,90 (95% CI: 133,4; 208,0)	138,90 (95% CI: 117,4; 163,3)
YLL / 100 000 osób	107,80 (95% CI: 85,2; 134,1)	157,90 (95% CI: 126,7; 200,8)	132,10 (95% CI: 110,9; 156,1)

DALY – wskaźnik łącznej utraty zdrowia (z ang. *Disability Adjusted Life-Years*); YLL – utracone lata życia z powodu przedwczesnego zgonu (z ang. *Years of Life Lost*).

W latach 2010-2013 zaobserwowano wzrost liczby pacjentów leczonych z powodu schorzeń hematologicznych w Polsce. Do najczęstszych rozpoznań hematologicznych, dla których udzielano świadczeń należały: chłoniak grudkowy, chłoniaki nieziarnicze rozlane, szpiczak mnogi i nowotwory z komórek plazmatycznych, białaczka szpikowa oraz nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze. Liczba

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

leczonych pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego w tym okresie była względnie stała, w 2013 r. wyniosła 5 995 osób (*Drapała 2015*).

Tabela 9. Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce (*Drapała 2015*).

Rok	2010	2011	2012	2013
Liczba leczonych pacjentów	6 203	5 948	6 017	5 995

Wydatki NFZ związane z leczeniem chorób hematologicznych (dla 5 wybranych, należących do najczęstszych schorzeń hematologicznych, wymienionych powyżej) wzrosły z 500 mln zł w 2010 r. do niemal 606 mln zł w 2013 r. Największa część wydatków dotyczyła pacjentów z białaczką szpikową. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej u osób z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym wzrosła w analizowanym okresie z 23 752 293 zł w 2010 r. do 27 392 089 w 2013 r. (*Drapała 2015*).

Tabela 10. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce (*Drapała 2015*).

Rok	2010	2011	2012	2013
Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu onkologii hematologicznej [zł]	23 752 293	20 623 027	22 691 465	27 392 089

Ocena kosztów ponoszonych przez społeczeństwo w związku z chorobowością na chłoniaka grudkowego stanowi istotny element związany z analizowanym problemem decyzyjnym. Oszacowanie całkowitych kosztów ponoszonych przez społeczeństwo jest trudne ze względu na strukturę rzeczywistego obciążenia społeczno-ekonomicznego. Chłoniak grudkowy jest przyczyną uciążliwych objawów i prowadzi do znacznego upośledzenia sprawności chorych co z kolei przekłada się na przedwczesne zakończenie pracy zarobkowej. Zgodnie z danymi uzyskanymi z portalu statystycznego Zakładu Ubezpieczeń Społecznych z powodu chłoniaka grudkowego w 2022 roku wydano 1 848 zaświadczeń o czasowej niezdolności do pracy o łącznej liczbie dni absencji chorobowej wynoszącej 30 362. Liczba ta jest niewiele wyższa w porównaniu z rokiem poprzednim. Warto zauważyć, że liczba zaświadczeń lekarskich i dni absencji chorobowej, wydawanych w Polsce wzrosła w latach 2015-2022 (*ZUS 2023*). Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C82 (*ZUS 2023*).

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2022	30 362	1 848
2021	29 944	1 554

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Rok	Liczba dni absencji chorobowej	Liczba zaświadczeń lekarskich
2020	32 773	1 644
2019	23 933	1 260
2018	26 068	1 316
2017	22 712	1 276
2016	23 257	1 206
2015	22 482	1 132

Po wyczerpaniu pełnego zasiłku chorobowego, ubezpieczonemu, który nadal jest niezdolny do pracy przysługuje świadczenie rehabilitacyjne w wymiarze 12 miesięcy, o ile rokowanie daje szansę na powrót do pracy w trakcie jego trwania. W 2022 roku orzeczenia pierwszorazowe lekarzy orzeczników, w których ustalone zostało uprawnienie do świadczenia rehabilitacyjnego z tytułu rozpoznania C82 wg klasyfikacji ICD-10 otrzymało 101 osób. Natomiast orzeczenia ponowne otrzymało 34 osób. Zanotowano, że w 2022 roku wydano więcej orzeczeń pierwszorazowych uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego w porównaniu z poprzednimi latami. Liczba orzeczeń ponownych wydanych w 2022 r. była podobna w porównaniu do poprzednich lat (z wyjątkiem 2021 roku, w którym wydano 49 takich orzeczeń). Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń uprawniających do świadczenia rehabilitacyjnego dla pacjentów z rozpoznaniem C82 zostały przedstawione w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C82 (ZUS 2023).

rok	Pierwszorazowe				Ponowne			
	ogółem	mężczyźni	Kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	101	43	58	-	34	19	14	1
2021	92	52	40	-	49	24	25	-
2020	98	50	48	-	31	17	14	-
2019	75	37	38	-	34	18	16	-
2018	77	34	42	1	27	9	17	1
2017	69	20	49	-	29	12	17	-
2016	101	44	56	1	32	13	19	-
2015	76	43	33	-	31	12	19	-

W przypadku wyczerpania możliwości świadczenia rehabilitacyjnego określonego powyżej, lub gdy szacunkowy czas powrotu do zdrowia po wykorzystaniu pełnego wymiaru zasiłku chorobowego wynosi powyżej 12 miesięcy, choremu przysługuje prawo do pobierania renty z tytułu niezdolności do pracy o charakterze czasowym lub stałym. Prawo to realizowane jest na podstawie orzeczenia wydawanego przez

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

lekarzy orzeczników ZUS. Orzeczenie może mieć charakter pierwszorazowy, gdy chory nie pobierał wcześniej takiego świadczenia, lub stanowić orzeczenie ponowne – ustalające zasadność świadczeń ZUS wobec utrzymującej się niezdolności do pracy po upływie czasu określonego w poprzednim orzeczeniu o przyznanie renty chorobowej. W roku 2022 ogółem wydano 34 pierwszorazowe i 120 ponownych orzeczeń rentownych. Warto zauważyć, że wartość ta jest niższa w porównaniu do lat wcześniejszych. Szczegółowe dane dotyczące orzeczeń przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane chłoniakiem grudkowym (ZUS 2023).

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
<b>ogółem</b>								
2022	34	18	16	0	120	61	59	-
2021	58	38	20	-	120	68	51	1
2020	54	34	20	-	134	64	70	-
2019	46	1*	3*	1*	113	65	47	1
2018	46	18	28	-	138	65	73	-
2017	51	26	24	1	118	65	53	-
2016	51	32	18	1	130	65	65	-
2015	52	24	26	2	150	81	67	2
<b>niezdolność do samodzielnej egzystencji</b>								
2022	1	-	1	-	13	7	6	-
2021	6	3	3	-	10	4	6	-
2020	4	3	1	-	11	5	6	-
2019	7	21*	4*	-*	21	14	6	1
2018	11	6	5	0	24	11	13	-
2017	7	2	5	-	21	10	11	-
2016	9	6	3	-	22	12	10	-
-2015	4	2	1	1	22	13	8	1
<b>całkowita niezdolność do pracy</b>								
2022	29	16	13	-	54	29	25	-
2021	40	29	11	-	69	38	30	1
2020	43	27	16	-	71	33	38	-
2019	28	1*	7*	-*	50	27	23	-
2018	26	8	18	-	57	35	22	-
2017	35	19	15	1	60	38	22	-

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

rok	pierwszorazowe				ponowne			
	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć	ogółem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2016	35	20	14	1	69	38	31	-
2015	40	19	20	1	73	44	28	1
<b>częściowa niezdolność do pracy</b>								
2022	4	2	2	-	53	25	28	-
2021	12	6	6	-	41	26	15	-
2020	7	4	3	-	52	26	26	-
2019	11	-*	1*	5*	42	24	18	-
2018	9	4	5	-	57	19	38	-
2017	9	5	4	-	37	17	20	-
2016	7	6	1	-	39	15	24	-
2015	8	3	5	-	55	24	31	-

\* dane sprawozdane przez ZUS, zaobserwowano rozbieżność pomiędzy przedstawionymi danymi a obliczeniami własnymi.

Chorzy z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego mogą ubiegać się także o rentę socjalną ze względu na chorobę prowadzącą do całkowitej niezdolności do pracy. W ubiegłym roku renty socjalne z powodu rozpoznania C82 przyznano 2 osobom (2 mężczyznom). Liczba orzeczeń była taka sama, jak w roku 2021, gdzie rentę również przyznano 2 osobom. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (ZUS 2023).

Tabela 14. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C82 (ZUS 2023).

rok	razem	mężczyźni	kobiety	nieustalona płeć
2022	2	2	-	-
2021	2	-	2	-
2020	8	3	5	-
2019	4	3	1	-
2018	2	1	1	-
2017	5	4	1	-
2016	4	3	1	-
2015	4	2	2	-

Na portalu statystyk NFZ odnaleziono dane dotyczące liczebności oraz kosztów leczenia pacjentów w ramach programu lekowego B.12.FM – „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” w latach 2017-2021. Przedstawiono koszty stosowania następujących substancji czynnych: obinutuzumabu (stosowanego pozajelitowo) oraz rytuksymabu (stosowanego podskórnym lub pozajelitowo). Wg aktualnie obowiązującego programu lekowego obinutuzumab jest refundowany w leczeniu chłoniaka grudkowego

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

w pierwszej oraz w kolejnych liniach leczenia i jest finansowany w tym wskazaniu od stycznia 2020 r. Kwota refundacji obinutuzumabu w 2021 r. wyniosła ponad 20,5 mln zł i była niemal dwukrotnie wyższa niż w roku poprzednim (prawie 10,5 mln zł). Rytuksymab był refundowany we wskazaniu: leczenie chłoniaków złośliwych do końca 2020 r. (NFZ 2023).

Tabela 12. Dane ogólne o kosztach leków w programie lekowych B.12.FM – „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe” (NFZ 2023).

Lek	Rok	Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ [zł]	Suma całkowita kwoty refundacji NFZ [zł]
Obinutuzumab 1 mg (p)	2021	489	20 564 777,10	20 564 777,10
Obinutuzumab 1 mg (p)		236	10 496 045,43	
Rytuksymab 1 mg (p)	2020	1247	10 906 639,26	37 693 225,97
Rytuksymab 1 mg (sc)		1118	16 290 541,28	
Rytuksymab 1 mg (p)	2019	1258	15 973 443,13	51 164 280,89
Rytuksymab 1 mg (sc)		1511	35 190 837,76	
Rytuksymab 1 mg (p)	2018	1468	22 070 437,05	58 827 143,70
Rytuksymab 1 mg (sc)		1502	36 756 706,65	
Rytuksymab 1 mg (p)	2017	2161	64 001 988,89	64 001 988,89

## 2.8 Wpływ choroby na jakość życia

U pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym obserwuje się istotnie gorszą jakość życia w porównaniu do osób zdrowych. Przy ocenie za pomocą kwestionariusza FACT-LYM u pacjentów z FL odnotowano pogorszenie HRQoL ogółem oraz w zakresie poszczególnych kategorii: dobrostanu fizycznego, emocjonalnego, czynnościowego oraz dodatkowych aspektów specyficznych dla chłoniaków. Jedynie dobrostan społeczny odzwierciedlający wsparcie udzielanego pacjentowi przez rodzinę i znajomych pozostał na niezmiennym poziomie. Wśród chorych z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym najgorszą jakość życia obserwowano u pacjentów z chorobą nawrotową. U tej grupy chorych odnotowano także istotnie większe ryzyko występowania bardziej nasilonych objawów lękowych i depresyjnych, jednak ogółem wskazywało to na łagodne do umiarkowanego nasilenie objawów depresyjnych. Stosunkowo wysoki poziom lęku odnotowano także u chorych z całkowitą lub częściową remisją, co jest zgodne z wcześniej zaobserwowaną u pacjentów będących w remisji po skutecznym leczeniu przeciwnowotworowym obawą przed nawrotem choroby lub śmiercią (Pettengell 2007).

Grupa pacjentów z chłoniakiem grudkowym z nawrotem choroby charakteryzuje się także znaczącym spadkiem produktywności zawodowej oraz ogólnej aktywności. Wśród dostępnych opcji leczenia FL,

### Lunsumio (mosunetuzumab)

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

najgorszą jakość życia, największe nasilenie objawów depresyjnych i największy spadek aktywności obserwowano u chorych leczonych chemioterapią. Jednak, w ostatnich latach zwiększyły się możliwości terapii wydłużających przeżycie m.in. o leczenie biologiczne oraz transplantację komórek krwiotwórczych. Jednocześnie istotnym obciążeniem dla chorych jest obawa dotycząca nawrotu choroby i możliwych, kolejnych opcji leczenia. W związku z tym korzystne dla utrzymania zadowalającej HRQoL u chorych z FL wydaje się jak najdłuższe utrzymywanie pacjentów w remisji i zapobieganie wystąpieniu nawrotu choroby przez stosowanie skutecznego leczenia o stosunkowo niewielkiej toksyczności (Petten-gell 2007).

## 2.9 Leczenie chłoniaka grudkowego

Decyzja, czy u chorego na FL można zastosować strategię uważnej obserwacji (*watch and wait*), powszechnie używaną w indolentnych NHL (iNHL, z ang. *indolent NHL*) czy też wymaga on włączenia leczenia, zależy od klasyfikacji histopatologicznej chłoniaka, stopnia klinicznego zaawansowania według klasyfikacji z Lugano (opisanej w rozdziale 2.4), a w stadiach zaawansowanych — od kryteriów opracowanych przez GELF (*Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires*) lub BNL (*British National Lymphoma*), podsumowanych w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF i BNL z późniejszymi modyfikacjami (PTOK 2020).

GELF	BNL
<ul style="list-style-type: none"> <li>• masa węzłowa lub pozawęzłowa <math>\geq 7</math> cm</li> <li>• zajęcie <math>\geq 3</math> miejsc węzłowych i każde <math>\geq 3</math> cm</li> <li>• splenomegalia <math>&gt; 16</math> cm w badaniu CT</li> <li>• naciekanie/ucisk na narządy</li> <li>• wysięk opłucnowy lub do jamy otrzewnej</li> <li>• objawy ogólne</li> <li>• cytopenia (Hb <math>&lt; 10</math> g/dl, WBC <math>&lt; 1,0</math> G/l, PLT <math>5</math> G/l)</li> <li>• aktywność LDH <math>&gt;</math> normy</li> <li>• stężenie b2-mikroglobuliny <math>\geq 3</math> g/d</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• objawy ogólne lub świąd skóry</li> <li>• szybka uogólniona progresja chłoniaka</li> <li>• naciek w szpiku (Hb <math>\leq 10</math> g/dl, WBC <math>&lt; 3</math> G/l, PLT <math>&lt; 100</math> G/l)</li> <li>• naciek narządów zagrażający życiu</li> <li>• naciek nerek lub wątroby</li> <li>• zmiany w kościach</li> </ul>

CT— tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*); Hb — hemoglobina; WBC— liczba krwinek białych (z ang. *white blood cells*); PLT— liczba płytek krwi (z ang. *platelets*); LDH — dehydrogenaza mleczanowa (z ang. *lactate dehydrogenase*).

U chorych bezobjawowych z małą masą guza generalnie stosuje się strategię obserwacji bez leczenia. Obecność co najmniej jednego z tych kryteriów stanowi wskazanie do rozpoczęcia terapii (PTOK 2020).

## Leczenie pierwszej linii (indukujące)

### Postać ograniczona chłoniaka grudkowego

U 15–30% chorych na FL w stopniu G1–G2 występuje ograniczone stadium chłoniaka, tj. I–II według klasyfikacji z Lugano – u chorych tych należy podjąć próbę leczenia radykalnego, mimo że pacjenci ci nie mają klasycznych wskazań do rozpoczęcia leczenia. Postępowaniem rekomendowanym jest radykalna radioterapia miejsc pierwotnie zajętych (IS-RT, z ang. *involved-site radiotherapy*) w dawce 24–30 Gy (PTOK 2020).

### Postać zaawansowana chłoniaka grudkowego

Chorzy na FL (G1–G2) w zaawansowanym stadium choroby, tj. III lub IV według klasyfikacji z Lugano, powinni być leczeni wtedy, gdy spełnione jest co najmniej jedno z kryteriów GELF lub BNL (opisane w Tabeli 15). U pacjentów tych rekomenduje się immunochemioterapię opartą na rytuksymabie (R) bądź obinutuzumabie (O) w połączeniu z bendamustyną, CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) lub CVP (cyklofosfamid + winkrystyna + prednizon), a więc schematy R-B, R-CHOP lub R-CVP albo O-B, O-CHOP lub O-CVP. W leczeniu indukującym u chorych na FL jest również możliwość podania terapii bez użycia klasycznych leków cytostatycznych, tj. schematu opartego na rytuksymabie i lenalidomidzie. Przy przeciwwskazaniach do systemowej immunochemioterapii można zastosować paliatywnie IS-RT w dawce 4–30 Gy. U starszych chorych, z licznymi chorobami towarzyszącymi, preferowanym sposobem leczenia jest monoterapia rytuksymabem (4 dawki rytuksymabu 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień). Alternatywą może być monoterapia cyklofosfamidem, leczenie skojarzone cyklofosfamidem lub chlorambycylem z rytuksymabem lub bez niego albo radioimmunoterapia (RIT) (PTOK 2020).

U chorych bez objawów i z małą masą guza, którzy nie spełniają kryteriów GELF lub BNL, rekomenduje się stosowanie strategii obserwacji bez leczenia, a u 10–20% pacjentów odnotowuje się nawet samoistne regresje FL (PTOK 2020).

## Leczenie podtrzymujące

U chorych na FL, którzy osiągną CR lub PR po leczeniu indukującym, rekomenduje się leczenie podtrzymujące – zaleca się, aby chorym, którzy są po immunochemioterapii indukującej opartej na obinutuzumabie podawać leczenie podtrzymujące obinutuzumabem w dawce 1000 mg w dożylnym wlewie co 2 miesiące przez 2 lata, a u pacjentów otrzymujących leczenie indukujące rytuksymabem (4 dawki



rytuksymabu 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień) kontynuować rytuksymab w powyższej dawce 4 razy co 2 miesiące (PTOK 2020).

### Leczenie drugiej linii – choroba oporna lub nawrotowa

Podobnie jak w przypadku pierwszej linii leczenia, wskazania do leczenia chorych na FL w okresie nawrotu lub progresji chłoniaka opierają się na kryteriach grupy GELF lub BNL (Tabela 15). Wybór rodzaju terapii u chorych na FL w pierwszym lub kolejnym nawrocie choroby, którzy wymagają leczenia zależy od odpowiedzi na leczenie pierwszej linii i czasu jej trwania, wieku chorego, jego stanu ogólnego i chorób towarzyszących (PTOK 2020).

Postępowanie z pacjentami z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym znacznie się rozwinęło w ostatniej dekadzie, wraz z udostępnieniem nowych klas leków – inhibitorów kinazy 3-fosfoinozytydu (PI3K) i kinazy Brutona (BTK), immunomodulatorów, terapii epigenetycznych (inhibitorów metylotransferazy EZH2 [z ang. *enhancer of zeste homolog 2*]), terapii CAR-T (czyli limfocytów T z chimerycznym receptorem antygenowym [CAR, z ang. *chimeric antigen receptor*]) oraz przeciwciał bispecyficznych, uzupełniających już dostępne opcje terapeutyczne (tj. leki cytotoksyczne, przeciwciała anty-CD20, radioterapię, radioimmunoterapię oraz przeszczepy autologiczne i allogeniczne) (Qualls 2022). W tabeli poniżej podsumowano leki dostępne w leczeniu pacjentów z FL.

Tabela 16. Substancje czynne dostępne w terapii pacjentów z opornym/nawrotowym FL.

Klasa leków	Substancja czynna	Wskazanie rejestracyjne wg EMA <sup>1</sup> dot. leczenia dorosłych chorych na opornego/nawrotowego FL
glikokortykosteroidy	prednizon	Choroby nowotworowe (jako leczenie paliatywne, łącznie z odpowiednim leczeniem przeciwnowotworowym): [...] <b>chłoniaki u dorosłych.</b>
leki cytotoksyczne	cyklofosfamid	Zależnie od wskazania, cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord jest wskazany <b>w leczeniu [...] chłoniaka nieziarniczego.</b>
	doksorubicyna	Produkt ADRIBLASTINA PFS jest wskazany w leczeniu następujących typów nowotworów: [...] chłoniaki nieziarnicze [...].
	winkrystyna	Produkt leczniczy Vincristine Teva jest stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w leczeniu: [...] chłoniaków złośliwych, w tym ziarnicy złośliwej i <b>chłoniaków nieziarnicznych.</b>
	bendamustyna	Chłoniaki nieziarnicze o powolnym przebiegu – <b>w monoterapii u pacjentów z progresją w trakcie lub przed upływem 6 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem lub schematami zawierającymi rytuksymab</b>
anty CD-20	rytuksymab	Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany <b>w leczeniu dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.</b> Produkt MabThera jest wskazany <b>w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon)</b>
	obinutuzumab	Gazyvaro podawany <b>w skojarzeniu z bendamustyną, a następnie w monoterapii w leczeniu podtrzymującym jest wskazany w leczeniu pacjentów z FL, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab, wystąpiła progresja choroby</b>
inhibitory PI3K	idelalizyb	Produkt Zydelig jest wskazany w monoterapii <b>u dorosłych pacjentów z FL, który jest oporny na 2 wcześniej zastosowane linie leczenia</b>
	duwelizyb	Produkt leczniczy Copiktra do stosowania w monoterapii jest wskazany <b>w leczeniu pacjentów dorosłych z FL opornym na leczenie <math>\geq 2</math> wcześniejszymi terapiami układowymi</b>
	umbralizyb	bd. <sup>2</sup>
	kopanlizyb	bd. <sup>3</sup>
inhibitory BTK	ibrutynib	bd.
	akalabrutynib	bd.

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

immunomodulatory	lenalidomid	Produkt Lenalidomide Mylan <b>w skojarzeniu z rytuksymabem</b> (przeciwciałem anti-CD20) jest wskazany do stosowania <b>w leczeniu dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym FL (stopnia 1–3a)</b>
inhibitory EZH2	tazemetostat	bd. <sup>4</sup>
terapię CART-T	lisocabtagene maraleucel	Produkt leczniczy Breyanzi jest wskazany <b>do leczenia dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie [...] FL stopnia 3B po zastosowaniu <math>\geq 2</math> linii leczenia systemowego</b>
	akcykaptagen cyloleucel	Produkt Yescarta jest wskazany w leczeniu <b>nawrotowego lub opornego na FL u dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymali <math>\geq 3</math> linii leczenia systemowego</b>
	tisagenlecleucel	Produkt leczniczy Kymriah jest wskazany w leczeniu [...] <b> dorosłych pacjentów z FL po zastosowaniu <math>\geq 2</math> linii leczenia</b>
przeciwciała bispecyficzne	mosunetuzumab	Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania <b>w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym FL, którzy otrzymali wcześniej <math>\geq 2</math> terapie układowe</b>

- 1 na podstawie informacji zawartych na portalach EMA [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) oraz Rejestru Produktów Leczniczych <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (data ostatniego dostępu: 04.05.2023 r.);
- 2 lek Ukoniq był dopuszczony do stosowania przez FDA we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z opornym/nawrotowym FL, u których zastosowano  $\geq 3$  linii leczenia systemowego (*FDA Ukoniq 2021*), jednak w 2022 r. FDA zdecydowała o wycofaniu zgody z uwagi na kwestię bezpieczeństwa (*FDA Ukoniq 2022*).
- 3 lek Aliqopa jest dopuszczony do stosowania przez FDA we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z opornym/nawrotowym FL, u których zastosowano  $\geq 2$  linii leczenia systemowego (*FDA Aliqopa 2017*);
- 4 od 2018 r. lek posiada status leku sierocznego na terenie UE w leczeniu FL (*EMA 2018*); lek Tazverik jest zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z opornym/nawrotowym FL, u których brak alternatywnych, satysfakcjonujących opcji leczenia (*FDA Tazverik 2020*).

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

### 2.9.1 Wytyczne kliniczne

Odnaleziono 5 dokumentów prezentujących aktualne wytyczne praktyki klinicznej, opracowane w latach 2020-2023 przez wiodące towarzystwa medyczne krajowe i międzynarodowe dotyczące postępowania u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL (stopień 1-3A):

- *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)*;
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN 5.2023)*;
- *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 2023)*;
- *European Society for Medical Oncology (ESMO 2020)*;
- *British Society for Haematology (BSH 2020)*.

Data ostatniego wyszukiwania: 06.09.2023 r.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opcje terapeutyczne stosowane u pacjentów z nawrotowym lub opornym FL (stopień 1-3A) stanowią:

- w  $\geq 2$  linii leczenia:
  - immunochemioterapia (*PTOK 2020, DGHO 2023, ESMO 2020, BSH 2020*) oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem (*PTOK 2020, ESMO 2020*),
  - bendamustyna + obinutuzumab (*PTOK 2020, NCCN 5.2023*) oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (*PTOK 2020*),
  - bendamustyna + rytuksymab (*PTOK 2020, NCCN 5.2023*),
  - bendamustyna (*BSH 2020*),
  - lenalidomid  $\pm$  rytuksymab (*PTOK 2020, PTOK 2020, DGHO 2023, ESMO 2020* – w wybranych przypadkach),
  - rytuksymab (*ESMO 2020* – w wybranych przypadkach, niezależnie od wieku pacjentów),
  - CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab (*NCCN 5.2023*),
  - CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab (*NCCN 5.2023*),
  - radioimmunoterapia (*PTOK 2020, BSH 2020*),
  - inhibitory PI3K – kopanlizyb lub idelalizyb (*PTOK 2020, BSH 2020*),
  - **mosunetuzumab** (*DGHO 2023*),
  - terapia anty CD-19 CAR-T – tisagenlecleucel (*DGHO 2023*),

- w  $\geq 3$  linii leczenia:
  - lenalidomid  $\pm$  rytuksymab (*ESMO 2020* – niezależnie od wieku pacjentów),
  - rytuksymab (*ESMO 2020* – niezależnie od wieku pacjentów),
  - radioimmunoterapia (*ESMO 2020* – w wybranych przypadkach, niezależnie od wieku pacjentów),
  - **mosunetuzumab** (*NCCN 5.2023*),
  - inhibitory PI3K – kopanlizyb (*NCCN 5.2023*) lub idelalizyb (*DGHO 2023, ESMO 2020* w wybranych przypadkach, niezależnie od wieku pacjentów),
  - inhibitory EZH2 – tazemetostat (*NCCN 5.2023*),
  - terapia anty CD-19 CAR-T – aksykabtagen cyloleucel (*NCCN 5.2023*), tisagenlecleucel (*NCCN 5.2023*).

Podsumowanie odnalezionych dokumentów zamieszczono w tabeli poniżej.

	2. linia leczenia	≥3. linia leczenia	Klasyfikacja siły rekomendacji i dowodów naukowych
Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2020	<p><b>≥2. linia leczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunochemioterapia jak w 1. linii leczenia oraz leczenie podtrzymujące rytuksymabem w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co 3 mies. przez 2 lata</li> <li>bendamustyna + obinutuzumab oraz leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup>) co 2 mies x 12</li> <li>bendamustyna + rytuksymab</li> <li>lenalidomid ± rytuksymab</li> <li>radioimmunoterapia</li> <li>idelalizyb (w przypadku oporności na rytuksymab i leki alkilujące)</li> <li>kopanlizyb, duwelisyb (nawrót / oporność po 2 wcześniejszych liniach leczenia)</li> <li>schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL</li> </ul> <p><b>Leczenie konsolidujące</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>auto-HSCT lub u wybranych pacjentów allo-HSCT</li> </ul>		<p><u>Jakość dowodów naukowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją,</li> <li>II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru),</li> <li>III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych.</li> </ul> <p><u>Kategoria rekomendacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A – wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</li> <li>B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce.</li> </ul>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 5.2023	<p><b>2. linia leczenia</b></p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (niezalecane w przypadku leczenia wcześniejszą bendamustyną) [2A]</li> <li>CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]</li> <li>CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]</li> <li>rytuksymab + lenalidomid [2A]</li> </ul> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>lenalidomid (jeśli pacjent nie jest kandydatem do terapii przeciwciałem monoklonalnym anty-CD20) [2A]</li> <li>lenalidomid + obinutuzumab [2A]</li> <li>obinutuzumab [2A]</li> </ul>	<p><b>W 3. i kolejnych liniach leczenia sugerowane są niżej wymienione schematy leczenia (dla stopnia I-II) (kolejne linie leczenia obejmują schematy terapii drugiej linii, które nie były wcześniej stosowane):</b></p> <p><u>Inhibitory PI3K:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kopanlizyb [2A]</li> </ul> <p><u>Inhibitory EZH2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji EZH2) [2A]</li> </ul> <p><u>Terapia anty CD-19 CAR-T:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>aksykabtagen cyloleucel [2A]</li> <li>tisagenlecleucel [2A]</li> </ul> <p>Bispetyczne przeciwciała monoklonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mosunetuzumab-axgb [2A]</li> </ul>	<p><u>Siła zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>kategoria 1- rekomendacja na podstawie dowodów o wysokiej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</li> <li>kategoria 2A- rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, jednolity konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</li> <li>kategoria 2B- rekomendacja na podstawie dowodów o niższej jakości, konsensus wśród członków NCCN, że interwencja jest właściwa;</li> <li>kategoria 3- rekomendacja na podstawie dowodów o dowolnym poziomie jakości, wyraźny brak konsensusu wśród członków NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa.</li> </ul>

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

	2. linia leczenia	≥3. linia leczenia	Klasyfikacja siły rekomendacji i dowodów naukowych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rytuksymab [2A]</li> <li>• schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL [2A]</li> </ul> <p><b>2. linia leczenia u osób starszych i niepełnosprawnych (jeśli żadna z terapii nie będzie tolerowana w opinii lekarza prowadzącego)</b></p> <p><u>Preferowany schemat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rytuksymab (375 mg/m<sup>2</sup> tygodniowo podane 4-krotnie) [2A]</li> </ul> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chlorambucyl ± rytuksymab [2A]</li> <li>• cyklofosfamid ± rytuksymab [2A]</li> <li>• tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji <i>EZH2</i>) [2A]</li> </ul> <p><b>Leczenie konsolidacyjne 2. linii lub rozszerzone dawkowanie</b></p> <p><u>Preferowane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rytuksymab podtrzymująco 375 mg/m<sup>2</sup> jedna dawka co 12 tygodni przez 2 lata [1]</li> <li>• obinutuzumab podtrzymująco w chorobie odpornej na rytuksymab (1 g co 8 tygodni, łącznie 12 dawek) [2A]</li> </ul> <p><u>Inne zalecane schematy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia wysokodawkowa z oszczędzeniem autologicznych komórek macierzystych [2A]</li> <li>• allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wybranych przypadkach [2A]</li> </ul>		
<p>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</p> <p>DGHO 2023</p>	<p><b>≥2. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mosunetuzumab</b></li> <li>• tisagenlecleucel</li> <li>• rytuksymab + lenalidomid</li> <li>• rytuksymab / chemioterapia</li> </ul>	<p><b>≥3. linia leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksykabtagen cyloleucel</li> <li>• schematy jak w 2. linii leczenia</li> <li>• idelalizyb</li> </ul>	<p>Nie podano siły zaleceń i poziomu dowodów naukowych.</p>

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

	2. linia leczenia	≥3. linia leczenia	Klasyfikacja siły rekomendacji i dowodów naukowych
<p>European Society for Medical Oncology ESMO 2020</p>	<p>• allo-CT (sugeruje się zastosowanie po niepowodzeniu ASCT i w ramach badań klinicznych)</p> <p><b>W przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III-IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu 1 linii leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>u osób w wieku &lt;65 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– immunochemioterapia [II, B]</li> <li>– należy przedyskutować możliwość leczenia podtrzymującego z zastosowaniem przeciwciał u pacjentów z CR/PR [II, B]</li> </ul> </li> <li>• <u>w wybranych przypadkach:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rytuksymab [III, C]</li> <li>– auto-HSCT- wczesny nawrót lub transformacja [II, B]</li> <li>– rytuksymab + lenalidomid [II,B]</li> </ul> </li> <li>• <u>u osób w wieku &gt;65 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– immunochemioterapia [II, B]</li> <li>– należy przedyskutować możliwość leczenia podtrzymującego z zastosowaniem przeciwciał u pacjentów z CR/PR [II, B]</li> </ul> </li> </ul> <p><u>w wybranych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– rytuksymab [III, C]</li> <li>– radioimmunoterapia</li> <li>– rytuksymab + lenalidomid- wczesny nawrót</li> </ul>	<p><b>W przypadku chorych z dużym obciążeniem chorobą stopnia III-IV w skali Ann Arbor po niepowodzeniu co najmniej 2 linii leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>u osób w wieku &lt;65 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– immunochemioterapia- preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem [III,C]</li> <li>– rytuksymab [III, C]</li> <li>– rytuksymab + lenalidomid [II,B]</li> </ul> </li> </ul> <p><u>w wybranych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– auto-SCT- wczesny nawrót lub transformacja [II,B]</li> <li>– radioimmunoterapia [III,C]</li> <li>– idelalizyb [III,C]</li> <li>– allo-HSCT [III,C]</li> </ul> <li>• <u>u osób w wieku &gt;65 r.ż.:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– immunochemioterapia- preferowane osoby z nawrotem po leczeniu rytuksymabem [III,C]</li> <li>– rytuksymab [III, C]</li> <li>– rytuksymab + lenalidomid [II,B]</li> </ul> </li> <p><u>w wybranych przypadkach:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– radioimmunoterapia [III,C]</li> <li>– idelalizyb [III,C]</li> </ul>	<p><u>Poziom wiarygodności danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I – dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby, dobra jakość metodologiczna (niski potencjał stronniczości) lub dobrze przeprowadzone metaanalizy badań z randomizacją bez niejednorodności;</li> <li>• II – małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją, w przypadku których istnieje podejrzenie stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną niejednorodnością;</li> <li>• III – prospektywne badania kohortowe;</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A – mocne dowody na skuteczność z istotnymi korzyściami klinicznymi, zdecydowanie zalecane;</li> <li>• B – mocne lub umiarkowane dowody skuteczności, z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane;</li> <li>• C – niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem, opcjonalne</li> </ul>
<p>British Society for Haematology BSH 2020</p>	<p><b>W każdym przypadku należy rozważyć włączenie do badania klinicznego</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• immunochemioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>– rytuksymab + chemioterapia jak w poprzedniej linii– w przypadku pacjentów z relatywnie długą remisją</li> <li>– rytuksymab + chemioterapia inna niż w poprzedniej linii– w przypadku pacjentów z krótką remisją</li> </ul> </li> <li>• bendamustyna- w przypadku oporności na rytuksymab</li> <li>• radioimmunoterapia</li> <li>• idelalizyb</li> <li>• HDT-ASCR – w przypadku pacjentów w dobrym stanie ogólnym</li> <li>• radioterapia</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>

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



## 2.9.2 Finansowanie leczenia FL w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 11/12/2023) w leczeniu FL refundowane są następujące substancje czynne:

- w refundacji aptecznej: prednizon (w ramach załącznika A, we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji);
- w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM.): skojarzenie obinutuzumab + CHT (CHOP, CVP lub bendamustyna) w I linii leczenia oraz skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna w II i kolejnych liniach leczenia;
- w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10 C82: bleomycyna (załącznik C.3.), karboplatyna (załącznik C.6.), chlorambucyl (załącznik C.8.), cisplatyna (załącznik C.11.), kładrybina (załącznik C.12.), cyklofosfamid (załącznik C.13.), cytarabina (załącznik C.14.), dakarbazyna (załącznik C.16.), doksorubicyna (załącznik C.20.), doskrubicyna liposomalna (załącznik C.21.b.), epirubicyna (załącznik C.23.), etopozyd (załącznik C.24.), fludarabina (załącznik C.25.), gemcytabina (załącznik C.27.), ifosfamid (załącznik C.31.), melfalan (załącznik C.39.), merkaptopuryna (załącznik C.40.), metotreksat (załącznik C.41.), oksaliplatyna (załącznik C.46.b.), pegaspargaza (załącznik C.48.), rytuksymab (załącznik C.51.), tioguanina (załącznik C.56), winkrystyna (załącznik C.61.), bendamustyna (załącznik C.67.), pleryksafor (załącznik C.71.), lenalidomid (załącznik C.84.c, załącznik C.84.d.)

### 2.9.2.1 Finansowanie leczenia zalecanego wytycznymi klinicznymi w opornym/nawrotowym FL w Polsce

Spośród opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z FL finansowaniem objęte są:

- skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna w II i kolejnych liniach leczenia w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 11/12/2023);
- bendamustyna (w przypadku wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii; w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.67. do MZ 11/12/2023);
- rytuksymab (w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.51. do MZ 11/12/2023),

- lenalidomid (we wskazaniach wg ICD-10 C82.0, C82.1, C82.7 w przypadku leczenia w skojarzeniu z rytuksymabem dorosłych pacjentów z uprzednio leczonym chłoniakiem grudkowym w stopniu 1-3a, w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.84.c do *MZ 11/12/2023*);
- wchodzące w skład schematów CHOP/CVP: cyklofosfamid (w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.13. do *MZ 11/12/2023*), doksorubicyna (w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.20. do *MZ 11/12/2023*), winkrystyna (w ramach katalogu chemioterapii, załącznik C.61. do *MZ 11/12/2023*), prednizon (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji; w refundacji aptecznej w ramach załącznika A do *MZ 11/12/2023*).

### 3 Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (ang. *unmet needs*)

Przebieg kliniczny FL jest heterogenny, jednak pacjenci z opornym/nawrotowym FL po  $\geq 2$  wcześniejszych liniach leczenia są grupą o szczególnie złym rokowaniu. Zwykle pacjenci ci otrzymywali już schematy zawierające przeciwciało anti-CD20 i chemioimmunoterapię, a nawet immunoterapię krzyżową, a PFS i OS skracają się z każdym kolejnym nawrotem i linią terapii. U chorych tych większość zgonów wynika z postępującej choroby lub powikłań leczenia. W przypadku pacjentów, którzy otrzymali wcześniej  $\geq 2$  terapie, mediana PFS wynosi od 1-1,1 roku dla pacjentów otrzymujących leczenie trzeciego rzutu, zmniejszając się do 0,5 roku dla pacjentów otrzymujących leczenie szóstego rzutu z odpowiednimi medianami OS 4,8-8,8 i 1,9 roku (*Alperovich 2016, Rivas-Delgado 2019; Batlevi 2020*). Na podstawie badania rzeczywistej praktyki klinicznej prowadzonego wśród pacjentów z opornym/nawrotowym FL otrzymujących później terapię ogólnoustrojową  $\geq 2$  wcześniejsze terapie systemowe (w tym przeciwciało anti-CD20 i lek alkilujący, z których 94% miało dokładnie 2 wcześniejsze terapie) w ośmiu ośrodkach akademickich w Stanach Zjednoczonych wykazano, że mediana PFS u tych chorych wynosiła około 1,4 roku (*Casulo 2022*).

Analiza wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że brak jest jednolitego i powszechnie aprobowanego schematu postępowania właściwego dla pacjentów z opornym/nawrotowym FL, którzy otrzymywali już 2 linie leczenia. W warunkach polskich, spośród opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z FL w Polsce finansowaniem objęte są: skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna w II i kolejnych liniach leczenia w ramach programu lekowego leczenia chłoniaka grudkowego (ale tylko u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie lub progresją choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab), bendamustyna (w przypadku wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii) oraz rytuksymab, lenalidomid i substancje czynne wchodzące w skład schematów CHOP/CVP.

Podobnie wskazuje Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności AOTMiT, gdzie stwierdzono: „Aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem w drugiej i kolejnej linii leczenia, natomiast w przypadku braku takiej możliwości brak jest refundowanych substancji, **co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną**” oraz „zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji możliwe jest stosowanie krzyżowe immunochemioterapii lub leczenia rytuksymabem/obinutuzumabem, szczególnie

w populacji z późnym nawrotem/progresją choroby. W przypadku braku możliwości stosowania leczenia immunologicznego (w szczególności rytuksymabu) nie ma aktualnie terapii finansowanej ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. W związku z powyższym mosunetuzumab stosowany w ramach monoterapii **mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w ocenianej populacji**” (AOTMIT 10/03/2023).

Należy zauważyć, że proponowane zapisy programu lekowego, odnoszące się do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia i są jednocześnie po zastosowaniu przeciwciała anti-CD20 oraz leku alkilującego (do których należy bendamustyna lub cyklofosfamid wchodzący w skład CHOP) pozycjonują mosunetuzumab po wyczerpaniu standardowych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych i dostępnych dla chorych polskich. W chwili obecnej, zgodnie z danymi przekazanymi przez Wnioskodawcę, leczenie mosunetuzumab otrzymuje jedynie dwóch polskich chorych, leczonych w ramach procedury RDTL. Udostępnienie leku w ramach procedury RDTL potwierdza istnienie niezaspokojonej klinicznie potrzeby dostępu do leczenia po wyczerpaniu innych dostępnych na terenie Polski możliwości leczenia. Warto dodać, że istnieje również niezaspokojona potrzeba w zakresie lepszego profilu bezpieczeństwa leczenia chorych, gdyż stosowane do tej pory skojarzenie powodowały liczne zdarzenia niepożądane np. skojarzenie rytuksymab + lenalidomid 50% chorych neutropenię (Leonard 2019).

W związku z powyższym mosunetuzumab stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w ocenianej populacji. Podczas oceny w badaniu klinicznym GO29781 w populacji pacjentów, która była wcześniej intensywnie leczona (31% otrzymało nie dwie, a 3 linie leczenia, a 31% powyżej 3) odnotowywano wysoki wskaźnik trwałych odpowiedzi na leczenie – u ponad połowy badanych odpowiedź utrzymywała się po 18 miesiącach od pierwszego jej odnotowania. W podgrupach odsetek odpowiedzi był spójny, również wśród pacjentów z chorobą wysokiego ryzyka. Ponadto mosunetuzumab wykazywał korzystny profil bezpieczeństwa, przy niskim odsetku zaprzestania leczenia. Zwiększone dawkowanie mosunetuzumab w pierwszym cyklu umożliwia skuteczne łagodzenie zespołu uwalniania cytokin, pozwalając na podawanie leku w trybie ambulatoryjnym. Objęcie refundacją leku Lunsumio stanowi odpowiedź na niezaspokojone potrzeby kliniczne, a także oczekiwania pacjentów oraz lekarzy. Warto zauważyć, że lek ten znalazł się w pierwszej trójce leków stanowiących priorytety refundacyjne w hematologii określone w drugiej edycji listy TOP 10 HEMATO 2022 przez czołowych polskich hematologów, konsultantów i kierowników klinik, we współpracy z prof. Ewą Lech-Marańdą, krajową konsultantką w dziedzinie hematologii (TOP 10 HEMATO 2022).

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

## 4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z obowiązującą Charakterystyką Produktu Leczniczego produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe (*ChPL Lunsumio 2023*).

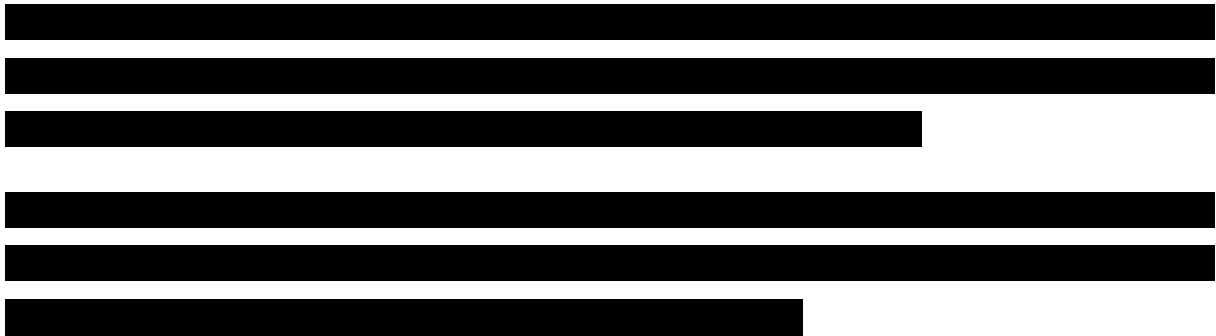
Wnioskowany program obejmuje pacjentów:

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Wnioskowane kryteria włączenia do programu lekowego zawierają się więc w kryteriach rejestracyjnych dla leku Lunsumio i stanowią ich doprecyzowanie. Jednocześnie odpowiadają kryteriom włączenia do badania GO29781 dla grupy pacjentów z chłoniakiem grudkowym w stopniu zaawansowania 1-3A,

nawrotowym lub opornym, którzy uprzednio zostali poddani co najmniej dwóm terapiom systemowym, w tym otrzymywali przeciwciało monoklonalne anty-CD20 i lek alkilujący.

## 5 Liczebność populacji docelowej



Wykres 3. [Redacted]

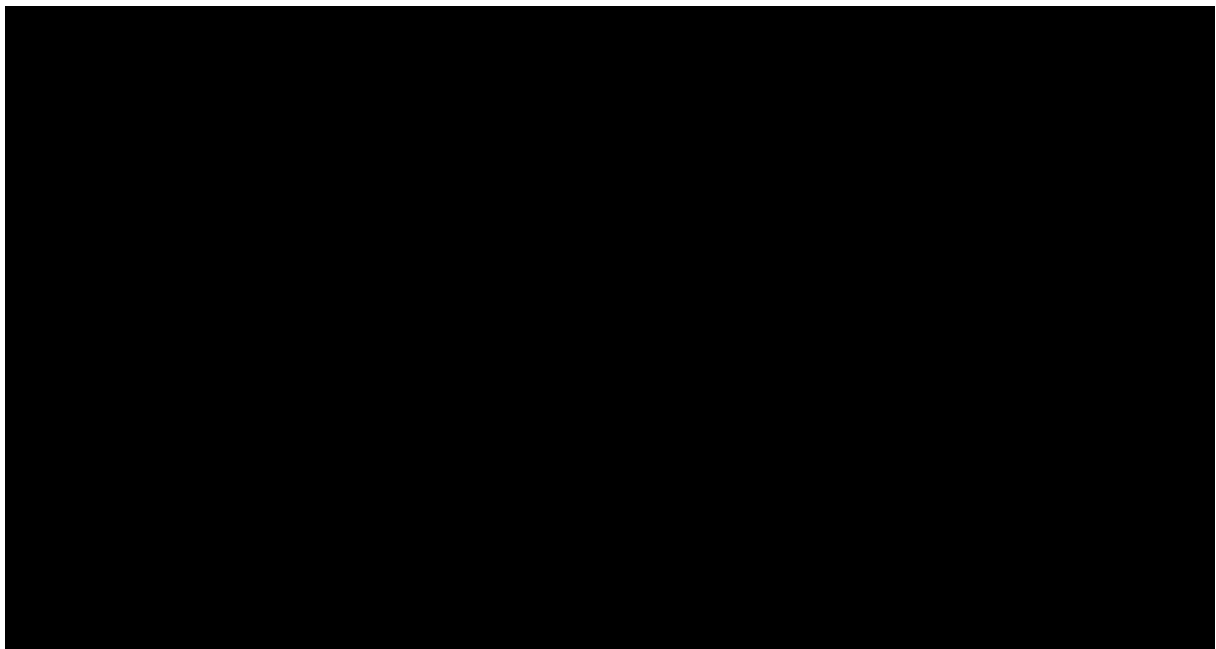
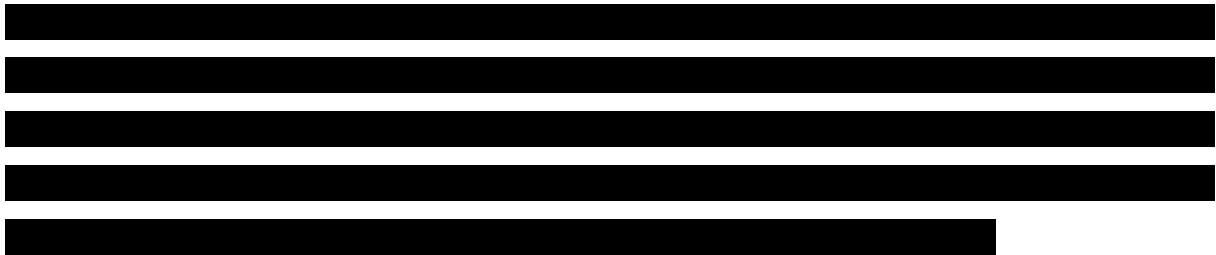
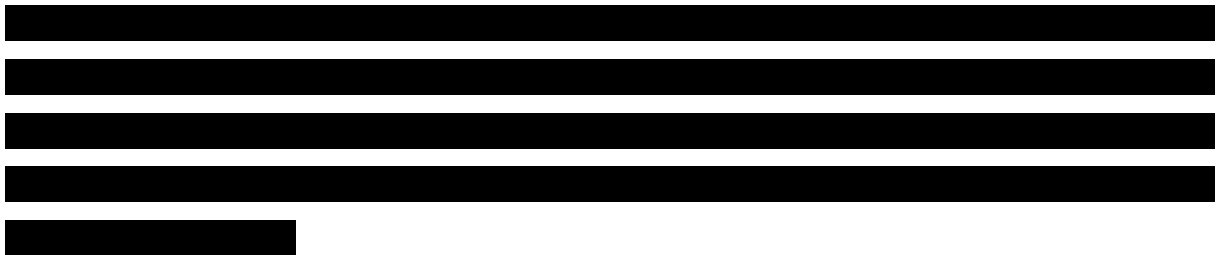
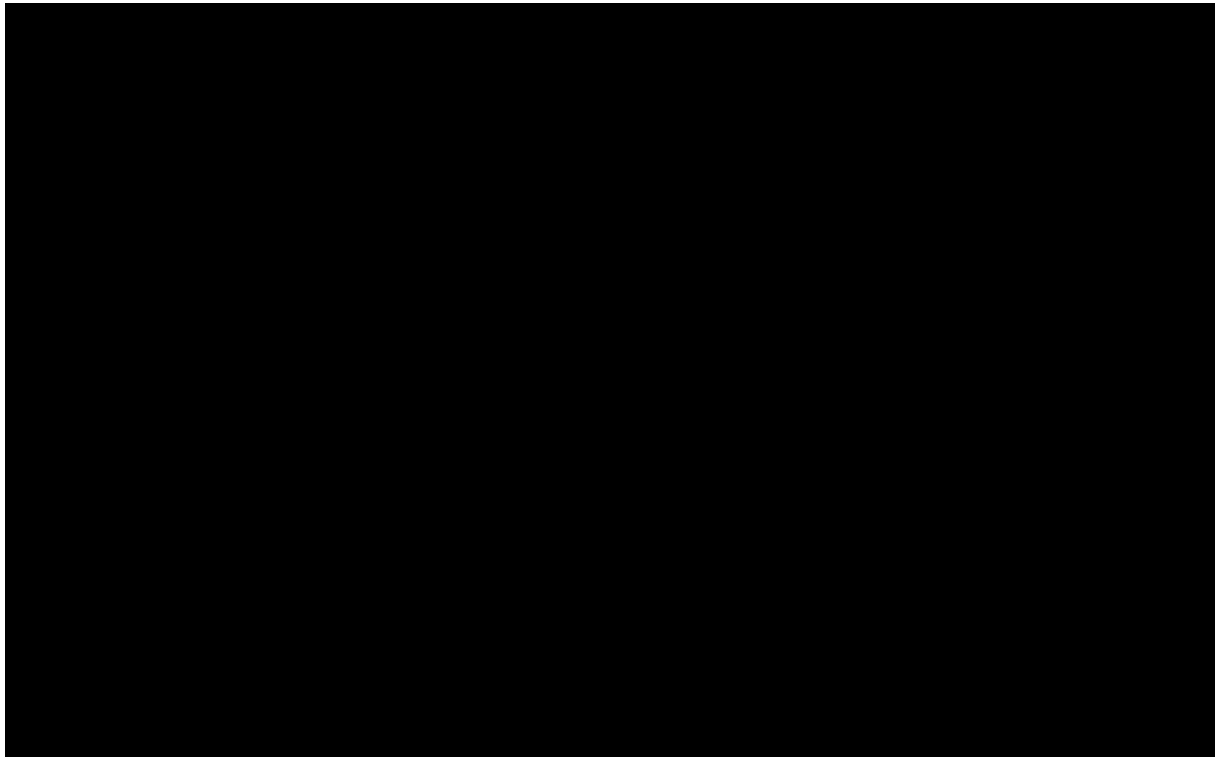


Tabela 17. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



Wykres 4. [Redacted]



Lunsumio (mosunetuzumab)

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





The table consists of a grid of black squares. The top row has two large black redaction boxes above it. Below the grid, there are several horizontal black redaction bars of varying lengths, followed by a section of four more horizontal black redaction bars.

## 6 Opis ocenianej interwencji – Lunsumio (mosunetuzumab)

Mosunetuzumab 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 2023*).

Produkt leczniczy Lunsumio powoduje zmniejszenie liczby komórek B (określone jako liczbę komórek B CD9 < 0,07 x 10<sup>9</sup>/l) i hipogammaglobulinemię (określoną jako poziom IgG < 500 mg/dl) (*ChPL Lunsumio 2023*).

Produkt ten został dopuszczony do stosowania na terenie Unii Europejskiej 3 czerwca 2022 r. (*KE Lunsumio 2022*) w wskazaniu: w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. *follicular lymphoma*, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Produkt leczniczy Lunsumio ma status leku sierocego na terenie UE od 16 listopada 2021 r. (*EMA 2021*).

Na terenie Stanów Zjednoczonych lek został zarejestrowany 22 grudnia 2022 r. w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym FL (*FDA Lunsumio 2022*).

## 6.1 Charakterystyka produktu leczniczego

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 19.04.2023 r. (*ChPL Lunsumio 2023*).

Tabela 20. Opis ocenianej interwencji – Lunsumio (mosunetuzumab).

Opis ocenianej interwencji – Lunsumio	
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
Daty	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu
	EU/1/22/1649/001 EU/1/22/1649/002
Daty	Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
	Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe; pozostałe leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne
Kod ATC	L01XC
Dostępne preparaty	Lunsumio 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Lunsumio 30 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	<b>Właściwości farmakodynamiczne</b>
	<u>Mechanizm działania</u> Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anti-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej

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

## Opis ocenianej interwencji – Lunsumio

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.

Produkt leczniczy Lunsumio powoduje zmniejszenie liczby komórek B (określone jako liczbę komórek B CD9 < 0,07 x 10<sup>9</sup>/l) i hipogammaglobulinemię (określone jako poziom IgG < 500 mg/dl).

**Właściwości farmakokinetyczne**

Zgodnie z farmakokinetyką (PK) w badanym zakresie dawek od 0,05 do 60 mg narażenie na mosunetuzumab zwiększało się w przybliżeniu w sposób proporcjonalny do dawki. Farmakokinetykę populacyjną po dożylnym podaniu produktu leczniczego Lunsumio opisano za pomocą dwukompartamentowego modelu farmakokinetycznego z klirensiem zależnym od czasu, który określono jako parametr, którego wartość maleje do stanu równowagi w stanie stacjonarnym (CL<sub>ss</sub>) od wartości wyjściowej (CL<sub>base</sub>) na początku leczenia zgodnie z przejściowym okresem półtrwania wynoszącym 16,3 dnia. Zaobserwowano umiarkowaną do dużej zmienność farmakokinetyczną dla mosunetuzumabu, którą charakteryzowała zmienność międzyosobnicza (ang. *inter-individual variability*, IIV) wynosząca od 18% do 86% współczynnika zmienności (ang. *coefficient of variation*, CV) dla parametrów farmakokinetycznych mosunetuzumabu: IIV oszacowano dla CL<sub>base</sub> (63% CV), objętości dystrybucji kompartmentu centralnego (31% CV), objętości dystrybucji kompartmentu obwodowego (25% CV), CL<sub>ss</sub> (18% CV) i przejściowego okresu półtrwania (86% CV).

Po pierwszych dwóch cyklach (tj. 42 dniach) podawania produktu leczniczego Lunsumio, stężenie w surowicy osiągnęło C<sub>max</sub> pod koniec dawki podania produktu leczniczego Lunsumio w infuzji dożylny w dniu 1. cyklu 2. ze średnim stężeniem maksymalnym wynoszącym 17,9 µg/ml i %CV wynoszącym 49,6%. Całkowite średnie AUC narażenie na mosunetuzumab w czasie dwóch cykli (42 dni) wynosiło 126 dzień•µg/ml, a %CV wynosił 44,4%.

Wchłanianie

Produkt leczniczy Lunsumio jest podawany dożylnie.

Dystrybucja

Po dożylny infuzji produktu leczniczego Lunsumio centralna objętość dystrybucji mosunetuzumabu oszacowana dla populacji wynosi 5,49 l. Nie przeprowadzono badań nad stopniem wiązania z białkami, ponieważ mosunetuzumab jest przeciwciałem.

Metabolizm

Szlak metaboliczny mosunetuzumabu nie został bezpośrednio zbadany. Podobnie jak w przypadku innych leków o strukturze białkowej oczekuje się, że mosunetuzumab na drodze katabolizmu będzie podlegał rozkładowi do małych peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetycznej populacji, szacowany średni CL<sub>ss</sub> i klirens na początku leczenia (CL<sub>base</sub>) wyniosły odpowiednio 1,08 l/dobę i 0,584 l/dobę. Szacowany końcowy okres półtrwania wynosił 16,1 dnia w stanie stacjonarnym na podstawie szacowanego modelu farmakokinetyki populacji. Wyniki uzyskane w badaniu GO29781 wskazują, że stężenie mosunetuzumabu w surowicy osiąga wartość C<sub>max</sub> pod koniec infuzji dożylny i zmniejsza się w sposób dwuwykładniczy.

Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

## Opis ocenianej interwencji – Lunsumio

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę mosunetuzumabu na podstawie analizy farmakokinetyki populacji z udziałem pacjentów w wieku 19-96 lat (n=439). Nie zaobserwowano istotnej klinicznie różnicy w farmakokinetyce mosunetuzumabu u pacjentów w tej grupie wiekowej.

*Masa ciała*

Podobnie jak w przypadku innych leków o strukturze białkowej, masa ciała była pozytywnie skorelowana z szacowanym klirensiem i objętością dystrybucji mosunetuzumabu. Jednakże, na podstawie analizy zależności między narażeniem a odpowiedzią oraz marginesów narażenia klinicznego, biorąc pod uwagę narażenie u pacjentów o masie ciała zarówno „małej” (< 50 kg) oraz „dużej” (≥ 112 kg), nie jest wymagane dostosowanie dawki ze względu na masę ciała pacjenta.

*Płeć*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, klirens mosunetuzumabu w stanie stacjonarnym jest nieznacznie mniejszy u kobiet (~13%) w porównaniu z mężczyznami. Na podstawie analizy zależności między narażeniem a odpowiedzią nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od płci.

*Rasa*

Nie stwierdzono, aby rasa (azjatycka lub inna niż azjatycka) była czynnikiem wpływającym na farmakokinetykę mosunetuzumabu.

*Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono specjalnych badań w celu określenia wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Oczekuje się, że eliminacja nerkowa niezmienionego mosunetuzumabu, przeciwciała monoklonalnego IgG, będzie niewielka i nie będzie miała większego znaczenia.

Populacyjna analiza PK mosunetuzumabu wykazała, że klirens kreatyniny (CrCl) nie wpływa na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Farmakokinetyka mosunetuzumabu u pacjentów z łagodnymi (CrCl 60 do 89 ml/min, n=178) lub umiarkowanymi (CrCl 30 do 59 ml/min, n=53) zaburzeniami czynności nerek była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (CrCl ≥ 90 ml/min, n=200). Dane farmakokinetyczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15 do 29 ml/min) są ograniczone (n=1), dlatego nie można przedstawić zaleceń dotyczących dawkowania. Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i (lub) dializowanych.

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono specyficznych badań w celu określenia wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę mosunetuzumabu. IgG są eliminowane głównie poprzez katabolizm wewnątrzkomórkowy i nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności wątroby wpływały na klirens mosunetuzumabu.

Analiza PK mosunetuzumabu w populacji wykazała, że zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę mosunetuzumabu. Farmakokinetyka mosunetuzumabu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > GGN do 1,5 x GGN lub aktywność AspAT > GGN, n=53) była podobna do farmakokinetyki u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (n=384). Liczba pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczona (stężenie bilirubiny całkowitej > 1,5-3x GGN, jakkolwiek wartość aktywności AspAT, n=2) i nie badano pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Opis ocenianej interwencji – Lunsumio															
Wskazanie	<p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki mosunetuzumabu w populacji dzieci i młodzieży (w wieku &lt; 18 lat).</p> <p>Produkt leczniczy Lunsumio w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. <i>follicular lymphoma</i>, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.</p> <p>Dawkowanie</p> <p><i>Profilaktyka i premedykacja</i></p> <p>Produkt leczniczy Lunsumio należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym.</p> <p>W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje na temat zalecanej premedykacji w przypadku CRS i reakcji związanych z infuzją.</p> <p><b>Premedykacja, którą należy zastosować u pacjentów przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio w infuzji:</b></p>														
	Dawkowanie i sposób podawania	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Pacjenci wymagający premedykacji</th> <th>Premedykacja</th> <th>Sposób podawania</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci</td> <td>Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu</td> <td>Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio</td> </tr> <tr> <td>Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia</td> <td>Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodorku difendyraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego  Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu</td> <td>Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio</td> </tr> </tbody> </table>	Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Sposób podawania	Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu	Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio	Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia	Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodorku difendyraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego  Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu	Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio				
Pacjenci wymagający premedykacji		Premedykacja	Sposób podawania												
Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci	Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu	Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio													
Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia	Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodorku difendyraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego  Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu	Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio													
<p>Zalecane dawki produktu leczniczego Lunsumio dla każdego 21-dniowego cyklu przedstawiono w tabeli poniżej.</p> <p><b>Dawka produktu leczniczego Lunsumio dla pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym:</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dzień leczenia</th> <th>Dawka produktu leczniczego Lunsumio</th> <th>Czas trwania infuzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Cykl 1</td> <td>Dzień 1.</td> <td>1 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8.</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 15.</td> <td>60 mg</td> </tr> <tr> <td>Cykl 2</td> <td>Dzień 1.</td> <td>60 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>W cyklu 1 infuzję produktu leczniczego Lunsumio należy podawać przez minimum 4 godziny</p>			Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Lunsumio	Czas trwania infuzji	Cykl 1	Dzień 1.	1 mg	Dzień 8.	2 mg	Dzień 15.	60 mg	Cykl 2	Dzień 1.	60 mg
Dzień leczenia	Dawka produktu leczniczego Lunsumio	Czas trwania infuzji													
Cykl 1	Dzień 1.	1 mg													
	Dzień 8.	2 mg													
	Dzień 15.	60 mg													
Cykl 2	Dzień 1.	60 mg													

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

## Opis ocenianej interwencji – Lunsumio

Cykl 3 i kolejne	Dzień 1.	30 mg	Jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1, kolejne infuzje produktu leczniczego Lunsumio mogą być podawane w ciągu 2 godzin
------------------	----------	-------	--

Czas trwania leczenia

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.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

Jeśli podanie którejkolwiek dawki w cyklu 1. zostanie opóźnione o czas dłuższy niż 7 dni, przed wznowieniem zaplanowanego schematu leczenia należy powtórzyć poprzednią tolerowaną dawkę.

Jeśli pomiędzy cyklem 1. a cyklem 2. nastąpi przerwa w podawaniu leku, która skutkuje okresem bez leczenia trwającym  $\geq 6$  tygodni, należy podać produkt leczniczy Lunsumio w dawce 1 mg w dniu 1., w dawce 2 mg w dniu 8., a następnie wznowić zaplanowane dawkowanie w cyklu 2. od dawki 60 mg w dniu 15.

Jeśli pomiędzy którymkolwiek cyklem począwszy od cyklu 3. nastąpi przerwa w podawaniu leku, która skutkuje okresem bez leczenia trwającym  $\geq 6$  tygodni, należy podać produkt leczniczy Lunsumio w dawce 1 mg w dniu 1., w dawce 2 mg w dniu 8., a następnie wznowić planowany schemat leczenia od dawki 30 mg w dniu 15.

Modyfikacje dawki

U pacjentów, u których wystąpiły reakcje stopnia 3. i 4. (np. ciężkie zakażenie, zaostrzenie objawów nowotworu, zespół rozpadu guza) należy tymczasowo przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawów (patrz punkt 4.4 ChPL).

CRS należy rozpoznawać na podstawie obrazu klinicznego (patrz punkt 4.4 ChPL). Należy ocenić i leczyć inne przyczyny gorączki, niedotlenienia i niedociśnienia, takie jak zakażenia lub posocznica. Pod względem klinicznym reakcje związane z infuzją (ang. infusion related reactions, IRR) mogą być nie do odróżnienia od objawów CRS. W przypadku podejrzenia CRS lub IRR należy postępować zgodnie z zaleceniami zawartymi w tabeli poniżej.

**Klasyfikacja CRS<sup>1</sup> i sposób postępowania:**

Stopień CRS	Sposób postępowania z CRS <sup>2</sup>	Następna planowa infuzja produktu leczniczego Lunsumio
<b>Stopień 1</b> Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Jeśli CRS wystąpi w trakcie infuzji: <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przerwać infuzję i leczyć objawy.</li> </ul>	Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji.

Lunsumio (mosunetuzumab)

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



Opis ocenianej interwencji – Lunsumio		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po ustąpieniu objawów należy ponownie rozpocząć infuzję z tą samą szybkością.</li> <li>Przerwać aktualnie podawaną infuzję, jeśli objawy powrócą po ponownym podaniu.</li> </ul> <p>Jeśli CSR wystąpi po podaniu infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy leczyć objawy.</li> </ul> <p>Jeśli CRS trwa powyżej 48 godzin po zastosowaniu leczenia objawowego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć podanie deksametazonu <sup>3</sup> i (lub) tocilizumabu <sup>4,5</sup>.</li> </ul>	Należy rozważyć częstsze monitorowanie stanu pacjenta.
<p><b>Stopień 2</b></p> <p>Gorączka <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> i (lub) niedociśnienie niewymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o niskim przepływie <sup>6</sup> przez kaniulę nosową lub przedmuchiwanie</p>	<p>Jeśli CRS wystąpi w trakcie infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przerwać infuzję i leczyć objawy.</li> <li>Po ustąpieniu objawów należy ponownie rozpocząć infuzję z 50% szybkością.</li> <li>Przerwać aktualnie podawaną infuzję, jeśli objawy powrócą po ponownym podaniu.</li> </ul> <p>Jeśli CSR wystąpi po podaniu infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy leczyć objawy.</li> </ul> <p>Jeśli po zastosowaniu leczenia objawowego nie obserwuje się poprawy klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy rozważyć podanie deksametazonu <sup>3</sup> i (lub) tocilizumabu <sup>4,5</sup>.</li> </ul>	Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji. Należy rozważyć odpowiednią maksymalizację premedykacji <sup>7</sup> . Należy rozważyć infuzję kolejnej dawki z 50% szybkością, z częstszym monitorowaniem stanu pacjenta.
<p><b>Stopień 3</b></p> <p>Gorączka <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> i (lub) niedociśnienie wymagające podania leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wazopresyną lub bez niej) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu o wysokim przepływie <sup>8</sup> przez kaniulę nosową, maskę tlenową, maskę tlenową z rezerwuarem lub maskę Venturiego</p>	<p>Jeśli CRS wystąpi w trakcie infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przerwać aktualnie podawaną infuzję.</li> <li>Należy leczyć objawy.</li> <li>Podać deksametazon <sup>3</sup> i tocilizumab <sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Jeśli CRS wystąpi po podaniu infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy leczyć objawy.</li> <li>Należy podać deksametazon <sup>3</sup> i tocilizumab <sup>4,5</sup>.</li> </ul>	Należy upewnić się, że objawy ustąpiły na co najmniej 72 godziny przed podaniem kolejnej infuzji. Należy podać kolejną infuzję w warunkach szpitalnych. Należy rozważyć odpowiednią maksymalizację premedykacji <sup>7</sup> .

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Opis ocenianej interwencji – Lunsumio	
	<p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy podawać alternatywne leki immunosupresyjne<sup>9</sup> i metyloprednizolon w dawce 1000 mg/dobę dożylnie do czasu uzyskania poprawy klinicznej.</li> </ul> <p>Kolejną infuzję podać z 50% szybkością.</p>
<b>Stopień 4</b>	<p>Jeśli CRS wystąpi podczas lub po podaniu infuzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Lunsumio.</li> <li>Należy leczyć objawy.</li> <li>Należy podać deksametazon<sup>3</sup> i tocilizumab<sup>4,5</sup>.</li> </ul> <p>Jeśli CRS jest oporny na deksametazon i tocilizumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy podawać alternatywne leki immunosupresyjne<sup>9</sup> i metyloprednizolon w dawce 1000 mg/dobę dożylnie do czasu uzyskania poprawy klinicznej.</li> </ul>
<p>Gorączka <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> i (lub) niedociśnienie wymagające podania kilku leków wywołujących skurcz naczyń krwionośnych (z wyjątkiem wazopresyny) i (lub) niedotlenienie wymagające podania tlenu pod dodatnim ciśnieniem (np. CPAP, BiPAP, intubacji i wentylacji mechanicznej)</p>	
<p><b>1</b> – ASTCT = Amerykańskie Towarzystwo ds. Transplantacji i Terapii Komórkowych (ang. American Society for Transplant and Cellular Therapy). Premedykacja może maskować gorączkę, dlatego jeśli objawy kliniczne odpowiadają CRS należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania; <b>2</b> – Jeśli CRS jest oporny na leczenie, należy rozważyć inne przyczyny, w tym limfohistocytozę z erytrofagocytozą; <b>3</b> – Deksametazon należy podawać dożylnie w dawce 10 mg co 6 godzin (lub w dawce równoważnej) do czasu wystąpienia poprawy klinicznej; <b>4</b> – W badaniu GO29781 tocilizumab był podawany dożylnie w dawce 8 mg/kg mc. (nieprzekraczającej 800 mg na infuzję) w sposób właściwy do leczenia objawów CRS; <b>5</b> – Jeśli po podaniu pierwszej dawki nie obserwuje się poprawy klinicznych objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS, można podać dożylnie drugą dawkę 8 mg/kg mc. tocilizumabu w odstępie co najmniej 8 godzin (maksymalnie 2 dawki podczas jednego zdarzenia CRS). W trakcie każdego 6-tygodniowego okresu leczenia produktem leczniczym Lunsumio całkowita liczba dawek tocilizumabu nie powinna przekraczać 3 dawek; <b>6</b> – Tlen o niskim przepływie zdefiniowany jako podaż tlenu z szybkością <math>&lt; 6</math> l/minutę; <b>7</b> – Dodatkowe informacje – patrz Tabela 1: Premedykacja, którą należy zastosować u pacjentów przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio w infuzji; <b>8</b> – Tlen o wysokim przepływie zdefiniowany jako podaż tlenu z szybkością <math>\geq 6</math> l/minutę; <b>9</b> – Riegler L i wsp. (2019)</p>	
<p><u>Szczególne grupy pacjentów</u></p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów w wieku <math>\geq 65</math> lat (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie badano produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie farmakokinetyki nie uważa się, że dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie badano produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Na podstawie farmakokinetyki nie uważa się, że dostosowanie dawki jest konieczne (patrz punkt 5.2 ChPL).</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lunsumio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p>	

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Opis ocenianej interwencji – Lunsumio	
<b>Przeciwwskazania</b>	<p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt leczniczy Lunsumio jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.</p> <p>Produkt leczniczy Lunsumio musi być rozcieńczony przy zachowaniu zasad aseptyki, pod nadzorem fachowego personelu medycznego. Powinien być podawany w infuzji dożylną przez oddzielną linię infuzyjną. Nie używać zestawów infuzyjnych z wbudowanym filtrem do podawania produktu leczniczego Lunsumio. Do podania produktu leczniczego Lunsumio mogą być używane zestawy infuzyjne z komorą kroplową z filtrem.</p> <p>Pierwszy cykl leczenia produktem leczniczym Lunsumio należy podawać przez co najmniej 4 godziny w infuzji dożylną. Jeśli infuzje były dobrze tolerowane w cyklu 1, kolejne cykle mogą być podane jako 2-godzinna infuzja.</p> <p>Produktu leczniczego Lunsumio nie wolno podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub bolusie.</p> <p>Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</p>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><u>Identyfikowalność</u></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><u>Zespół uwalniania cytokin (CRS)</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio wystąpił CRS, w tym reakcje zagrażające życiu (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy podmiotowe i przedmiotowe obejmowały gorączkę, dreszcze, niedociśnienie, tachykardię, niedotlenienie i ból głowy. Pod względem klinicznym reakcje związane z infuzją mogą być niemożliwe do odróżnienia od objawów CRS. Zdarzenia CRS występowały głównie podczas cyklu 1. i były związane głównie z podaniem dawki w dniu 1 i dniu 15.</p> <p>U pacjentów należy zastosować premedykację w postaci kortykosteroidów, leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych co najmniej w trakcie trwania cyklu 2. Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast zwrócił się o pomoc medyczną w przypadku wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS w dowolnym momencie. Zgodnie ze wskazaniami, lekarze prowadzący powinni wdrożyć leczenie podtrzymujące, tocilizumab i (lub) kortykosteroidy (patrz punkt 4.2 ChPL).</p> <p><u>Ciężkie zakażenia</u></p> <p>U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Lunsumio wystąpiły ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, obecność bakterii we krwi, posocznica lub wstrząs septyczny, spośród których część stanowiły zdarzenia zagrażające życiu lub prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.8 ChPL). Po podaniu infuzji produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów obserwowano występowanie gorączki neutropenicznej.</p> <p>Nie należy podawać produktu leczniczego Lunsumio w czasie trwania aktywnego zakażenia. Należy zachować ostrożność rozważając podanie produktu leczniczego Lunsumio u pacjentów, u których w przeszłości występowały nawracające lub przewlekłe zakażenia (np. przewlekłe, aktywne zakażenia wirusem Epsteina-Barr), z chorobami współistniejącymi, które mogą predysponować do zakażeń lub u których w przeszłości w znacznym stopniu zastosowano leczenie immunosupresyjne. Profilaktycznie należy podać pacjentom produkty lecznicze przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i (lub) przeciwgrzybicze, w zależności od potrzeb. Przed podaniem i po podaniu produktu leczniczego Lunsumio należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów zakażenia i odpowiednio leczyć. W przypadku wystąpienia gorączki</p>

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

Opis ocenianej interwencji – Lunsumio	
Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji	neutropenicznej należy ocenić pacjentów pod kątem objawów zakażenia i zastosować antybiotyki, płyny oraz inne leczenie podtrzymujące zgodnie z lokalnymi wytycznymi.
	<u>Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu <i>tumour flare</i>)</u>
	U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio zgłaszano występowanie zaostrzenia objawów nowotworu (reakcji typu <i>tumour flare</i> ) (patrz punkt 4.8 ChPL). Objawy obejmowały pojawienie się nowych lub pogorszenie istniejących wysięków opłucnowych, ból w określonym miejscu oraz obrzęk w miejscach występowania zmian chłoniakowych i zapalenie guza. Na podstawie mechanizmu działania produktu leczniczego Lunsumio, zaostrzenie objawów nowotworu jest prawdopodobnie spowodowane napływem limfocytów T do miejsc występowania nowotworu po podaniu produktu leczniczego Lunsumio.
	Nie zidentyfikowano specyficznych czynników ryzyka zaostrzenia objawów nowotworu, jednak istnieje zwiększone ryzyko pogorszenia stanu zdrowia i zachorowalności z powodu efektu masy, który jest zjawiskiem wtórnym do zaostrzenia objawów nowotworu u pacjentów z masywnymi guzami zlokalizowanymi w pobliżu dróg oddechowych i (lub) ważnego narządu. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio należy monitorować i oceniać zaostrzenia objawów nowotworu w kluczowych lokalizacjach anatomicznych.
	<u>Zespół rozpadu guza (ang. <i>tumour lysis syndrome</i>, TLS)</u>
U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lunsumio zgłaszano występowanie TLS (patrz punkt 4.8 ChPL). Przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio pacjenci muszą być odpowiednio nawodnieni. Jeśli właściwe, profilaktycznie należy stosować leczenie przeciw hiperurykarii (np. allopuryinol, rasbirykaza). Należy monitorować pacjentów pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów TLS, szczególnie pacjentów z dużą masą guza lub guzami o szybkiej proliferacji oraz pacjentów z osłabioną czynnością nerek. Należy monitorować u pacjentów parametry chemiczne krwi i w przypadku wystąpienia nieprawidłowości należy podjąć natychmiastowe działania.	
<u>Immunizacja</u>	Podczas leczenia produktem leczniczym Lunsumio nie należy podawać żywych i (lub) żywych atenuowanych szczepionek. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów, którzy w ostatnim czasie przyjęli żywe szczepionki.
<u>Karta pacjenta</u>	Lekarz przepisujący lek musi omówić z pacjentem ryzyko związane z terapią produktem leczniczym Lunsumio. Należy przekazać pacjentowi kartę pacjenta i poinstruować, aby nosił ją zawsze przy sobie. Karta pacjenta zawiera opis często występujących objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS oraz instrukcje kiedy pacjent powinien zwrócić się po pomoc medyczną.
	Produkt leczniczy Lunsumio musi być podawany wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego personelu medycznego posiadającego doświadczenie w stosowaniu terapii przeciwnowotworowych, z odpowiednim wsparciem medycznym w celu opanowania ciężkich reakcji, takich jak zespół uwalniania cytokin (ang. <i>cytokine release syndrome</i> , CRS).

## 6.2 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

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

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

## 7 Rekomendacji agencji HTA

### 7.1 Rekomendacje AOTMiT

Produkt leczniczy Lunsumio został zakwalifikowany do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności, prowadzonej zgodnie z art. 40a ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2555 z późn. zm.) (AOTMiT 15/03/2023).

Lek ten nie został uwzględniony w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 r. (AOTMiT 15/03/2023). W ocenie Analityków AOTMiT wskazywano, że wnioskowanie dotyczące analizowanej technologii obarczone jest wysoką niepewnością – poczynając od wyników analizy klinicznej, poprzez oszacowanie populacji docelowej, po założenia i wyniki oszacowań kosztu stosowania w perspektywie jednego pacjenta i grupy docelowej przyjęto szereg założeń warunkujących pewne ograniczenia wnioskowania (AOTMiT 15/03/2023a). Należy jednak zauważyć, że lek Lunsumio posiada status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej. Ocena technologii lekowych stosowanych w małych populacjach/chorobach rzadkich związana jest z wieloma wyzwaniem t.j. ograniczenia metodologiczne badań klinicznych i ich konsekwencje czy trudności w oszacowaniu liczby pacjentów dotkniętych chorobą. Tworzenie wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności ma na celu udostępnienie pacjentom nowoczesnych leków, w tym stosowanych w chorobach rzadkich, jednak należy pamiętać, że w trakcie oceny brane są pod uwagę wyłącznie wyniki badania rejestracyjnego.

### 7.2 Rekomendacje zagraniczne

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Lunsumio w leczeniu FL przeszukiwano dokumenty oraz portale internetowe następujących agencji oceny technologii:

- *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).

Data ostatniego wyszukiwania: 03.01.2024 r.

Dane dotyczące oceny zasadności finansowania mosunetuzumabu odnaleziono na stronach: AW TTC, IQWiG/G-BA, HAS, NCPE, NICE i SMC.

Zgodnie z niemieckim prawodawstwem dodatkową korzyść medyczną ze stosowania leków sierocych uważa się za udowodnioną poprzez fakt ich zatwierdzenia. Z tego względu ocena IQWiG mosunetuzumab dotyczyła wyłącznie informacji odnoszących się liczebności populacji docelowej oraz kosztów terapii w oparciu o dokumentację dostarczoną przez Wnioskodawcę (*IQWiG 2022*). Na posiedzeniu w dniu 15 grudnia 2022 r. Wspólny Komitet Federalny (G-BA, z niem. *Gemeinsamer Bundesausschuss*) podjął decyzję o zmianie dyrektywy lekowej (AM-RL), uzupełniając załącznik XII, zachowując porządek alfabetyczny, o substancję czynną mosunetuzumab we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie systemowe. W ocenie zakresu dodatkowych korzyści i znaczenia dowodów dotyczących mosunetuzumabu według ustaleń G-BA podsumowano, że istnieje przypuszczenie dotyczące niewymiernych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe pochodzące z badania klinicznego *GO29781* nie pozwalają na ich ilościowe określenie (*G-BA 2022*).

W ramach oceny przed *National Institute for Health and Care Excellence* opublikowano rekomendację negatywną, zgodnie z którą nie rekomenduje się finansowania mosunetuzumabu w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej  $\geq 2$  linie leczenia systemowego. W dokumencie zwrócono uwagę, że opcje terapeutyczne dla pacjentów z opornym/nawrotowym FL, u których zastosowano już dwie terapie są ograniczone oraz że nie istnieje określony standard postępowania. Dowody z badania klinicznego *GO29781* wskazują, że mosunetuzumab skutecznie zahamowuje szybkie pogarszanie się stanu pacjentów (poprzez osiągnięcie wysokiego odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie oraz wydłużenie czasu do progresji choroby), jednak z uwagi na metodologię próby niemożliwe jest przeprowadzenie bezpośredniego porównania z placebo lub innymi opcjami terapeutycznymi. Wnioskodawca przedłożył wyniki porównania pośredniego (ze skojarzeniami rytuksymab + lenalidomid oraz rytuksymab + bendamustyna), jednak zostały one uznane za mało wiarygodne.

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Dodatkowo oceniana technologia lekowa jest nieefektywna kosztowo, a przedstawione analizy ekonomiczne są wysoce niepewne (NICE 2023).

Z uwagi na trwającą ocenę przed NICE walijska agencja *All Wales Therapeutics and Toxicology Centre* odstąpiła od przeprowadzenia własnej oceny dla produktu leczniczego Lunsumio (AWTTC 2022).

Ocena przed szkocką agencją *Scottish Medicines Consortium* dotycząca oceny zasadności finansowania mosunetuzumabu w ramach wskazania rejestracyjnego zakończyła się wydaniem negatywnej rekomendacji refundacyjnej. W jej uzasadnieniu wskazano, że w badaniu badaniach klinicznych GO29781 wykazano, że leczenie mosunetuzumabem związane było z uzyskaniem wskaźnika całkowitej odpowiedzi wynoszącym 60%. Uzasadnienie przedstawione przez Wnioskodawcę dotyczące kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych nie było jednak wystarczające, a ponadto nie przedstawiono dostatecznie wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC. Związane to było przede wszystkim z metodologią badania rejestracyjnego (w tym małej liczebności próby) i wynikającym z niego brakiem bezpośrednich porównawczych dowodów w stosunku do alternatywnych opcji leczenia, przekładających się na niepewność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie (SMC 2023).

Eksperti francuskiej agencji HTA wydali negatywną rekomendację refundacyjną dla mosunetuzumabu stosowanego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej  $\geq 2$  linie leczenia systemowego. W trakcie tworzenia rekomendacji wzięto pod uwagę: brak solidnych danych potwierdzających skuteczność leku Lunsumio (mosunetuzumab) umożliwiających ocenę efektu ilościowego we wnioskowanym, jako że jedyne dostępne dane pochodzą z badania fazy I/Ib i wielokohortowego badania bez grupy kontrolnej fazy I/II (GO29781); braku możliwości porównania z alternatywnymi opcjami leczenia w oparciu o przedłożone porównanie pośrednie, charakteryzujące się w opinii agencji błędami oraz brakiem porównania z innymi technologiami alternatywnymi, które w opinii ekspertów HAS było możliwe do przeprowadzenia; biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa leku (zwiększona częstość zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (HAS 2023).

Trwa również ocena mosunetuzumabu w ramach wskazania rejestracyjnego przed Irlandzką agencją *National Centre for Pharmacoeconomics*. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny (*rapid review*) eksperci zarekomendowali przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej leku (NCPE 2023).

Przegląd rekomendacji z uwzględnieniem kluczowych wniosków zamieszczono w tabeli poniżej – w kolejności od najbardziej aktualnych.

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Lunsumio.

Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
Niemcy	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)</i>	05.12.2022 r.	pozytywna	<p><u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego FL, którzy otrzymali wcześniej <math>\geq 2</math> terapie systemowe.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ocena prowadzona zgodnie z procedurą właściwą dla leków sierocych. W ocenie zakresu dodatkowych korzyści i znaczenia dowodów dotyczących mosunetuzumabu według ustaleń G-BA podsumowano, że istnieje przypuszczenie dotyczące niewymierzonych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe pochodzące z badania klinicznego GO29781 nie pozwalają na ich ilościowe określenie.</p>
Wielka Brytania	<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	31.05.2023 r.	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej <math>\geq 2</math> linie leczenia systemowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Eksperti NICE wskazywali, że opcje terapeutyczne dla wnioskowanej populacji pacjentów są ograniczone oraz że nie istnieje określony standard postępowania. Pomimo, iż wskazano, że dowody z badania klinicznego GO29781 wskazują, że mosunetuzumab skutecznie zahamowuje szybkie pogarszanie się stanu pacjentów (poprzez osiągnięcie wysokiego odsetka odpowiedzi całkowitej na leczenie oraz wydłużenie czasu do progresji choroby), to w ocenie ekspertów metodologia próby uniemożliwia przeprowadzenie bezpośredniego porównania z placebo lub innymi opcjami terapeutycznymi. Wnioskodawca przedłożył wyniki porównania pośredniego (ze skojarzeniami rytuksymab + lenalidomid oraz rytuksymab + bendamustyna), jednak zostały one uznane za mało wiarygodne. Dodatkowo oceniana technologia lekowa jest nieefektywna kosztowo, a przedstawione analizy ekonomiczne są wysoce niepewne.</p>
Szkocja	<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	11.09.2023 r.	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej <math>\geq 2</math> linie leczenia systemowego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu klinicznym GO29781 wykazano, że leczenie mosunetuzumabem związane było z uzyskaniem wskaźnika całkowitej odpowiedzi wynoszącym 60%. Uzasadnienie przedstawione przez Wnioskodawcę dotyczące kosztów leczenia w odniesieniu do korzyści zdrowotnych nie było wystarczające, a ponadto nie przedstawiono dostatecznie wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.</p>
Francja	<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	30.11.2023 r.	negatywna	<p><u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej <math>\geq 2</math> linie leczenia systemowego.</p>

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



Kraj	Organizacja (skrót nazwy)	Data	Rekomendacja	Uwagi
				<b>Uzasadnienie:</b> w trakcie tworzenia rekomendacji wzięto pod uwagę: brak solidnych danych potwierdzających skuteczność leku Lunsumio (mosunetuzumab) umożliwiającą ocenę efektu ilościowego we wnioskowanym, jako że jedyne dostępne dane pochodzą z badania fazy I/Ib i wielokohortowego badania bez grupy kontrolnej fazy I/II (GO29781); braku możliwości porównania z alternatywnymi opcjami leczenia w oparciu o przedłożone porównanie pośrednie, charakteryzujące się w opinii agencji błędami oraz brakiem porównania z innymi technologiami alternatywnymi, które w opinii ekspertów HAS było możliwe do przeprowadzenia; biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa leku (zwiększona częstość zdarzeń niepożądanych $\geq 3$ stopnia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych. SMR: niewystarczający; ASMR: nie dotyczy.
Walia	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)</i>		<b>ocena wstrzymana</b>	<u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej $\geq 2$ linie leczenia systemowego. Ocena wstrzymana z uwagi na trwającą ocenę przed NICE.
Irlandia	<i>National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)</i>		<b>ocena w toku</b>	<u>Wskazanie:</u> leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej $\geq 2$ linie leczenia systemowego. Po przeprowadzeniu szybkiej oceny ( <i>rapid review</i> ) eksperci zarekomendowali przeprowadzenie pełnej oceny efektywności klinicznej i kosztowej leku
Kanada	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>			
Australia	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>			
Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)</i>			

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

## 8 Dobór komparatorów

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 komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

**Analiza wytycznych praktyki klinicznej wskazuje, że brak jest jednolitego i powszechnie aprobowanego schematu postępowania właściwego dla pacjentów z opornym/nawrotowym FL, którzy otrzymywali już 2 linie leczenia.** Wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w  $\geq 2$  linii leczenia możliwe do zastosowania są bendamustyna + rytuksymab (*PTOK 2020, NCCN 5.2023*), bendamustyna + obinutuzumab (*PTOK 2020, NCCN 5.2023*), lenalidomid  $\pm$  rytuksymab (*PTOK 2020, PTOK 2020, DGHO 2023, ESMO 2020*), bendamustyna (*BSH 2020*) lub rytuksymab (*ESMO 2020*) w monoterapii, CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab (*NCCN 5.2023*), CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab (*NCCN 5.2023*), kopanlizyb lub idelalizyb (*PTOK 2020, BSH 2020*) lub terapia anty CD-19 CAR-T – tisagenlecleucel (*DGHO 2023*). Podobnie, w  $\geq 3$  linii leczenia jako możliwe do zastosowania wskazywane są lenalidomid  $\pm$  rytuksymab (*ESMO 2020*) lub rytuksymab (*ESMO 2020*), kopanlizyb (*NCCN 5.2023*) lub idelalizyb (*DGHO 2023, ESMO 2020*) lub terapia anty CD-19 CAR-T – aksykabtagen cyloleucel (*NCCN 5.2023*), tisagenlecleucel (*NCCN 5.2023*). Potwierdzają to badania rzeczywistej praktyki klinicznej, w których odnotowywano niejednorodność terapii  $\geq 2$  linii leczenia, z medianą PFS poniżej 2 lat dla wszystkich uwzględnionych terapii trzeciego rzutu (*Casulo 2022*).

Spśród opcji terapeutycznych wskazywanych przez wytyczne kliniczne jako możliwe do zastosowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia u pacjentów z FL w Polsce finansowaniem objęte są: skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna w II i kolejnych liniach leczenia w ramach programu lekowego (ale tylko u chorych z brakiem odpowiedzi na leczenie lub progresją choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab) (złącznik B.12.FM.), bendamustyna (w przypadku wystąpienia oporności na rytuksymab lub wznowy lub progresji choroby po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia poprzedniej linii; w ramach katalogu

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

chemioterapii), rytuksymab (w monoterapii lub skojarzeniu m.in. z lenalidomidem, bendamustyną lub schematami chemioterapii, np. CHOP, CVP), lenalidomid (także w skojarzeniu z rytuksymabem) i substancje czynne wchodzące w skład schematów chemioterapii CHOP/CVP (w ramach katalogu chemioterapii).

Podobnie wskazuje Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności AOTMiT, gdzie stwierdzono: „zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku analizowanej populacji możliwe jest stosowanie krzyżowe immunochemioterapii lub leczenia rytuksymabem/obinutuzumabem, szczególnie w populacji z późnym nawrotem/progresją choroby. W przypadku braku możliwości stosowania leczenia immunologicznego (w szczególności rytuksymabu) nie ma aktualnie terapii finansowanej ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu. W związku z powyższym mosunetuzumab stosowany w ramach monoterapii mógłby stanowić odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę w ocenianej populacji”, a także: „aktualnie możliwe jest krzyżowe stosowanie leczenia refundowanego immunochemioterapii w skojarzeniu z rytuksymabem lub obinutuzumabem w drugiej i kolejnej linii leczenia, natomiast w przypadku braku takiej możliwości brak jest refundowanych substancji, co stanowi niezaspokojoną potrzebę zdrowotną” (AOTMiT 10/03/2023). Wspominany raport jako refundowane komparatory wymienia w ocenianym wskazaniu następujące substancje czynne: w refundacji aptecznej: prednizon; w ramach programu lekowego: obinutuzumab + bendamustyna, (B.12. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI B-KOMÓRKOWE [ICD - 10 C82; C83; C85]); w ramach chemioterapii: rytuksymab, cyklofosfamid, winkrystyna, doksorubicyna, bendamustyna, fludarabina (AOTMiT 10/03/2023). O braku jednolitego standardu postępowania oraz niezaspokojonych potrzebach zdrowotnych świadczy także przyjęcie w analizie ekonomicznej za hipotetyczny komparator placebo (AOTMiT 10/03/2023).

Określenie właściwych schematów leczenia będących komparatorem dla leku Lunsumio jest więc poważnie utrudnione z uwagi na brak jednolitego schematu postępowania oraz rejestrację na podstawie badania jednoramiennego. We wspomnianym opracowaniu zdecydowano się na porównanie wyników klinicznych z komparatorem stanowiącym refundowaną opcję terapeutyczną w leczeniu chłoniaka grudkowego tj. skojarzeniem obinutuzumab + bendamustyna na podstawie informacji dotyczących jego skuteczności pozyskanych z ChPL leku Gazyvaro tj. wyników badania GADOLIN (AOTMiT 10/03/2023). Analitycy w oparciu o medianę PFS z badania GADOLIN, wynoszącą dla potencjalnego komparatora 29,2 miesiące, oszacowali na podstawie trendu wykładniczego wartość oczekiwaną PFS.

Należy jednak mocno podkreślić, że populacja badań GADOLIN nie odpowiada w kryteriom włączenia do wnioskowanego programu lekowego dla mosunetuzumab ani populacji badania GO29781:

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

- populacja docelowa PL i badania *GO29781* obejmuje wyłącznie chorych na FL, podczas gdy w próbie *GADOLIN* skojarzenie obinutuzumab + bendamustyna vs bendamustyna stosowano u pacjentów z iNHL (N=194 vs N=202), spośród których jedynie **81% pacjentów** stanowili chorzy na FL (80% vs 82%; n=155 vs n=166), (*Sehn 2016*);
- populacja docelowa PL i badania *GO29781* dotyczy pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (przy czym w badaniu *GO29781* trzy linie otrzymało 31%, a powyżej 3 – 31%), w tym przeciwciało anti-CD20 oraz lek alkilujący, podczas gdy do badania *GADOLIN* włączano pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub u których podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po leczeniu rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab wystąpiła progresja choroby. Spośród uczestników badania *GADOLIN* >2 linie leczenia otrzymywało wcześniej **jedynie 21% i 22%** chorych z grup leczonych skojarzeniem obinutuzumab + bendamustyna i bendamustyną;
- populacja docelowa PL i badania *GO29781* dotyczy chorych z ECOG 0-1, podczas gdy do próby *GADOLIN* włączano pacjentów z ECOG 0-2; ogółem pacjenci z ECOG 0-1 stanowili około **95%** ocenianych w badaniu *GADOLIN*.

Wszystko to powoduje, że wyniki próby *GADOLIN* mogą być rozpatrywane tylko w zakresie oceny podgrup, przy czym nie jest możliwe uwzględnienie wszystkich kryteriów (FL, co najmniej 2 linie leczenia, w tym przeciwciało anti-CD20 oraz lek alkilujący, ECOG 0-1), ze względu na brak takiej prezentacji wyników (co i tak prowadziłoby do drastycznego ograniczenia wielkości próby). W ChPL leku Gazyvaro odnaleziono tylko wyniki dla podgrupy FL, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia (N= 36 vs 30 – pomijając kwestie ECOG oraz zastosowania leku anti-CD20 i leku alkilującego) i jedynie dla PFS w ocenie ICR, gdzie odnotowany HR wyniósł 0,82 (95% CI: 0,39; 1,72) i był znacząco gorszy od tego odnotowanego w ogólnej populacji FL: HR = 0,49 (95% CI: 0,35; 0,68).

Należy ponadto pamiętać, że kryteria wnioskowanego programu lekowego pozycjonują mosunetuzumab po wyczerpaniu standardowych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych i dostępnych dla chorych polskich. Potencjalne i optymalne ścieżki pacjentów dochodzących do 3 lub dalszych linii terapii (gdzie znajdzie zastosowanie mosunetuzumab) w polskich warunkach obejmują co najmniej obinutuzumab z chemoterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w pierwszej linii zgodnie z zapisami programu lekowego B.12. i dalej lek anti-CD20 (rytuksymab) w monoterapii lub skojarzeniu – w ramach immunochemioterapii krzyżowej, lub schemat oparty na rytuksymabie i kolejny schemat przeciwnowotworowy (w tym pacjenci z progresją do 6 miesięcy po zakończeniu rytuksymabu, mogą otrzymać obinutuzumab z bendamustyną, zgodnie z zapisami programu lekowego). Oznacza to, że

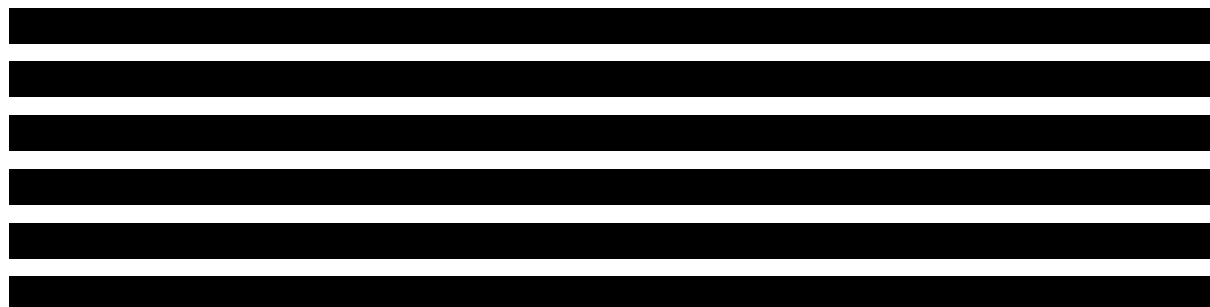
prawdopodobieństwo zastosowania uwzględnionego przez AOTMiT schematu w 3 i dalszych liniach jest znikome (dodatkowo biorąc pod uwagę konieczność stwierdzenia wcześniejszej oporności na rytuksymab), co potwierdzają także ankiety przeprowadzone wśród polskich ekspertów klinicznych (udział w dalszych liniach 3%) – jest to zatem komparator raczej potencjalny, a nie realnie stosowany w docelowej populacji dla mosunetuzumabu.

Biorąc pod uwagę, że:

- rozważania dotyczą choroby rzadkiej, a mosunetuzumab ma status leku sierocego;
- jego zastosowanie dotyczy 3 i dalszych linii leczenia FL, gdzie brak ustalonych w wytycznych klinicznych standardów postępowania i występują silne niezaspokojone potrzeby zdrowotne;
- proponowane zapisy programu lekowego, odnoszące się do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej co najmniej 2 linie leczenia i są jednocześnie po zastosowaniu leku anti-CD20 (obinutuzumabu lub rytuksymabu) oraz leku alkilującego (do których należy bendamustyna lub cyklofosfamid wchodzący w skład CHOP), pozycjonują mosunetuzumab po wyczerpaniu standardowych schematów terapeutycznych wymienianych w wytycznych klinicznych i dostępnych dla polskich chorych;
- w badaniu rejestracyjnym dla leku Lunsumio GO29781 ograniczeniem jest brak komparatora (badanie jednoramienne), a oceniana populacja była intensywnie przeleczone (31% pacjentów otrzymało mosunetuzumab w 4 linii leczenia, a kolejne 31% już w piątej);

jako komparatory dla mosunetuzumab należy przyjąć leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej reprezentowana przez zbiór terapii, obejmujących **chemioimmunoterapię z zastosowaniem leku anti-CD20** (rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią [np. lenalidomid, bendamustyna lub CHOP/CVP] lub obinutuzumab z bendamustyną), **lek anti-CD20 (rytuksymab) w monoterapii**, lub **chemioterapię**.

Przyjęty zakres komparatorów jest zgodny z leczeniem standardowo stosowanym w polskiej rzeczywistej praktyce klinicznej („koszyk” różnych terapii, RWD, z ang. *real world data*)



Należy w tym momencie podkreślić, że wykonano porównanie wyników mosunetuzumabu w monoterapii w badaniu GO29781 z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii na podstawie dużego rejestru pacjentów z USA, prowadzonego przez firmę Flatiron Health) w doniesieniu konferencyjnym *McGough 2022*, analizę wykonano po dopasowaniu przy wykorzystaniu metody *propensity score matching*. Udziały poszczególnych terapii określone przez polskich ekspertów klinicznych są na ogół zgodne z danymi uwzględnionymi w porównaniu klinicznym i modelu ekonomicznym.

Tabela 22. Udział poszczególnych schematów terapii wskazywanych jako RWD przez ekspertów klinicznych w porównaniu do danych z bazy Flatiron.

Terapia	Baza Flatiron Health ( <i>McGough 2022</i> )	
Anty-CD20 + chemioterapia	43%	■
Anty-CD20 + lenalidomid	14%	■
Anty-CD20 (monoterapia)	15%	■
Inhibitor PI3K	12%	■
Inne	16%	■

Warto zauważyć, że w polskiej praktyce klinicznej, podobnie jak i w amerykańskiej, stosuje się głównie leczenie anty-CD20 w połączeniu z chemioterapią (■ vs 43%), przy czym terapia anty-CD20 to głównie rytuksymab, choć ■. W Polsce częściej stosuje się też skojarzenie anty-CD20 z lenalidomidem (■ vs 14%), a rzadziej – rytuksymab w monoterapii (■ vs 15%), czy inne schematy (np. bendamustyna w monoterapii – ■ vs 16%). Nie są natomiast dostępne (refundowane) leki z grupy inhibitorów PI3K (np. idelalizyb) – ale ich uwzględnienie w zbiorze komparatorów w porównaniu z mosunetuzumabem raczej ma charakter konserwatywny. Generalnie można wnioskować, że polska praktyka nie odbiega od wynikającej z bazy Flatiron Health pod względem stosowania poszczególnych leków, a różnice mogą występować raczej w zakresie częstości już konkretnych ich kombinacji (schematów) –

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

zatem prezentowane wyniki porównania z takim zbiorem komparatorów mogą odzwierciedlać rzeczywiste postępowanie (komparator) w polskich warunkach.

## 9 Dobór punktów końcowych

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT w celu oceny korzyści zdrowotnych należy uwzględnić istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: (1) punkty końcowe odnoszące się do śmiertelności; (2) punkty końcowe odnoszące się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej oraz (3) punkty końcowe odnoszące się do jakości życia; jak również (4) zdarzenia i działania niepożądane. Ponadto zaznaczono, że punkty końcowe raportowane w analizach powinny dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami oraz mieć zasadnicze („krytyczne”) znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych (AOTMiT 2016).

Zarówno EMA, jak i FDA wskazują, że złotym standardem oceny terapii onkologicznych jest ocena przeżycia całkowitego (OS, z ang. *Overall Survival*), jako iż OS stanowi uniwersalny punkt końcowy, umożliwiający bezpośrednią ocenę korzyści z leczenia. Jednocześnie jednak jest to punkt końcowy, którego pełna (ostateczna) ocena nie zawsze jest możliwa do przeprowadzenia w ramach oceny przedrejestracyjnej z uwagi na zbyt długi okres obserwacji wymagany do wystąpienia odpowiednio dużej liczby zgonów i/lub też wyniki mogą być komplikowane przez kolejne, liczne linie leczenia u obserwowanych pacjentów. Efektywność kliniczna nowych terapii przeciwnowotworowych może zatem być i w praktyce niejednokrotnie jest początkowo wykazywana na podstawie pierwszorzędowych punktów końcowych innych niż OS. W wytycznych EMA (EMA 2017) jako akceptowalne w ocenie nowych leków onkologicznych wskazano, poza OS, takie punkty końcowe, jak przeżycie bez progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) czy odpowiedź na leczenie. Ponieważ FL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, ale o wieloletnim przebiegu, głównymi celami terapii są kontrola choroby (odpowiedź na leczenie, w tym wystąpienie lepiej rokującej całkowitej odpowiedzi na leczenie i wydłużenie czasu do progresji), co prowadzi do wydłużenia przeżycia pacjenta wraz z poprawą jego jakości.

Z uwagi na powyższe do oceny mosunetuzumabu wybrano **przeżycie całkowite i przeżycie bez progresji choroby**. Dodatkowo wśród ocenianych punktów końcowych należy uwzględnić **odpowiedź na leczenie** (w tym przede wszystkim całkowitą odpowiedź na leczenie oraz obiektywną odpowiedź, czyli całkowitą i częściową). Jako elementy oceny odpowiedzi na leczenie należy uwzględnić także **czas do wystąpienia odpowiedzi/odpowiedzi całkowitej** oraz **czas trwania odpowiedzi/odpowiedzi całkowitej**. W grupie ocenianych punktów końcowych należy także zawrzeć **czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego** (TTNT, z ang. *time to next treatment*).



Eksperti EMA wskazują, że w analizie efektywności leków przeciwnowotworowych należy uwzględnić także ocenę punktów końcowych klasyfikowanych jako PROs (z ang. *patient-reported outcomes*), które umożliwiają pełniejszą ocenę efektywności klinicznej zastosowanego leczenia na chorego, uwzględniając jego perspektywę i postrzeganie choroby oraz jakość życia. Pod uwagę należy szczególnie wziąć punkty końcowe oceniane za pomocą zwalidowanych narzędzi/kwestionariuszy (EMA 2017, EMA 2016). W związku z powyższym ocenie podlegać będzie jakość życia pacjentów. W ocenie jakości życia pacjentów z FL można wykorzystywać:

- ogólne kwestionariusze - EQ-5D, oceniający 5 wymiarów zdrowia, zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia;
- dedykowane chorobom nowotworowym – EORTC QLQ-C30 (*The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), składający się z 30 podpunktów obejmujących: ogólny stan zdrowia i podskalę jakości życia (*Global health status/QoL*), domenę oceniającą funkcjonalność (fizyczność, rola społeczna, emocje, poznanie i funkcjonowanie społeczne), domenę oceniającą objawy (zmęczenie, nudności i wymioty, ból, duszności, bezsenność, zmniejszenie apetytu, zaparcia, biegunka, problemy finansowe wynikające ze stanu zdrowia lub kosztów leków), wynik oceny ogólnego stanu zdrowia i jakości życia przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, wynik domeny oceniającej funkcjonalność przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie, natomiast wynik domeny oceniającej objawy również przyjmuje wartości 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów;
- dedykowane chłoniakom nieziarniczym - FACT-Lym (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma*), obejmujący 15 pytań, uwzględniających zarówno objawy choroby, jak i potencjalną toksyczność stosowanej terapii, wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Istotna jest również ocena bezpieczeństwa stosowania terapii – częstość, rodzaj i nasilenie i rodzaj odnotowywanych AEs, ocena poszczególnych AEs, AEs prowadzące do przerwania leczenia lub zgonu, ocena oznak życiowych i parametrów laboratoryjnych.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące punktów końcowych wybranych do analizy klinicznej, wraz z określeniem ich istotności dla procesu decyzyjnego wg systemu GRADE (*Atkins 2004*).

Tabela 23. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMIT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.

Punkt końcowy	Kategoria wg wytycznych AOTMIT	Kategoria GRADE	Uzasadnienie
Przeżycie/śmiertelność	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do śmiertelności.	Krytyczny	FL w większości przypadków jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do zgonu.
Przeżycie bez progresji choroby	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia związek ze śmiertelnością – wystąpienie progresji oznacza nieskuteczność obecnego leczenia, pogorszenie objawów chorobowych i konieczność kolejnej linii leczenia lub leczenia paliatywnego związek z jakością życia – wystąpienie progresji oznacza pogorszenie objawów chorobowych
Odpowiedź na leczenie, czas do rozpoczęcia kolejnej linii leczenia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do przebiegu i/lub nasilenia jednostki chorobowej.	Krytyczny	zasadność oceny z uwagi na występujące u chorych czynniki rokownicze wpływające na przebieg choroby oraz odpowiedź na stosowane leczenie i konieczność rozpoczęcia leczenia kolejnej linii bezpośredni związek z jednym z głównych celów leczenia – szczególnie istotny w przypadku oceny nowych interwencji w leczeniu nowotworów o wieloletnim przeżyciu
Jakość życia	Punkt końcowy istotny klinicznie, odnoszący się do jakości życia.	Krytyczny	FL jest chorobą istotnie obniżającą jakość życia chorych. Umożliwia także ocenę wpływu toksyczności leczenia na jakość życia.
Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)	Punkt końcowy istotny klinicznie.	Krytyczny	Istotna jest ocena toksyczności i tolerancji wnioskowanej terapii.

W analizie ekonomicznej należy zastosować jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY), które są rekomendowaną przez AOTMIT miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (AOTMIT 2016).

## 10 Zakres analiz

### 10.1 Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie miała na celu ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lunsumio w leczeniu chłoniaka grudkowego w ramach programu lekowego. Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.3 (*Higgins 2022*).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badania pierwotne oraz opracowania wtórne, tj. raporty HTA oraz przeglądy systematyczne) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICOS:

Tabela 24. Kryteria PICOS.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b> (P. z ang. <i>Population</i> )	[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci/młodzież</li> <li>• niespełnianie innych kryteriów włączenia</li> </ul>
<b>Interwencja</b> (I. z ang. <i>Intervention</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mosunetuzumab (MOS)</b> w monoterapii dawkowany zgodnie z ChPL Lunsumio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inne interwencje</li> <li>• mosunetuzumab (MOS) dawkowany niezgodnie z ChPL Lunsumio</li> <li>• mosunetuzumab (MOS) stosowany w skojarzeniu</li> </ul>
<b>Komparatory</b> (C. z ang. <i>Comparison</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej RWD</b>, (z ang. <i>real world data</i>), obejmujące chemioimmunoterapię z zastosowaniem leku anty-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie definiowano</li> </ul>

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	CD20 lub lek anty-CD20 (rytuksymab) w monoterapii lub chemioterapię	
<b>Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych</b> (O. z ang. <i>Outcomes</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność kliniczna: przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR), czas do kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego (TTNT), odpowiedź na leczenie, jakość życia;</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena farmokokinetyki/farmoakodynamiki</li> <li>badania eksperymentalne wczesnych faz I/II</li> <li>parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa)</li> </ul>
<b>Rodzaj włączonych badań</b> (S. z ang. <i>Study design</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej, badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej oraz doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania <i>in vitro</i>, serie przypadków, analizy ekonomiczne</li> <li>badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej</li> </ul>

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

## 10.2 Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna powinna zostać wykonana w celu oceny zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Lunsumio w populacji docelowej określonej we wniosku.

Jednostką wyników zdrowotnych w analizie ekonomicznej powinny być lata życia skorygowane o jakość (QALY). Wynik analizy ekonomicznej należy przedstawić w postaci inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności ICUR, wyrażającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) w przypadku zastosowania wnioskowanej technologii zamiast komparatora. W przypadku braku istotnych różnic w efektywności klinicznej między porównywanymi strategiami leczenia, zaleca się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów w horyzoncie czasowym zapewniającym odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic w kosztach (AOTMiT 2016, MZ 08/01/2021).

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu leczniczego Lunsumio w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy wspólnej, uwzględniając koszty bezpośrednio związane z rozważanym problemem zdrowotnym (MZ 08/01/2021).

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

W przypadku, gdy zastosowanie wnioskowanej interwencji zamiast refundowanej technologii alternatywnej prowadzi do istotnego wydłużenia przeżycia całkowitego chorych, a tym samym zwiększenia potencjału produkcyjnego społeczeństwa, zasadne jest przeprowadzenie analizy dodatkowo z perspektywy społecznej. W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), analizę ekonomiczną należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem; (2) bez uwzględnienia RSS.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać zapisy Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Rozporządzenia 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 leku oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu” (MZ 08/01/2021) oraz Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 (AOTMiT 2016).

### 10.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet refundacji produktu leczniczego Lunsumio w ramach wnioskowanego programu lekowego powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zakładający brak dostępności leczenia produktem leczniczym Lunsumio jako świadczenia gwarantowanego, refundowanego ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu; 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu leczniczego Lunsumio w wykazie leków refundowanych stosowanych w ramach programu lekowego w populacji chorych na chłoniaka grudkowego.

W pierwszej kolejności, na podstawie polskich danych epidemiologicznych (ewentualnie zagranicznych, w przypadku braku danych specyficznych dla Polski), badań klinicznych, historycznych danych dotyczących refundacji leków lub opinii ekspertów klinicznych należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do leczenia z zastosowaniem produktu Lunsumio. W oparciu o zgromadzone dane rynkowe, analizy preferencji lekarzy i pacjentów lub z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych należy oszacować przyszłą pozycję rynkową wnioskowanej technologii. Następnie należy określić aktualne i przyszłe udziały opcjonalnych schematów leczenia FL. Parametry te należy określić w oparciu o aktualne częstości stosowania poszczególnych metod leczenia chorych we wnioskowanym wskazaniu klinicznym, opierając się na dostępnych danych refundacyjnych, wytycznych klinicznych, analizach polskiej praktyki klinicznej oraz danych zebranych od polskich ekspertów klinicznych. Ostatnim

etapem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie kosztów jednostkowych oraz obliczenie prognozowanych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w scenariuszach porównywanych w analizie, tj. w scenariuszu istniejącym i nowym, oraz dodatkowych (inkrementalnych) wydatków płatnika związanych z realizacją scenariusza nowego.

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależą będą prognozowane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się rozważenia wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy, począwszy od ustalonego momentu rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zaleca się, aby w analizie uwzględnić nie tylko koszty substancji czynnych, ale i inne składowe koszty ponoszonych w okresie aktywnego leczenia – np. koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki, a obliczeń dokonać z perspektywy płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce (NFZ). W przypadku, gdy wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrument dzielenia ryzyka (RSS), analizę należy wykonać w oddzielnych wariantach: (1) z uwzględnieniem RSS; (2) bez uwzględnienia RSS.

## 11 Załączniki

### 11.1 Opis komparatora

Komparator dla mosunetuzumabu stanowi leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej reprezentowana przez zbiór terapii, obejmujących chemioimmunoterapię z zastosowaniem leku anty-CD20 (rytuksymab w skojarzeniu z chemioterapią [np. lenalidomid, bendamustyna lub CHOP/CVP] lub obinutuzumab z bendamustyną), lek anty-CD20 (rytuksymab) w monoterapii, lub chemioterapia.

Sposób finansowania leczenia FL w Polsce (w tym terapii opartych na rytuksymabie oraz chemioterapii, stanowiących komparator dla mosunetuzumabu) opisano szczegółowo w rozdziale 2.9.2. oraz w załączniku 11.2.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego MabThera zawierającego rytuksymab z dnia 16 sierpnia 2023 r. (*ChPL MabThera 2023*).

Tabela 25. Opis komparatora - rytuksymab.

		Opis komparatora
Zagadnienia rejestracyjne	Podmiot odpowiedzialny, posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 79639 Grenzach-Wyhlen Niemcy
	Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/001 MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji EU/1/98/067/002 MabThera 1400 mg roztwór do wstrzykiwań EU/1/98/067/003 MabThera 1600 mg roztwór do wstrzykiwań EU/1/98/067/004

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

Opis komparatora	
<b>Daty</b>	<p>Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 2 czerwca 1998 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 maja 2008</p> <p>Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 16 sierpnia 2023 r.</p>
<b>Grupa farmakoterapeutyczna</b>	leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Kod ATC</b>	L01XC02
<b>Dostępne preparaty</b>	<p>MabThera 100 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>MabThera 500 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji</p> <p>MabThera 1400 mg roztwór do wsztzykiwań</p> <p>MabThera 1600 mg roztwór do wsztzykiwań</p>
<b>Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne</b>	<p><b>Właściwości farmakodynamiczne</b></p> <p>Rytuksymab wiąże się swoiście z przezbłonowym antygenem CD20, który jest nieglikozylowaną fosfoproteiną, występującą na limfocytach pre-B i na dojrzałych limfocytach B. Antygen CD20 występuje w &gt; 95% przypadków wszystkich chłoniaków nieziarniczych (NHL) z komórek B.</p> <p>Antygen CD20 występuje na prawidłowych limfocytach B, jak i na zmienionych nowotworowo komórkach B, lecz nie występuje na hematopoetycznych komórkach pnia, na wczesnych limfocytach pro-B, na prawidłowych komórkach plazmatycznych, ani na komórkach innych zdrowych tkanek. Antygen ten po połączeniu z przeciwciałem nie podlega wprowadzeniu do komórki i nie jest uwalniany z jej powierzchni. CD20 nie występuje w postaci wolnej, krążącej w osoczu, co wyklucza kompetycyjne wiązanie przeciwciała.</p> <p>Domena Fab cząsteczki rytuksymabu wiąże się z antygenem CD20 na limfocytach B i poprzez domenę Fc uruchamia mechanizmy układu odpornościowego prowadzące do lizy komórek B. Do prawdopodobnych mechanizmów lizy komórek należy cytotoksyczność zależna od układu dopełniacza (CDC), związana z przyłączeniem składnika C1q, oraz cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał (ADCC), której mediatorami jest jeden lub kilka rodzajów receptorów Fcy, znajdujących się na powierzchni granulocytów, makrofagów i limfocytów NK. Wykazano także, że przyłączenie rytuksymabu do antygeny CD20 na limfocytach B indukuje śmierć komórki w drodze apoptozy.</p> <p>Ilość obwodowych limfocytów B ulegała obniżeniu do wartości poniżej normy po zakończeniu podawania pierwszej dawki produktu MabThera. U chorych leczonych z powodu nowotworów układu krwiotwórczego, powrót limfocytów B do wartości uznanych za prawidłowe rozpoczął się w ciągu 6 miesięcy od leczenia, powracając do zakresu wartości prawidłowych w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia, choć u niektórych chorych może to trwać dłużej (aż do mediany czasu do poprawy, wynoszącej 23 miesiące po terapii indukcyjnej). U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej bezpośrednio po wykonaniu dwóch infuzji produktu MabThera w dawce 1000 mg w odstępie 14 dni. Podwyższenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej następowało od 24 tygodnia, przy czym dowody na odnowienie</p>

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



## Opis komparatora

ich puli obserwuje się u większości pacjentów do 40 tygodnia, niezależnie od tego, czy produkt MabThera jest podawany w monoterapii, czy w skojarzeniu z metotreksatem. U małego odsetka pacjentów występuje przedłużająca się deplecja obwodowych limfocytów B, utrzymująca się przez 2 lata lub dłużej po podaniu ostatniej dawki produktu MabThera. U pacjentów z GPA lub MPA, obserwowano obniżenie liczby limfocytów B we krwi obwodowej do 10 komórek/ $\mu\text{l}$  w czasie do 12 miesięcy, zwiększające się do 87% w czasie do 18 miesięcy.

**Właściwości farmakokinetyczne****Chłoniaki nieziarnicze u dorosłych chorych**

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej 298 pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi, którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne wlewy produktu MabThera w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią według schematu CHOP (stosowane dawki produktu MabThera mieściły się w zakresie od 100 do 500 mg/m<sup>2</sup>), ustalono że typowe populacyjne wartości nieswoistego klirensu (CL1), swoistego klirensu (CL2) prawdopodobnie powstającego przy udziale limfocytów B lub komórek nowotworowych oraz objętość centralnego kompartmentu dystrybucji (V1) wynosiły odpowiednio 0,14 l/dobę, 0,59 l/dobę oraz 2,7 l. Szacunkowa mediana końcowego czasu połowicznej eliminacji produktu MabThera wynosiła 22 dni (zakres: 6,1 do 52 dni). Wyjściowy poziom komórek z ekspresją CD19 oraz rozmiar mierzalnych zmian nowotworowych był odpowiedzialny za część obserwowanej zmienności wartości CL2 dla produktu MabThera u 161 pacjentów, którzy otrzymywali 375 mg/m<sup>2</sup> w postaci wlewu dożylnego w 4 cotygodniowych dawkach. Pacjenci z wyższą liczbą komórek CD19-pozytywnych lub większymi zmianami nowotworowymi mieli wyższe wartości CL2. Jednocześnie znaczna część obserwowanej zmienności międzypersonicznej pod względem CL2 nie ulegała jednak redukcji, pomimo korekcji dotyczącej liczby komórek CD19 oraz wielkości zmian nowotworowych. Wartość V1 zmieniała się w zależności od powierzchni ciała (BSA) oraz podawania terapii CHOP. Obserwowana zmienność V1 (27,1% oraz 19,0%), wynikająca odpowiednio z różnych wartości powierzchni ciała (od 1,53 do 2,32 m<sup>2</sup>) oraz jednoczesnej chemioterapii według schematu CHOP, była względnie niewielka. Wiek, płeć, rasa oraz stan zdrowia według punktacji WHO nie miały wpływu na farmakokinetykę produktu MabThera. Przeprowadzona analiza wskazuje, że korekcja dawki produktu MabThera w zależności od wartości badanych zmiennych nie doprowadziłaby najprawdopodobniej do istotnej redukcji zmienności farmakokinetycznej leku.

MabThera podawana w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, 4-krotnie w odstępach tygodniowych, 203 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, nieleczonych wcześniej produktem MabThera, osiągnął średnie C<sub>max</sub> po czwartym wlewie wynoszące 486  $\mu\text{g/ml}$  (zakres: 77,5 do 996,6  $\mu\text{g/ml}$ ). Rytuksymab był wykrywalny w surowicy pacjentów po 3–6 miesiącach po zakończeniu ostatniego kursu leczenia.

Po podaniu produktu MabThera w postaci wlewów dożylnych w dawce 375 mg/m<sup>2</sup>, 8-krotnie w odstępach tygodniowych, 37 pacjentom z chłoniakami nieziarniczymi, średnie C<sub>max</sub> zwiększało się z każdym pomyślnie przeprowadzonym wlewem, wzrastając od wartości 243  $\mu\text{g/ml}$  (zakres: 16– 582  $\mu\text{g/ml}$ ) po pierwszym podaniu, aż do 550  $\mu\text{g/ml}$  (zakres: 171– 1177  $\mu\text{g/ml}$ ) po ósmym podaniu.

Profil farmakokinetyczny produktu MabThera przy podawaniu 375 mg/m<sup>2</sup> w 6 wlewach w skojarzeniu z 6 kursami chemioterapii CHOP był podobny do obserwowanego przy monoterapii produktem MabThera.

Produkt MabThera stosuje się u dorosłych w następujących wskazaniach:

- **Chłoniaki nieziarnicze (NHL)**

Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych dorosłych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudek w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w skojarzeniu z chemioterapią.

## Wskazanie

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Opis komparatora	
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu podtrzymującym dorosłych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.</p> <p>Produkt MabThera w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na niezłośliwe chłoniaki grudkowe w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii.</p> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki niezłośliwe rozlane z dużych komórek B, z dodatnim antygenem CD20, w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon).</p> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów pediatrycznych (w wieku <math>\geq 6</math> miesięcy do <math>&lt; 18</math> lat) z zaawansowanymi chłoniakami z dodatnim antygenem CD20, w tym chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B (ang. <i>diffuse large Bcell lymphoma</i>, DLBCL), chłoniakiem Burkitta (ang. <i>Burkitt lymphoma</i>, BL)/białaczką typu Burkitta (ostra białaczka z dojrzałych komórek B) (ang. <i>mature B-cell acute leukaemia</i>, BAL) lub chłoniakiem przypominającym chłoniak Burkitta (ang. <i>Burkitt-like lymphoma</i>, BLL).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Przewlekła białaczka limfocytowa (PBL)</b></li> </ul> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany u chorych z PBL w leczeniu wcześniej nieleczonych chorych oraz u chorych opornych na leczenie lub z nawrotem choroby. Dostępna jest ograniczona ilość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów uprzednio leczonych przeciwciałami monoklonalnymi, w tym produktem MabThera, lub u pacjentów wcześniej opornych na leczenie produktem MabThera w skojarzeniu z chemioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reumatoidalne zapalenie stawów</b></li> </ul> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z metotreksatem jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężkim, aktywnym reumatoidalnym zapaleniem stawów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie lub nietolerancję innych leków modyfikujących proces zapalny (ang. DMARD), w tym jednego lub kilku inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (ang. TNF). Wykazano, że podawanie produktu MabThera w skojarzeniu z metotreksatem wywiera, potwierdzony w ocenie radiologicznej, hamujący wpływ na postęp uszkodzenia stawów oraz poprawia sprawność fizyczną.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń i mikroskopowe zapalenie naczyń</b></li> </ul> <p>Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, aktywną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń (Wegenera) (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>, GPA) i mikroskopowym zapaleniem naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>, MPA). Produkt MabThera w skojarzeniu z glikokortykosteroidami jest wskazany do indukcji remisji u dzieci i młodzieży (w wieku od <math>\geq 2</math> do <math>&lt; 18</math> lat) z ciężką, aktywną GPA (Wegenera) i MPA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pęcherzyca zwykła</b></li> </ul> <p>Produkt MabThera jest wskazany w leczeniu pacjentów z pęcherzycą zwykłą (PV) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego.</p>
	<b>Premedykacja i leki profilaktyczne</b>

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

## Opis komparatora

Przed każdym podaniem produktu MabThera należy podać premedykację w postaci leku przeciwgorączkowego i przeciwhistaminowego (np. paracetamolu i difenhydraminy).

W przypadku dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze lub przewlekłą białaczkę limfocytową, którzy nie otrzymują produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą glikokortykosteroid, należy rozważyć podanie premedykacji z glikokortykosteroidem. U pacjentów pediatrycznych chorych na chłoniaki nieziarnicze należy podać premedykację z paracetamolem i lekiem antyhistaminowym H1 (difenhydramina lub produkt równoważny) na 30 do 60 minut przed rozpoczęciem wlewu produktu MabThera. Ponadto należy podać prednizon zgodnie ze wskazaniami zawartymi w Tabeli 1 w ChPL.

**Dawkowanie**

Ważne jest, by sprawdzić etykiety produktu leczniczego w celu upewnienia się, że podany zostanie produkt we właściwej, zaleconej pacjentowi postaci (dożylniej lub podskórnej).

**Nieziarnicze chłoniaki grudkowe***Terapia skojarzona*

Zalecana dawka produktu MabThera w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu indukcyjnym wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe lub u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na cykl, przez nie więcej niż 8 cykli. Produkt MabThera powinien być podawany pierwszego dnia każdego cyklu chemioterapii po dożylnym podaniu glikokortykosteroidu będącego składnikiem chemioterapii, w stosownych przypadkach.

Leczenie podtrzymujące

- Chorzy wcześniej nieleczeni na nieziarnicze chłoniaki grudkowe Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u wcześniej nieleczonych chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 2 miesiące (rozpoczynając leczenie po 2 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 12 infuzji).
- Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie Zalecana dawka produktu MabThera w leczeniu podtrzymującym u chorych na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie, u których uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała raz na 3 miesiące (rozpoczynając leczenie po 3 miesiącach od podania ostatniej dawki leczenia indukcyjnego) do czasu progresji choroby lub przez maksymalny okres dwóch lat (w sumie 8 infuzji).

*Monoterapia*

Chorzy na nieziarnicze chłoniaki grudkowe w fazie nawrotu lub oporności na leczenie Zalecana dawka produktu MabThera w monoterapii w leczeniu indukcyjnym dorosłych chorych na chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego w III-IV stopniu klinicznego zaawansowania w przypadku oporności na chemioterapię lub w przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu choroby po chemioterapii wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawana w postaci infuzji dożylniej raz w tygodniu, przez 4 tygodnie. W przypadku zastosowania powtórnego leczenia u chorych na chłoniaki nieziarnicze, u których uzyskano odpowiedź na leczenie produktem MabThera w monoterapii, w fazie nawrotu lub oporności na leczenie zaleca się podanie w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, podawanej w postaci infuzji dożylniej jeden raz w tygodniu przez cztery tygodnie (patrz punkt 5.1 ChPL).

**Zmiana dawkowania w trakcie leczenia**

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Opis komparatora	
<b>Przeciwwskazania</b>	<p>Nie zaleca się zmniejszania dawek produktu MabThera. W przypadku, gdy produkt MabThera stosowany jest w skojarzeniu z chemioterapią, należy zmniejszać dawki chemioterapeutyków zgodnie z przyjętymi standardami.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów- Dzieci i młodzież- Chłoniaki nieziarnicze</b></p> <p>U pacjentów pediatrycznych w wieku od <math>\geq 6</math> miesięcy do <math>&lt; 18</math> lat z wcześniej nieleczonymi zaawansowanymi chłoniakami DLBCL/BL/BAL/BLL z dodatnim antygenem CD20 produkt MabThera powinien być stosowany w skojarzeniu z chemioterapią układową według protokołu Lymphome Malin B (LMB) (patrz tabela 1 i 2 w ChPL). Zalecana dawka produktu MabThera wynosi <math>375 \text{ mg/m}^2</math> powierzchni ciała, podawana we wlewie dożylnym. Dostosowanie dawki produktu MabThera inne niż na podstawie powierzchni ciała nie jest konieczne. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu MabThera u pacjentów pediatrycznych w wieku od <math>\geq 6</math> miesięcy do <math>&lt; 18</math> lat we wskazaniach innych niż wcześniej nielezione zaawansowane chłoniaki DLBCL/BL/BAL/BLL. Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 ChPL w celu uzyskania dalszych informacji. Produktu MabThera nie należy podawać pacjentom pediatrycznym w wieku od urodzenia do <math>&lt; 6</math> miesięcy z chłoniakami rozlanymi z dużych komórek B z dodatnim antygenem CD20 (patrz pkt 5.1 ChPL).</p> <p>Przeciwwskazania do stosowania w leczeniu chorych na chłoniaki nieziarnicze i przewlekłą białaczkę limfocytową</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość na substancję czynną, białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL.</li> <li>• Czynne, ciężkie zakażenia (patrz punkt 4.4 ChPL).</li> <li>• Pacjenci w stanie silnie obniżonej odporności.</li> </ul>
<b>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</b>	<p><b>Identyfikowalność</b></p> <p>W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.</p> <p><b>Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia</b></p> <p>W przypadku każdej infuzji wszyscy pacjenci z reumatoidalnym zapaleniem stawów, GPA, MPA lub pęcherzycą zwykłą leczeni produktem MabThera powinni dostawać Kartę Ostrzegawczą dla Pacjenta. Karta Ostrzegawcza zawiera ważną informację dotyczącą bezpieczeństwa dla pacjentów na temat zwiększonego ryzyka zakażeń, w tym postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML).</p> <p>U pacjentów leczonych produktem MabThera były raportowane bardzo rzadkie przypadki PML zakończone zgonem. Pacjenci muszą być regularnie monitorowani pod kątem nowych lub nasilających się objawów neurologicznych lub pojawienia się objawów wskazujących na wystąpienie PML. W przypadku podejrzenia PML należy natychmiast przerwać podawanie leku MabThera do czasu wykluczenia rozpoznania. Lekarz powinien zbadać pacjenta w celu oceny, czy stwierdzone są zaburzenia neurologiczne, a w przypadku ich obecności, czy mogą one świadczyć o PML. Należy rozważyć konsultację neurologiczną w warunkach klinicznych.</p> <p>W przypadku wystąpienia jakichkolwiek wątpliwości diagnostycznych należy wykonać badanie MRI z kontrastem, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w celu określenia DNA wirusa JC oraz powtórzną ocenę neurologiczną.</p> <p>Lekarz powinien być szczególnie czujny w stosunku do objawów, które mogą być niezauważone przez pacjenta (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiatryczne). Pacjentowi doradza się poinformowanie swoich partnerów lub opiekunów o szczegółach leczenia, ponieważ to oni mogą zauważyć objawy, których pacjent sam sobie nie uświadamia.</p>

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

## Opis komparatora

Jeśli u pacjenta wystąpią objawy PML, konieczne jest trwale przerwanie terapii produktem MabThera.

W następstwie odtworzenia sprawności układu odpornościowego u pacjentów z immunosupresją i PML następuje stabilizacja lub nawet poprawa stanu pacjenta. Nie wiadomo czy wczesne wykrycie objawów PML i wstrzymanie leczenia produktem MabThera może prowadzić do podobnej stabilizacji lub też poprawy stanu pacjenta.

**Chłoniaki nieziarnicze i przewlekła białaczka limfocytowa****Reakcje związane z wlewem/podawaniem leku**

Stosowanie produktu MabThera może wiązać się z występowaniem reakcji związanych z wlewem które mogą wynikać z procesu uwalniania cytokin i (lub) innych mediatorów chemicznych. Zespół uwalniania cytokin może być klinicznie niemożliwy do odróżnienia od ostrych reakcji nadwrażliwości.

Opis reakcji, w których skład wchodzi zespół uwalniania cytokin, zespół rozpadu guza oraz reakcje anafilaktyczne i nadwrażliwości znajduje się poniżej. Nie są one związane z drogą podania i występują podczas leczenia obiema postaciami produktu.

W okresie po wprowadzeniu do obrotu produktu MabThera w postaci podawanej dożylnie zgłaszano ciężkie, prowadzące do zgonu reakcje na wlew, które występowały w ciągu 30 minut do 2 godzin od rozpoczęcia podawania pierwszego wlewu dożylnego produktu MabThera. Należały do nich zdarzenia płucne, a w niektórych przypadkach szybki rozpad guza i cechy zespołu rozpadu guza, gorączka, dreszcze, sztywność mięśni, hipotonia, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy i inne objawy (patrz punkt 4.8 ChPL).

Ciężki zespół uwalniania cytokin charakteryzuje się nasiloną dusznością, często z występującym jednocześnie skurczem oskrzeli i niedotlenieniem, z towarzyszącą gorączką, dreszczami, sztywnością mięśni, pokrzywką i obrzękiem naczynioruchowym. Zespół uwalniania cytokin może być związany z niektórymi cechami zespołu rozpadu guza, takimi jak hiperurykemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperfosfatemia, ostra niewydolność nerek, podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) i może być związany z ostrą niewydolnością oddechową i zgonem. Ostrej niewydolności oddechowej mogą towarzyszyć takie objawy jak śródmiąższowe nacieki płucne lub obrzęk, widoczne na zdjęciu RTG klatki piersiowej. Zespół ten najczęściej występuje podczas pierwszej lub dwóch pierwszych godzin od rozpoczęcia pierwszej infuzji. Pacjenci z niewydolnością oddechową w wywiadzie lub z naciekiem płuc spowodowanym przez nowotwór są szczególnie narażeni na powikłania i powinni być leczeni ze zwiększoną ostrożnością. U pacjentów, u których wystąpił ciężki zespół uwalniania cytokin, należy natychmiast przerwać infuzję (patrz punkt 4.2 ChPL) i wdrożyć intensywne leczenie objawowe. Jako, że po początkowej poprawie stanu klinicznego, może nastąpić pogorszenie, wszyscy pacjenci powinni zostać poddani ścisłej obserwacji do czasu ustąpienia lub wykluczenia zespołu rozpadu guza i nacieku płucnego. W trakcie dalszego leczenia pacjentów, po całkowitym ustąpieniu cech i objawów, rzadko obserwowano ponowne wystąpienie zespołu uwalniania cytokin.

Pacjenci z dużą masą guza lub z dużą liczbą ( $\geq 25 \times 10^9$  /l) krążących komórek nowotworowych, tak jak pacjenci z CLL, którzy są szczególnie narażeni na wystąpienie ciężkiej postaci zespołu uwalniania cytokin, powinni być leczeni z zachowaniem szczególnej ostrożności. Pacjenci tacy powinni być ściśle obserwowani podczas podawania pierwszej infuzji dożylną. Należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania pierwszej infuzji leku u tych chorych lub podział dawki na dwa dni w pierwszym cyklu i w każdym kolejnym cyklu jeśli liczba limfocytów wciąż wynosi  $>25 \times 10^9$  /l.

Różnego rodzaju działania niepożądane związane z infuzją zaobserwowano u 77% pacjentów leczonych produktem MabThera (w tym zespół uwalniania cytokin z towarzyszącym niedociśnieniem tętniczym i skurczem oskrzeli u 10% pacjentów), patrz punkt 4.8. Objawy te zwykle ustępowały po przerwaniu infuzji produktu MabThera i podaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwhistaminowych oraz czasami, w razie konieczności, tlenu,

### Opis komparatora

dożylniej infuzji soli fizjologicznej, lub leków rozszerzających oskrzela i glikokortykoidów. Opis ciężkich objawów zespołu uwalniania cytokin zamieszczono powyżej.

Po dożylnym podaniu produktów białkowych obserwowano występowanie reakcji anafilaktycznych lub innych reakcji nadwrażliwości. W przeciwieństwie do zespołu uwalniania cytokin, typowe reakcje nadwrażliwości występują zazwyczaj podczas pierwszych minut po rozpoczęciu infuzji. Z tego względu leki stosowane w leczeniu reakcji nadwrażliwości, np. epinefryna (adrenalina), leki przeciwhistaminowe i glikokortykoidy, powinny być dostępne do natychmiastowego użycia w razie wystąpienia reakcji alergicznej podczas podawania produktu MabThera. Kliniczne objawy reakcji anafilaktycznej mogą wydawać się podobne do klinicznych objawów zespołu uwalniania cytokin (opisanego powyżej). Reakcje przypisywane nadwrażliwości były zgłaszane rzadziej, niż reakcje przypisywane uwalnianiu cytokin.

Pozostałe reakcje, zgłoszone w kilku przypadkach, obejmowały zawał mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, obrzęk płuc oraz ostrą odwracalną małopłytkowość.

W związku z możliwością wystąpienia niedociśnienia w trakcie podawania produktu MabThera należy rozważyć odstawienie leków obniżających ciśnienie na 12 godzin przed wlewem produktu MabThera

#### Zaburzenia ze strony serca

U pacjentów leczonych produktem MabThera stwierdzano występowanie objawów dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, takich jak trzepotania, migotania przedsionków, objawy niewydolności krążenia i (lub) zawału serca. Dlatego też należy ściśle monitorować chorych z chorobą serca w wywiadzie oraz takich, którzy otrzymywali kardiotoksyczną chemioterapię.

#### Toksyczność hematologiczna

Pomimo, że produkt MabThera stosowany w monoterapii nie wywiera działania supresyjnego na szpik kostny, należy zachować ostrożność w przypadku chorych, u których liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi  $< 1,5 \times 10^9 / l$  i (lub) liczba płytek wynosi  $< 75 \times 10^9 / l$ , ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u takich pacjentów. Produkt MabThera stosowano u 21 chorych po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego oraz u chorych z przypuszczalną zmniejszoną czynnością szpiku kostnego i nie obserwowano objawów toksycznego uszkodzenia ze strony szpiku kostnego.

Podczas terapii produktem MabThera należy regularnie kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę neutrofilów i płytek krwi.

#### Zakażenia

Podczas terapii produktem MabThera mogą wystąpić ciężkie infekcje, w tym zakończone zgonem (patrz punkt 4.8 ChPL). Produkt MabThera nie powinien być stosowany u pacjentów z czynną, ciężką infekcją (np. gruźlica, sepsa i zakażenia oportunistyczne, patrz punkt 4.3 ChPL).

Lekarz powinien zachować szczególną ostrożność rozważając zastosowanie produktu MabThera u pacjentów z nawracającymi lub przewlekłymi infekcjami oraz u pacjentów z zasadniczymi schorzeniami, które mogłyby predysponować pacjentów do wystąpienia ciężkich infekcji (patrz punkt 4.8 ChPL).

Donoszono o przypadkach reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u pacjentów otrzymujących produkt MabThera, łącznie z przypadkami piorunującego zapalenia wątroby zakończonych zgonem. Większość tych pacjentów była także poddawana chemioterapii cytotoksycznej. Ograniczone dane pochodzące z jednego badania dotyczącego pacjentów z przewlekłą białaczką limfocytową opornych na leczenie lub z nawrotem choroby wskazują, że leczenie produktem MabThera może również pogorszyć przebieg pierwotnego zapalenia wątroby typu B. U wszystkich

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

## Opis komparatora

pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia produktem MabThera, należy wykonać badania przesiewowe w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B zawierające co najmniej testy w kierunku HBsAg i HBcAb. Diagnostykę należy uzupełnić o ocenę innych markerów zakażenia zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami. Pacjenci z aktywnym zapaleniem wątroby typu B nie powinni być leczeni rytuksymabem. Pacjenci z dodatnimi wynikami badań serologicznych w kierunku zakażenia wirusem HBV (HBsAg i/lub HBcAb), przed rozpoczęciem leczenia rytuksymabem powinni być skonsultowani przez specjalistę chorób zakaźnych a następnie monitorowani i poddani ścisłej obserwacji zgodnie z lokalnymi standardami, w celu zapobiegania reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B.

Po wprowadzeniu produktu MabThera do obrotu stwierdzono bardzo rzadkie przypadki progresywnej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML) u pacjentów z NHL oraz PBL (patrz punkt 4.8 ChPL). Większość pacjentów otrzymywała produkt MabThera w skojarzeniu z chemioterapią lub po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych.

**Immunizacja**

Nie badano bezpieczeństwa uodparniania żywymi szczepionkami wirusowymi po leczeniu produktem MabThera u pacjentów z NHL oraz PBL i szczepionki zawierające żywe wirusy nie są zalecane. Pacjenci leczeni produktem MabThera mogą otrzymywać szczepionki zabite, jednakże odpowiedź na szczepionki zabite może być obniżona. W nierandomizowanym badaniu dorośli pacjenci z chłoniakiem nieziarniczym niskiego stopnia w fazie wznowy, którzy otrzymywali produkt MabThera w monoterapii w porównaniu z grupą zdrowych, nieleczonych osób wykazywali niższy stopień odpowiedzi na szczepienia przypominające z antygenem tężca (16% w porównaniu do 81%) i neoantygenem hemocyjaniny (KLH ang. *Keyhole Limpet Haemocyanin*) (4% w porównaniu do 76% biorąc pod uwagę >2-krotny wzrost miana przeciwciał). Biorąc pod uwagę podobieństwa między NHL i PBL, otrzymanie podobnych rezultatów spodziewane jest również u pacjentów z PBL. Nie było to jednak przedmiotem badań.

Średnie miano przeciwciał w odniesieniu do zestawu antygenów (paciorkowca zapalenia płuc, grypy A, świnki, różyczki, ospy) utrzymywało się na tym samym poziomie co przed rozpoczęciem leczenia przynajmniej przez 6 miesięcy po leczeniu produktem MabThera.

**Reakcje skórne**

Zgłaszano ciężkie reakcje skórne, takie jak toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) oraz zespół Stevensa-Johnsona, niektóre ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.8 ChPL). W przypadku wystąpienia takich reakcji, gdy możliwy jest związek z produktem MabThera, leczenie produktem MabThera powinno być na stałe przerwane.

**Dzieci i młodzież**

Dostępna jest ograniczona ilość danych u pacjentów w wieku poniżej 3 roku życia. Patrz punkt 5.1 w celu uzyskania dalszych informacji.

**Substancje pomocnicze**

Ten produkt leczniczy zawiera 2,3 mmol (lub 52,6 mg) sodu w fiolce 10 ml oraz 11,5 mmol (lub 263,2 mg) sodu w fiolce 50 ml, co stanowi 2,6% (dla fiołki 10 ml) i 13,2% (dla fiołki 50 ml) zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu dla osoby dorosłej.

**Kompetencje niezbędne do zastosowania wnioskowanej interwencji**

Produkt MabThera powinien być podawany pod ścisłym nadzorem doświadczonego lekarza w miejscu, w którym stale dostępny jest sprzęt i leki niezbędne do prowadzenia resuscytacji.

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

### 11.1.1 Obecny sposób finansowania

Obecnie produkty lecznicze zawierające rytuksymab są finansowane ze środków publicznych (MZ 11/12/2023).

Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – rytuksymab.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2199,64	2331,61	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	5500,55	5830,59	2744,66	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	1035,72	1097,86	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2589,30	2744,66	2744,66	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	476,28	504,86	504,86	<3>C.51.	bezpłatny	0

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



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2381,40	2524,28	2524,28	<3>C.51.	bezpłatny	0

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

## 11.2 Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL

Tabela 27. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Obinutuzumabum	Gazyvaro, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 40 ml	1148.0, Obinutuzumab	11502,00	12192,12	12192,12	<1>B.12.FM.; <2>B.79.	bezpłatny	0

Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1115.0, Bendamustyna	1566,00	1659,96	1659,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	391,50	414,99	414,99	C.67.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	1115.0, Bendamustyna	2241,00	2375,46	1659,96	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	1115.0, Bendamustyna	560,25	593,87	414,99	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	1115.0, Bendamustyna	838,08	888,36	888,36	C.67.	bezpłatny	0
Bendamustini hydrochloridum	Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	1115.0, Bendamustyna	209,52	222,09	222,09	C.67.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	2199,64	2331,61	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	MabThera, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	5500,55	5830,59	2744,66	<3>C.51.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	2 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	1035,72	1097,86	1097,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Riximyo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2589,30	2744,66	2744,66	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 10 ml	1035.0, Rituximabum	476,28	504,86	504,86	<3>C.51.	bezpłatny	0
Rituximabum	Ruxience, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 50 ml	1035.0, Rituximabum	2381,40	2524,28	2524,28	<3>C.51.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1121,04	1188,30	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1681,56	1782,45	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 20 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2242,08	2376,60	2211,75	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2802,60	2970,76	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Kleder, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	560,52	594,15	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Accord, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Aurovitas/Lenalidomide Eugia, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1948,21	2065,10	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2922,32	3097,66	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4870,53	5162,77	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	974,11	1032,56	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Grindeks, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Krka, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

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



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Medical Valley, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1123,20	1190,59	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1684,80	1785,89	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2808,00	2976,48	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Mylan, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	561,60	595,30	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Pharmascience, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1043,28	1105,88	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1564,92	1658,82	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2608,20	2764,69	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Sandoz, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	521,64	552,94	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Lenalidomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt. (blister)	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.c.; <4>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1950,48	2067,51	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2925,72	3101,26	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	4876,20	5168,77	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Lenalidomide Zentiva, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	975,24	1033,75	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1209,60	1282,18	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1814,40	1923,26	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	3024,00	3205,44	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Linorion, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	604,80	641,09	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1111,32	1178,00	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	1666,98	1767,00	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	2778,30	2945,00	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.d.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Lenalidomidum	Polalid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	555,66	589,00	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.b.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	14276,96	15133,58	1105,88	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	15059,12	15962,67	1658,82	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	16564,76	17558,64	2764,69	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Lenalidomidum	Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 szt.	1120.0, Lenalidomid	13616,86	14433,87	552,94	<1>C.84.a.; <2>C.84.c.; <3>C.84.d.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1000 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	58,26	58,26	C.13.	bezpłatny	0

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Cyclophosphamidum	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	11,65	C.13.	bezpłatny	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,87	76,87	C.13.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,92	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,18	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	82,08	87,00	77,85	C.20.	bezpłatny	0

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	164,16	174,01	155,69	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	41,04	43,50	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	120,96	128,22	128,22	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,15	10,76	7,78	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	61,56	65,25	65,25	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicini hydrochloridum	Zolsketil pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania dyspersji do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1004,40	1064,66	1064,66	C.22.	bezpłatny	0

Lunsumio (mosunetuzumab)

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



Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Doxorubicinum	Caelyx pegylated liposomal, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1462,86	1550,63	1064,66	C.22.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	45,36	48,08	38,92	C.20.	bezpłatny	0
Doxorubicinum	Myocet liposomal, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji, 50 mg	2 zest. po 3 fiol.	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	3580,20	3795,01	3795,01	<1>C.21.a.; <2>C.21.b.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 1 ml	1041.0, Vincristinum	35,89	38,04	30,60	C.61.	bezpłatny	0
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	1041.0, Vincristinum	144,33	152,99	152,99	C.61.	bezpłatny	0

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

Tabela 29. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach refundacji aptecznej (załącznik A do MZ 11/12/2023).

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	9,29	9,85	10,62	1,50	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynoflowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteczniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	10,62
Prednisonum	Encorton, tabl., 1 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	9,29	9,85	10,62	1,50	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	9,12

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			doustnego - prednison								
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	20,20	21,41	25,74	15,03	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	13,91
Prednisonum	Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	20,20	21,41	25,74	15,03	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	10,71

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			doustnego - prednison								
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	27,00	28,62	35,54	30,06	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	9,75
Prednisonum	Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	27,00	28,62	35,54	30,06	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	5,48

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			doustnego - prednison								
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	28,08	29,76	37,57	37,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	5,33
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	100 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	28,08	29,76	37,57	37,57	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	0,00

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			doustnego - prednison								
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego - prednison	12,20	12,94	15,37	7,51	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	<1>eozynofilowe zapalenie jelit u dzieci do 18 roku życia; <2>miastenia; zespół miasteniczny; miopatia zapalna; neuropatia zapalna (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); <3>obturacyjne choroby płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; choroby autoimmunizacyjne - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku; <4>miopatia wrodzona u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	11,06
Prednisonum	Encorton, tabl., 5 mg	20 szt.	82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania	12,20	12,94	15,37	7,51	Nowotwory złośliwe		bezpłatny do limitu	7,86

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

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
			doustnego - prednison								

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

### 11.3 Aktualnie obowiązujący program lekowy

Tabela 30. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 11/12/2023).

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA GRUDKOWEGO (ICD-10: C82)</b>		
<p>W ramach części I. programu lekowego w niżej wskazanych liniach leczenia chorym na chłoniaka grudkowego udostępnia się terapie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) w I linii leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</i>;</li> <li>2) w II i kolejnych liniach leczenia – <i>obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną</i></li> </ol> <p><u>zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u></p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego;</li> <li>2) wiek 18 lat i powyżej;</li> <li>3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;</li> <li>4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</li> <li>5) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;</li> <li>6) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;</li> <li>7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii</li> </ol>	<p><b>1. Dawkowanie leków</b></p> <p><b>1.1. obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia</b></p> <p><b>1.1.1.</b> Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną)</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklu 1:</u> w dawce 1000 mg podawany w skojarzeniu z chemioterapią w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielenie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego cyklu leczenia.</p> <p><u>Obinutuzumab w cyklach 2-6 lub 2-8 (liczba cykli oraz ich długość zależna od zastosowanego schematu chemioterapii zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego):</u> w dawce 1000 mg w skojarzeniu z chemioterapią podaje się w 1. dniu każdego cyklu leczenia.</p> <p><u>Chemioterapia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>CHOP</b> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu albo</li> <li>2) <b>CVP</b> – zgodne ze standardowym dawkowaniem dla tego schematu</li> </ol>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);</li> <li>2) ocena wydolności wątroby: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),</li> <li>b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),</li> <li>c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>3) ocena wydolności nerek: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,</li> <li>b) oznaczenie wskaźnika eGFR,</li> <li>c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;</li> </ol> </li> <li>4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</li> <li>5) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);</li> <li>6) badanie histologiczne węzła chłonnego lub tkanki pozawęzłowej, w tym ocena obecności antygenu CD20 – w przypadku kwalifikacji do I linii leczenia;</li> <li>7) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA;</li> <li>8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;</li> </ol>

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



- lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 8) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
  - 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
  - 10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

### 1.2. Kryteria kwalifikacji do I linii leczenia

- 1) zaawansowany chłoniak grudkowy w stadium II *bulky*, III, IV wg Ann Arbor;
- 2) brak wcześniejszego leczenia chłoniaka grudkowego.

### 1.3. Kryteria kwalifikacji do II i kolejnych linii leczenia

- 1) stosowana uprzednio co najmniej jedną linię leczenia chłoniaka grudkowego;
- 2) brak odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby podczas leczenia lub maksymalnie do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia rytuksymabem lub schematem zawierającym rytuksymab.

Oba kryteria (1 i 2) muszą być spełnione łącznie.

### 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- 1) obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną) w I linii leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6-8 cykli (w zależności od zastosowanej chemioterapii), a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata;
- 2) obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną w II lub kolejnych liniach leczenia – maksymalny czas leczenia indukującego wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia podtrzymującego wynosi 2 lata.

### 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie leczenia, oceniana po podaniu co

albo  
 3) **Bendamustyna** – w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> pc. po-  
 dawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cy-  
 klu leczenia

Leczenie indukujące obejmuje nie więcej niż 6-8 cykli w przypadku połączenia z chemioterapią CHOP lub CVP i nie więcej niż 6 cykli w przypadku połączenia z bendamustyną.

#### 1.1.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii

**Obinutuzumab:** w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.

#### 1.2. obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną w II lub kolejnych liniach leczenia

##### 1.2.1. Leczenie indukujące – obinutuzumab w skojarzeniu z bendamustyną

**Obinutuzumab w cyklu 1.:** w dawce 1000 mg w podawany w 1. dniu (dopuszcza się rozdzielnie dawki na 100 mg w 1. dniu i na 900 mg w 2. dniu), 8. dniu i 15. dniu pierwszego 28-dniowego cyklu leczenia.

**Obinutuzumab w cyklach 2-6:** w dawce 1000 mg w skojarzeniu z bendamustyną podaje się w 1. dniu każdego 28-dniowego cyklu leczenia.

**Bendamustyna w cyklach 1-6:** w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> pc. podawana dożylnie w 1. i 2. dniu każdego cyklu leczenia.

##### 1.2.2. Leczenie podtrzymujące – obinutuzumab w monoterapii

**Obinutuzumab:** w dawce 1000 mg podawany raz na 2 miesiące przez dwa lata lub do wystąpienia

9) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).

W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w- do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).

### 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

Badania przeprowadzane przed każdym cyklem oraz dodatkowo w cyklu 1 przed podaniem obinutuzumabu w dniu 8 i 15:

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie stężenia elektrolitów:
  - a) oznaczenie stężenia sodu,
  - b) oznaczenie stężenia potasu.

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia przeprowadzane po zakończeniu leczenia indukującego lub w przypadku podejrzenia progresji choroby (nie wcześniej niż po 2 cyklach leczenia):

- 1) badania obrazowe, pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

- najmniej 2 cykli leczenia;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku lub na białka mysie (reakcje związane z wlewem 4. stopnia wg CTCAE oraz powtórne wystąpienie reakcji związanych z wlewem stopnia 3.), uniemożliwiających kontynuację leczenia;
  - 3) okres ciąży lub karmienia piersią;
  - 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
  - 5) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
  - 6) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);
  - 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

progresji choroby w trakcie leczenia podtrzymującego.

## 2. Modyfikacja dawkowania leków

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

## I. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI ZŁOŚLIWE (ICD-10: C83, C85)

W ramach części II. programu lekowego chorym na chłoniaka złośliwego (ICD-10: C83, C85) udostępnia się terapię piksantronem w III lub IV linii leczenia, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

### 1. Kryteria kwalifikacji

- 1) potwierdzony histologicznie agresywny chłoniak nieziarniczny z limfocytów B (ICD-10: C83, C85);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) udokumentowane niepowodzenie w II lub III linii chemioterapii (lek może być zastosowany tylko w III lub IV linii leczenia);
- 5) LVEF  $\geq 45\%$ ;
- 6) bezwzględna liczba neutrofilii  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi  $\geq 75 \times 10^9/l$  (możliwe są mniejsze wartości, o ile wynika to z nacieczenia szpiku w przebiegu chłoniaka);

### 1. Dawkowanie leku

Zalecana dawka piksantronu wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w postaci infuzji dożylną podawaną w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 28-dniowego cyklu – przez nie więcej niż 6 cykli.

Piksantron jest przeznaczony do podawania w dowolnym wlewie dożylnym (trwającym co najmniej 60 minut) za pomocą zestawu do infuzji wyposażonego w filtr, wyłącznie po uprzednim rozpuszczeniu w 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań i po dalszym rozcieńczeniu w 0,9% roztworze chlorku sodu do wstrzykiwań do ostatecznej objętości 250 ml.

### 2. Modyfikacja dawkowania leku

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz

### 1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek – oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 4) badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne);
- 5) elektrokardiografia (EKG);
- 6) ocena LVEF wykonana metodą ECHO;
- 7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).

### 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

- 1) badania wykonywane przed każdym podaniem leku:
  - a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym),

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

- 7) całkowite stężenie bilirubiny  $<1,5 \times$  GGN, kreatyniny  $<1,5 \times$  ewentualnego zmniejszenia dawki leku zgodnie z GGN, AST oraz ALT  $<2 \times$  GGN (w przypadku zajęcia wątroby  $<5$  aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.  $\times$  GGN);
- 8) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 9) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego, w tym niewystępowanie niewyrównanej niewydolności serca lub niestabilnego zespołu wieńcowego;
- 11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 12) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 13) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 14) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż leczenie piksantronem kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 3) stan sprawności 3-4 według skali ECOG;

- b) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi,
- c) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 2) badania wykonywane co drugi cykl leczenia (przed podaniem leku w pierwszym dniu 28-dniowego cyklu):
  - a) elektrokardiografia (EKG),
  - b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO.

## 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

- 1) badania wykonywane w razie podejrzenia progresji choroby – odpowiednie badania obrazowe (w tym USG lub RTG lub TK lub RM lub inne).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

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

- 4) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, w tym:
  - a) kardiotoksyczność 3. lub 4. stopnia wg NYHA lub utrzymujący się spadek LVEF  $\geq$  15% w stosunku do stanu wyjściowego nie ustępujące pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;
  - b) utrzymująca się powyżej 28 dni, toksyczność spowodowana lekiem, 3. lub 4. stopnia (inna niż, nudności i wymioty) nie ustępująca pomimo odroczenia leczenia o 28 dni;
- 5) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 6) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

## II. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B

### III.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA ROZLANEGO Z DUŻYCH KOMÓREK B (DLBCL)

W ramach części III.A. programu lekowego chorym na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (DLBCL) udostępnia się poniższe terapie:

- 1) w I linii leczenia:
  - a) *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem*;
- 2) w II lub kolejnych liniach leczenia:
  - a) *polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem*,
  - b) *tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem*,

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

#### 1. Kryteria kwalifikacji

Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2. albo 1.3.) dla poszczególnych terapii.

##### 1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji

#### 1. Dawkowanie leków

##### 1.1.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem

Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).

##### 1.1.1.1. Cykle 1-6:

Polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (R-CHP) przez 6 cykli. Polatuzumab wedotyny, rytuksymab, cyklofosfamid i doksorubicyna mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu po podaniu prednizonu.

Rytuksymab – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.

#### 1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie wskaźnika eGFR,
  - c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 4) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR);
- 5) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA;

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

- 1) potwierdzony histologicznie chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 5) brak nadwrażliwości na którykolwiek lek lub białka mysie lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 6) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 7) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o odpowiednie, aktualne Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 8) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 9) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 10) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

## 1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w I linii leczenia

### 1.2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem

- 1) uprzednio nieleczony chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL);
- 2) międzynarodowy indeks prognostyczny (IPI) 3-5;
- 3) nieobecność neuropatii obwodowej  $\geq 2$  stopnia;
- 4) stężenie bilirubiny  $\leq 1,5$  razy GGN (górną granicą normy dla danego laboratorium).

## 1.3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii w II lub kolejnych liniach leczenia

### 1.3.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

- 1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- 2) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;

Cyklofosfamid – zalecana dawka cyklofosfamidu wynosi 750 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.  
Doksorubicyna – zalecana dawka doksorubicyny wynosi 50 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.  
Prednizon – zalecana dawka prednizonu wynosi 100 mg/dobę doustnie w dniach 1-5 każdego cy-

#### 1.1.2. Cykle 7-8:

Rytuksymab podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu cyklu 7 i cyklu 8.

### 1.2. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Każdy cykl trwa 21 dni (3 tygodnie).

Polatuzumab wedotyny w dawce 1,8 mg/kg mc. podawany jest w infuzji dożylniej co 21 dni w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem przez 6 cykli.

Polatuzumab wedotyny, bendamustyna i rytuksymab mogą być podawane w dowolnej kolejności w 1. dniu każdego cyklu.

Zaleca się, aby nie przekraczać dawki polatuzumabu wedotyny powyżej 240 mg/cykl.

Bendamustyna – zalecana dawka wynosi 90 mg/m<sup>2</sup> pc. /dobę w 1. i 2. dniu każdego cyklu.

Rytuksymab – zalecana dawka rytuksymabu wynosi 375 mg/m<sup>2</sup> pc. w 1. dniu każdego cyklu.

### 1.3. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

Każdy cykl trwa 28 dni.

#### 1.3.1. Cykle 1-12:

Tafasytamab w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. podawany w infuzji dożylniej:

- w cyklu 1. – w dniach 1., 4., 8., 15., i 22.,

- 6) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anti-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anti-HCV badanie HCV-RNA;
- 7) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
- 8) dodatkowo w przypadku terapii *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem* – oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 9) dodatkowo w przypadku terapii *tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem*:
  - a) elektrokardiografia (EKG),
  - b) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA,
  - c) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy).

W przypadku lokalizacji pozawęzłowej chłoniaka wykonanie innych badań oceniających zaawansowanie chłoniaka oprócz badań w/w-do decyzji lekarza prowadzącego (badania endoskopowe lub inne).

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

### 2.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem lub polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Badania przeprowadzane przed każdym cyklem:

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 2) ocena wydolności nerek:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 3) oznaczenie stężenia elektrolitów:
  - a) oznaczenie stężenia sodu,
  - b) oznaczenie stężenia potasu.

### 2.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

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

- 3) przeciwwskazania do przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego;
- 4) nieobecność neuropatii obwodowej  $\geq 2$  stopnia;
- 5) stężenie bilirubiny  $\leq 1,5$  razy GGN (górną granicę normy dla danego laboratorium).

### 1.3.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

- 1) nawrót lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- 2) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;
- 3) niekwalifikowanie się pacjenta do przeszczepienia autologicznych krwiotwórczych komórek macierzystych w momencie kwalifikacji do programu lekowego.

**1.4.** Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia, jednak z zastrzeżeniem, iż w przypadku terapii:

- 1) *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem* – maksymalny czas trwania terapii skojarzonej wynosi 6 cykli, a maksymalny czas leczenia rytuksymabem w monoterapii wynosi 2 cykle (cykl nr 7 i cykl nr 8);
- 2) *polatuzumabem wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem* – leczenie kontynuuje się do maksymalnie 6 cykli;

- w cyklu 2. i 3. – w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego cyklu,
- od cyklu 4. do cyklu 12. – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.

**Lenalidomid** – zalecana dawka początkowa wynosi 25 mg doustnie raz na dobę w dniach 1-21 każdego cyklu – od cyklu 1. do cyklu 12.

U chorych z niewydolnością nerek dawka początkowa lenalidomidu powinna być zgodna z zaleceniami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Liczba dni podawania leku w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka lenalidomidu w jednym cyklu leczniczym nie może być wyższa niż 525 mg.

### 1.3.2. Od 13 cyklu:

Tafasytamab od 13. cyklu podawany jest w monoterapii w zalecanej dawce 12 mg/kg m.c. w infuzji dożylniej – w dniach 1. i 15. każdego cyklu.

## 2. Modyfikacja dawkowania leków

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Badania przeprowadzane przed każdym cyklem:

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym) – badanie przeprowadzane dodatkowo przed każdym podaniem tafasytamabu;
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 4) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym);

## 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

### 3.1. polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z rytuksymabem, cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem lub polatuzumab wedotyny w skojarzeniu z bendamustyną i rytuksymabem

Badania wykonywane po 3. cyklach leczenia, po zakończeniu leczenia lub w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:

- 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).

### 3.2. tafasytamab w skojarzeniu z lenalidomidem

Badania wykonywane w celu oceny skuteczności leczenia – po 3. cyklach leczenia, po 6 miesiącach i po 12 miesiącach leczenia oraz w dowolnym momencie w przypadku podejrzenia progresji choroby:

- 1) odpowiednie badania obrazowe (TK lub PET-TK lub NMR).

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia, z wyjątkiem oceny po 3 cyklu leczenia, podczas której można zastosować TK, nawet jeśli przy kwalifikacji do programu wykonano badanie PET-TK.

- 3) *tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem* – maksymalny czas leczenia tafasytamabem w skojarzeniu z lenalidomidem wynosi 12 cykli, natomiast przez kolejne cykle tafasytamab jest podawany w monoterapii do momentu wystąpienia progresji choroby albo niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.

### 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na białka mysie lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) rozpoznanie postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML);
- 5) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 6) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 7) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji – dotyczy każdej z terapii w tej części programu.

## III.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKI Z DUŻYCH KOMÓREK B – TERAPIA CAR-T

W ramach części III.B. programu lekowego chorym na chłoniaki z dużych komórek B udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem:

- 1) akcykaptagenu cyloleucelu  
albo
- 2) tisagenlecleucelu

zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

### 1. Kryteria kwalifikacji

#### 1. Dawkowanie leków

Schemat dawkowania akcykaptagenu cyloleucelu oraz tisagenlecleucelu zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych substancji czynnych.

Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla akcykaptagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu. Przed podaniem akcykaptagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu zaleca się zastosowanie

#### 1. Badania

##### 1.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;
- 2) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 3) ocena funkcji wątroby, tj.:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 4) ocena funkcji nerek, tj.:

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

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.

- 1) potwierdzony histologicznie:
  - a) chłoniak rozlany z dużych komórek B (DLBCL) albo chłoniak z komórek B o wysokim stopniu złośliwości (HGBCL) albo stransformowany w DLBCL chłoniak grudkowy (TFL) – dotyczy leczenia aksykabtagenem cyloleucelu albo tisagenlecleucelem, albo
  - b) pierwotny chłoniak śródpiersia z dużych komórek B (PMBCL) – dotyczy leczenia wyłącznie aksykabtagenem cyloleucelu;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;
- 4) udokumentowane niepowodzenie dwóch lub więcej linii leczenia systemowego;
- 5) wcześniejsze leczenie zawierające przeciwciało anti-CD20 i antytracykliny;
- 6) oporność na ostatnią otrzymaną linię leczenia lub wznowa/progresja w ciągu 12 miesięcy od przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);
- 7) czynność szpiku kostnego pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;
- 8) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;
- 9) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

premedykacji zgodnie z zapisami aktualnych Charakterystyk Produktów Leczniczych dla tych produktów.

Aksykabtagen cyloleucelu lub tisagenlecleucel muszą być podawane w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptacją MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi aksykabtagenem cyloleucelu lub tisagenlecleucelem.

### 2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego

Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego odpowiednio dla aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.

- a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
- b) oznaczenie klirensu kreatyniny;

- 5) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);
- 6) badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (CT lub NMR);
- 7) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK;
- 8) elektrokardiografia (EKG);
- 9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;
- 10) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
- 11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);
- 12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);
- 13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anti-HCV).

### 1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) białka ostrej fazy:
  - a) oznaczenie stężenia CRP,
  - b) oznaczenie stężenia ferrytyny;
- 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
  - a) oznaczenie APTT,
  - b) oznaczenie INR,
  - c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
  - d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;
- 4) ocena funkcji nerek (jak wyżej);
- 5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej).

### 1.3. Badania w dniu następnym po podaniu aksykabtagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
  - a) oznaczenie APTT,
  - b) oznaczenie INR,

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



U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie akcykaptagenu cyloleucelu albo jedno podanie tisagenlecleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.

### 3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu

Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:

- 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;
- 4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;
- 5) aktywna hemoliza;
- 6) aktywna koagulopatia;
- 7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- 8) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN;
- 9) zakażenie HIV;
- 10) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, C;
- 11) aktywna choroba autoimmunologiczna;
- 12) pierwotny niedobór odporności;
- 13) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak:
  - a) cyklofosfamid i fludarabina – w przypadku leczenia akcykaptagenem cyloleucelu,
  - b) cyklofosfamid i fludarabina albo bendamustyna – w przypadku leczenia tisagenlecleucelem;
- 14) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).

### 4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania akcykaptagenu cyloleucelu albo tisagenlecleucelu.

- c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
- d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
- e) oznaczenie stężenia D-dimerów;
- 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):
  - a) oznaczenie stężenia CRP,
  - b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
  - c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

### 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T

- 1) codzienne monitorowanie pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych CRS;
- 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:
  - a) oznaczenie stężenia CRP,
  - b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
  - c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
  - d) oznaczenie APTT,
  - e) oznaczenie INR,
  - f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
  - g) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
  - h) oznaczenie stężenia D-dimerów;
 (przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);
- 3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;
- 4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);
- 7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
- 9) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 10) znaczenie stężenia elektrolitów.

Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania akcykaptagenu

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

cyloleucelu albo tisagenlecleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T:

- 1) TK lub NMR lub PET-TK.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

## IV.A. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7)

W ramach części IV.A. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) udostępnia się terapię ibrutinibem w monoterapii, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

### 1. Kryteria kwalifikacji

- 1) potwierdzone rozpoznanie chłoniaka z komórek płaszczka;
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-2 według skali ECOG;
- 4) nawrót albo progresja lub oporność na wcześniejsze leczenie;
- 5) zastosowanie wcześniej co najmniej 1 linii leczenia;
- 6) brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;
- 7) nieobecność aktywnych, ciężkich zakażeń;
- 8) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do terapii stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego;

### 1. Dawkowanie leku

Zalecana dawka ibrutinibu wynosi 560 mg podawana doustnie 1 raz na dobę.

### 2. Modyfikacja dawkowania leku

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

### 1. Badania przy kwalifikacji

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) ocena wydolności wątroby:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) ocena wydolności nerek:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie wskaźnika eGFR,
  - c) oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi;
- 4) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
- 5) oznaczenie stężenia albumin;
- 6) oznaczenie czasu protrombinowego (PT);
- 7) badania obrazowe pozwalające na ocenę stopnia zaawansowania choroby (TK lub PET-TK lub NMR) – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza;

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

- 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- 10) brak nadwrażliwości na lek lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku;
- 11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 12) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni ibrutynibem w monoterapii w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku), pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

## 3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby w trakcie leczenia;
- 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą leku, uniemożliwiających kontynuację leczenia;
- 3) wystąpienie nieakceptowalnej lub zagrażającej życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania;
- 4) wystąpienie chorób lub stanów, które według oceny lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia;
- 5) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 6) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia, ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekuna prawnego.

- 8) badania przesiewowe w kierunku WZW typu B, zawierające co najmniej testy w kierunku HbsAg i HbcAb, a w przypadku dodatniego wyniku HbsAg lub HbcAb badanie HBV-DNA;
- 9) badania przesiewowe w kierunku WZW typu C, zawierające co najmniej oznaczenie przeciwciał anty-HCV, a w przypadku dodatniego wyniku badania na obecność przeciwciał anty-HCV badanie HCV-RNA;
- 10) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym).

Badania powinny być wykonane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia

- 1) badanie wykonywane 1 raz w miesiącu przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, a następnie co najmniej co 3 miesiące:
  - a) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) badania wykonywane co 3 miesiące:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy krwi;
- 3) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego okresowe badania:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny u chorych z zaburzeniami czynności nerek,
  - b) elektrokardiografia (EKG) w celu wykrycia migotania przedsionków.

## 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Badania wykonywane w trakcie 4. oraz 7. miesiąca leczenia, a następnie w przypadku podejrzenia progresji/nawrotu:

- 1) TK lub PET-TK lub NMR – rodzaj badań obrazowych do decyzji lekarza.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Kryteria odpowiedzi na leczenie należy stosować według aktualnych rekomendacji.

#### IV.B. LECZENIE CHORYCH NA CHŁONIAKA Z KOMÓREK PŁASZCZA (MCL) (ICD-10: C85.7) – TERAPIA CAR-T

W ramach części IV.B. programu lekowego chorym na opornego lub nawrotowego chłoniaka z komórek płaszczka (MCL) udostępnia się terapię CAR-T z zastosowaniem breksukabtagenu autoleucelu, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.

##### 1. Kryteria kwalifikacji

Kwalifikacji świadczeniobiorców do terapii dokonuje Zespół Koordynacyjny ds. CAR-T w leczeniu chorych na chłoniaki powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.

Kwalifikacja do programu oraz weryfikacja skuteczności leczenia odbywa się w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta.

- 1) potwierdzony histologicznie chłoniak z komórek płaszczka (MLC);
- 2) wiek 18 lat i powyżej;
- 3) stan sprawności 0-1 według skali ECOG; stan zdrowia chorego powinien w ocenie lekarza prowadzącego rokować przeżycie co najmniej 3 miesiące bez zastosowania terapii CAR-T;
- 4) stosowano wcześniej co najmniej dwie linie leczenia systemowego, w tym inhibitor kinazy tyrozynowej Brutona (inhibitor BTK);
- 5) oporność na leczenie zdefiniowana jako nieosiągnięcie całkowitej remisji (CR) lub częściowej remisji (PR) po ostatniej linii leczenia lub progresja choroby po ostatniej linii leczenia;
- 6) czynność serca, wątroby, nerek oraz płuc pozwalająca w ocenie lekarza prowadzącego na przeprowadzenie terapii;
- 7) możliwość zastosowania u leczonych kobiet w wieku rozrodczym oraz mężczyzn (i ich partnerów seksualnych) skutecznych metod antykoncepcji w okresie co najmniej 12 miesięcy po infuzji breksukabtagenu autoleucelu.

Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

##### 1. Dawkowanie leku

Schemat dawkowania breksukabtagenu autoleucelu zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Chemioterapię limfodeplecyjną należy stosować zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu. Przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu zaleca się zastosowanie premedykacji zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Breksukabtagen autoleucelu musi być podawany w wykwalifikowanym ośrodku posiadającym certyfikację Podmiotu Odpowiedzialnego zgodnie z wymogami EMA oraz akceptacją MZ po pozytywnej opinii Krajowej Rady Transplantacyjnej odnośnie pobierania i wykorzystania autologicznych limfocytów. Terapię należy rozpoczynać pod nadzorem fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu nowotworów układu krwiotwórczego i chłonnego oraz przeszkolonego w podawaniu i postępowaniu z pacjentami leczonymi breksukabtagenem autoleucelu.

##### 2. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, przechowywania, przygotowania i usuwania produktu leczniczego

##### 1. Badania

###### 1.1. Badania przy kwalifikacji

- 1) badanie fizykalne i ocena objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego;
- 2) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 3) ocena funkcji wątroby, tj.:
  - a) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT),
  - b) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST),
  - c) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 4) ocena funkcji nerek, tj.:
  - a) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi,
  - b) oznaczenie klirensu kreatyniny;
- 5) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
  - a) oznaczenie APTT,
  - b) oznaczenie INR,
  - c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
  - d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
  - e) oznaczenie stężenia D-dimerów;
- 6) ocena płynu mózgowo-rdzeniowego (w uzasadnionych przypadkach);
- 7) badania radiologiczne potwierdzające wznowę lub oporność choroby, z zastosowaniem TK lub NMR lub PET-TK;
- 8) elektrokardiografia (EKG);
- 9) ocena LVEF wykonana metodą ECHO/MUGA;
- 10) test ciążyowy (u kobiet w wieku rozrodczym);
- 11) test na HIV (przeciwciała anti-HIV w surowicy);
- 12) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs – w przypadku dodatnich anti-HBc wykonać HBV DNA);

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

## 2. Określenie czasu leczenia w programie

U chorych można zastosować jedno przetoczenie CAR-T (tj. jedno podanie breksukabtagenu autoleucelu). Maksymalny czas opieki w ramach programu lekowego wynosi 12 miesięcy od dnia podania CAR-T.

## 3. Kryteria stanowiące przeciwwskazania do włączenia do programu

Obecne co najmniej jedno z poniższych kryteriów podczas kwalifikacji do programu:

- 1) nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- 2) okres ciąży lub karmienia piersią;
- 3) aktywne niekontrolowane zakażenie systemowe;
- 4) aktywna obturacyjna lub restrykcyjna choroba płuc;
- 5) aktywna hemoliza;
- 6) aktywna koagulopatia;
- 7) zakrzepowe zapalenie żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- 8) zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez chłoniaka lub przez inne choroby obejmujące OUN;
- 9) zakażenie HIV;
- 10) aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C;
- 11) aktywna choroba autoimmunologiczna;
- 12) pierwotny niedobór odporności;
- 13) aktywna, przewlekła lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) po przeszczepieniu allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych;
- 14) żywa szczepionka podana w ciągu 6 tygodni przed planowanym rozpoczęciem chemioterapii limfodeplecyjnej;
- 15) obecność przeciwwskazań do stosowania chemioterapii limfodeplecyjnej z zastosowaniem takich leków, jak: cyklofosfamid i fludarabina;
- 16) nawrót choroby bez ekspresji CD19 po wcześniejszej terapii anty-CD19;
- 17) wcześniejsze leczenie CAR-T (anty-CD19).

Postępowanie zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego dla breksukabtagenu autoleucelu.

- 13) oznaczenie markerów wirusa zapalenia wątroby typu C (anty-HCV, HCV RNA – w przypadku dodatnich anty HCV).

## 1.2. Badania bezpośrednio przed podaniem breksukabtagenu autoleucelu

- 1) morfologia krwi obwodowej z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) białka ostrej fazy:
  - a) oznaczenie stężenia CRP,
  - b) oznaczenie stężenia ferrytyny;
- 3) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
  - a) oznaczenie APTT,
  - b) oznaczenie INR,
  - c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
  - d) oznaczenie stężenia fibrynogenu;
- 4) ocena funkcji nerek (jak wyżej);
- 5) ocena funkcji wątroby (jak wyżej).

## 1.3. Badania w dniu następnym po podaniu breksukabtagenu autoleucelu

- 1) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 2) oznaczenie parametrów krzepnięcia krwi:
  - a) oznaczenie APTT,
  - b) oznaczenie INR,
  - c) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
  - d) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
  - e) oznaczenie stężenia D-dimerów;
- 3) dodatkowo w sytuacji podejrzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin (CRS):
  - a) oznaczenie stężenia CRP,
  - b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
  - c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH).

## 2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia po podaniu CAR-T:

Lunsumio (mosunetuzumab)

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

#### 4. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) wystąpienie nieodwracalnych, bezwzględnych przeciwwskazań do podania breksukabtagenu autoleucelu.

- 1) przez pierwsze 10 dni po podaniu infuzji należy codziennie monitorować pacjenta w wykwalifikowanym ośrodku leczniczym, czy nie występują u niego objawy przedmiotowe i podmiotowe CRS, zdarzeń neurologicznych i innych działań toksycznych;
- 2) w przypadku podejrzenia lub wystąpienia CRS należy (w uzasadnionych przypadkach) wykonywać badania:
  - a) oznaczenie stężenia CRP,
  - b) oznaczenie stężenia ferrytyny,
  - c) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH),
  - d) oznaczenie APTT,
  - e) oznaczenie INR,
  - f) oznaczenie czasu protrombinowego (PT),
  - g) oznaczenie stężenia fibrynogenu,
  - h) oznaczenie stężenia D-dimerów;(przy zaistnieniu innych wskazań wykonywać badania zgodnie z nimi);
- 3) po upływie pierwszych 10 dni od infuzji, o dalszym monitorowaniu pacjenta pod kątem CRS decyduje lekarz;
- 4) morfologia krwi z rozmazem (wzorem odsetkowym);
- 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT);
- 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST);
- 7) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi;
- 8) oznaczenie stężenia mocznika w surowicy krwi;
- 9) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi;
- 10) oznaczenie stężenia elektrolitów.

Badania wskazane w pkt 4-10 wykonuje się co najmniej 2 razy w tygodniu w ciągu pierwszych 2 tygodni od podania breksukabtagenu autoleucelu, a następnie w zależności od sytuacji klinicznej.

#### 3. Monitorowanie skuteczności leczenia

Badania wykonywane co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy od podania CAR-T:

- 1) TK lub NMR lub PET-TK.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzona, w miarę możliwości, z wykorzystaniem tego samego rodzaju badań obrazowych, który był zastosowany podczas kwalifikowania pacjenta do leczenia.

Wykonane badania obrazowe muszą pozwolić na obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi rekomendacjami.

### 1. Monitorowanie programu – DOTYCZY KAŻDEJ Z CZĘŚCI PROGRAMU

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wybranych wskaźników skuteczności terapii, dla których jest możliwe ich określenie przez lekarza prowadzącego lub przez Zespół Koordynacyjny (jeśli dotyczy) dla indywidualnego pacjenta, spośród:
  - a) całkowita odpowiedź (CR),
  - b) częściowa odpowiedź (PR),
  - c) choroba stabilna (SD),
  - d) brak odpowiedzi (NR),
  - e) progresja choroby (PD),
  - f) przeżycie bez progresji choroby (PFS),
  - g) przeżycie całkowite (OS);

Zespół Koordynacyjny (w przypadku, gdy występuje, zgodnie z opisem wskazanym w odpowiedniej części programu) analizuje przekazane dane dotyczące ww. wskaźników skuteczności terapii i podsumowuje wyniki leczenia w programie lekowym (tj. w odpowiedniej części programu) na koniec każdego roku;

- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej

---

lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

---

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



## 11.4 Wnioskowany program lekowy

Tabela 31. Wnioskowany program lekowy.

[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

[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

[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]

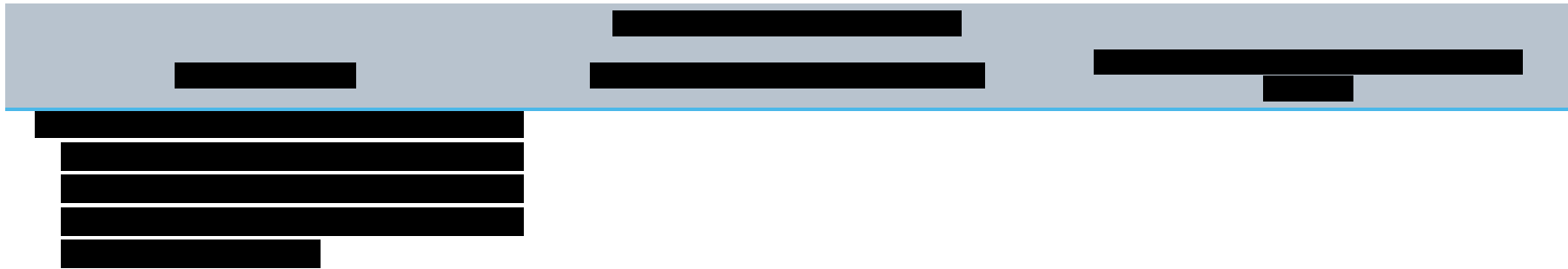
Lunsumio (mosunetuzumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe

---

[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



## 11.5 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autor	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

## Spis Tabel

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10 ( <i>ICD-10 2019</i> ).....	17
Tabela 2. Klasyfikacja patomorfologiczna chłoniaka grudkowego ( <i>PTOK 2020</i> ).....	19
Tabela 3. Kryteria oceny zajęcia narządów/tkanek przez chłoniaka według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor ( <i>PTOK 2020a</i> ).....	20
Tabela 4. Klasyfikacja stopnia zaawansowania chłoniaków pierwotnie węzłowych według zmodyfikowanej w Lugano skali z Ann Arbor ( <i>PTOK 2020a</i> ).....	21
Tabela 5. Indeks rokowniczy FLIPI ( <i>PTOK 2020</i> ).....	22
Tabela 6. Indeks rokowniczy FLIPI2 ( <i>PTOK 2020</i> ).....	22
Tabela 7. Zachorowalność i umieralność związana z FL w Polsce w 2020 r. ( <i>KRN 2023</i> ).....	23
Tabela 8. Obciążenie chorobowe związane z zachorowaniem na chłoniaki nieziarnicze (ICD-10 C82-C85.29, C85.7-C86.6, C96-C96.9) w Polsce w 2019 roku ( <i>AOTMiT 5/2022</i> ).....	25
Tabela 9. Liczba leczonych pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce ( <i>Drapała 2015</i> ).....	26
Tabela 10. Wartość nakładów NFZ na procedury z zakresu hematologii onkologicznej u pacjentów z rozpoznaniem chłoniakiem grudkowym w latach 2010-2013 w Polsce ( <i>Drapała 2015</i> ).....	26
Tabela 11. Absencja chorobowa pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 C82 ( <i>ZUS 2023</i> ).....	26
Tabela 12. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne uprawniające do świadczenia rehabilitacyjnego dla rozpoznania ICD-10 C82 ( <i>ZUS 2023</i> ).....	27
Tabela 13. Orzeczenia pierwszorazowe i ponowne dla celów rentownych spowodowane chłoniakiem grudkowym ( <i>ZUS 2023</i> ).....	28
Tabela 14. Orzeczenia o przyznaniu renty socjalnej dla rozpoznania ICD-10 C82 ( <i>ZUS 2023</i> ).....	29
Tabela 15. Wskazania do rozpoczęcia leczenia u chorych na chłoniaka grudkowego według GELF i BNL z późniejszymi modyfikacjami ( <i>PTOK 2020</i> ).....	31
Tabela 16. Substancje czynne dostępne w terapii pacjentów z opornym/nawrotowym FL.....	34
Tabela 17. [REDAKTOWANE].....	47
Tabela 18. [REDAKTOWANE].....	49
Tabela 19. [REDAKTOWANE].....	49
Tabela 20. Opis ocenianej interwencji – Lunsumio (mosunetuzumab).....	52
Tabela 21. Podsumowanie wyszukiwania zagranicznych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Lunsumio.....	64
Tabela 22. Udział poszczególnych schematów terapii wskazywanych jako RWD przez ekspertów klinicznych w porównaniu do danych z bazy Flatiron.....	70
Tabela 23. Podsumowanie wyboru punktów końcowych – kategoria punktu końcowego wg wytycznych AOTMiT i GRADE i uzasadnienie kategoryzacji.....	74

Lunsumio (mosunetuzumab)

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



---

Tabela 24. Kryteria PICOS.....	75
Tabela 25. Opis komparatora - rytuksymab.....	79
Tabela 26. Obecny sposób finansowania komparatora – rytuksymab.....	88
Tabela 27. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 11/12/2023). .....	90
Tabela 28. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do MZ 11/12/2023).....	90
Tabela 29. Leki refundowane w Polsce w leczeniu opornego/nawrotowego FL w ramach refundacji aptecznej (załącznik A do MZ 11/12/2023).....	106
Tabela 30. Aktualnie obowiązujący program lekowy „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)” (załącznik B.12.FM. do MZ 11/12/2023). ....	112
Tabela 31. Wnioskowany program lekowy. ....	129

## Spis Wykresów

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów na FL w Polsce w 2020 r. w poszczególnych grupach wiekowych ( <i>KRN 2023</i> ) .....	24
Wykres 2. Liczba zachorowań i zgonów na FL w Polsce w latach 2010-2020 ( <i>KRN 2023</i> ) .....	25
Wykres 3. [REDACTED] .....	47
Wykres 4. [REDACTED] .....	48

## Piśmiennictwo

- Alperovich 2016** Anna Alperovich, Connie Batlevi, Katy Smith, Zhitao Ying, Jacob D Soumerai, Amanda R Copeland, Erel Joffe, Philip Caron, Pamela Drullinsky, John F Gerecitano, Audrey Hamilton, Paul A Hamlin, Steven M Horwitz, Andrew M Intlekofer, Anita Kumar, Matthew J Matasar, Alison J. Moskowitz, Craig H Moskowitz, Ariela Noy, Maria Lia Palomba, Carol S Portlock, Craig S Sauter, David J Straus, Andrew D. Zelenetz, Ai Ni, Venkatraman E Seshan, Anas Younes; Benchmark of Progression Free Survival for Multiple Lines of Therapy in Follicular Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *Blood* 2016; 128 (22): 2955.
- AOTMiT 10/03/2023** AOTMiT. Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu: w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023. Nr: 13/2023. Data ukończenia: 10.03.2023. Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/13\\_Lunsumio\\_reoptr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/13_Lunsumio_reoptr.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- AOTMiT 15/03/2023** AOTMiT. WYKAZ TLI 2023. Dostępne online pod adresem: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- AOTMiT 15/03/2023a** AOTMiT. PODSUMOWANIE WYNIKÓW DLA TECHNOLOGII LEKOWYCH ZAKWALIFIKOWANYCH DO OCENY W RAMACH OPRACOWANIA WYKAZU TECHNOLOGII LEKOWYCH O WYSOKIM POZIOMIE INNOWACYJNOŚCI. Opracowanie zbiorcze. Nr: BP.425.1.2023. Data ukończenia: 15.03.2023 Dostępne online pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/2023/Opracowanie\\_zbiorcze\\_TLI\\_2023\\_BP.425.1.2023\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/2023/Opracowanie_zbiorcze_TLI_2023_BP.425.1.2023_BIP_REOPTR.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.  
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>
- AOTMiT 4/2023** Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji. 10.03.2023, Opracowanie analityczne: Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym stopnia 3B po zastosowaniu dwóch lub więcej linii leczenia systemowego. Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 nr 4/2023.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2023/4\\_Breyanzi%20FL3B\\_reoptr.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/4_Breyanzi%20FL3B_reoptr.pdf)
- AOTMiT 5/2022** Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji. 03.02.2022, Opracowanie analityczne: Copiktra (duwelisyb) we wskazaniu: Chłoniak grudkowy (FL) oporny na leczenie co najmniej dwiema wcześniejszymi terapiami układowymi. (ICD-10: C82). Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 nr 5/2022.  
Dostęp on-line pod adresem: [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz\\_tli/RAPORTY/2022/Copiktra\\_5\\_2022\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2022/Copiktra_5_2022_BIP.pdf)
- Atkins 2004** Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P,

- Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schünemann HJ, Edejer T, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
- AWTTC 2022** AWTTC. Mosunetuzumab (Lunsumio®). Reference numer: 4690. Date of issue: 27/05/2022. Dostępne online pod adresem: <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/mosunetuzumab-lunsumio/>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- Batlevi 2020** Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Caron PC, Falchi L, Hamilton A, Hamlin PA, Horwitz SM, Joffe E, Kumar A, Matasar MJ, Moskowitz AJ, Moskowitz CH, Noy A, Owens C, Palomba LM, Straus D, von Keudell G, Zelenetz AD, Seshan VE, Younes A. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer J*. 2020 Jul 17;10(7):74.
- BSH 2020** BSH. Guideline on the investigation and management of follicular lymphoma. Date: 25 June 2020. Update- 20 July 2020. Dostępne online pod adresem: <https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/guideline-on-the-investigation-and-management-of-follicular-lymphoma>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- Casulo 2022** Casulo C, Larson MC, Lunde JJ, Habermann TM, Lossos IS, Wang Y, Nastoupil LJ, Strouse C, Chihara D, Martin P, Cohen JB, Kahl BS, Burack WR, Koff JL, Mun Y, Masaquel A, Wu M, Wei MC, Shewade A, Li J, Cerhan J, Flowers CR, Link BK, Maurer MJ. Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study. *Lancet Haematol*. 2022 Apr;9(4):e289-e300.
- ChPL Lunsumio 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Lunsumio 1 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Lunsumio 30 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka z dnia 19 kwietnia 2023 r.  
Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- ChPL MabThera 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego MabThera z dnia 16 sierpnia 2023 r.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gazyvaro>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- DGHO 2023** DGHO. Onkopedia leitlinien. Follikuläres Lymphom. ICD-10 C82. Stand April 2023. Dostępne online pod adresem: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- Drapała 2015** Drapała A., Karczewicz E., Zalewska H., Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Warszawa 2015, „Hematologia onkologiczna – aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe”
- EMA 2016** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi – stosowanie punktów końcowych typu PROs, dokument EMA z 2016 r.  
Dostępne online pod adresem:  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anti-cancer-medicinal-products-man_en.pdf)

Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.

- EMA 2017** Wytyczne oceny leków przeciwnowotworowych u ludzi, dokument EMA z 2017 r. (a trakcie aktualizacji). Dostępne online pod adresem: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- EMA 2018** Tazemetostat. EU/3/18/2005: Orphan designation for the treatment of follicular lymphoma. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2005>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- EMA 2021** European Medicine Agency. EU/3/21/2517: Orphan designation for the treatment of follicular lymphoma. Mosunetuzumab.  
Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-21-2517>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- ESMO 2020** Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, Herfarth K, Seymour JF, Jerkeman M; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):298-308. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.008. Epub 2020. Dostępne online pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/haematological-malignancies/follicular-lymphoma>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- FDA Aliqopa 2017** Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Dostępne online pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/209936s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209936s000lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- FDA Lunsumio 2022** Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Lunsumio. Dostępne online pod adresem: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/761263s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761263s000lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- FDA Tazverik 2020** Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Tazverik. Dostępne online pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=213400>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- FDA Ukoniq 2021** Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Ukoniq. Dostępne online pod adresem: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- FDA Ukoniq 2022** FDA withdrew its approval for the cancer medicine Ukoniq (umbralisib) due to safety concerns. Content current as of: 07/07/2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-withdrew-its-approval-cancer-medicine-ukoniq-umbralisib-due-safety-concerns>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.

- G-BA 2022** G-BA. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach  $\geq 2$  Vortherapien). Beschlussfassung: 15.12.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/848/#english>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 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](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3476377/fr/lunsumio-mosunetuzumab-lymphome-folliculaire-lf)  
Data ostatniego dostępu: 02.01.2024 r.
- Higgins 2022** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook)
- Huntington 2022** Huntington SF, Appukkuttan S, Wang W, Du Y, Hopson S, Babajanyan S. Treatment Patterns of Follicular Lymphoma in the United States: A Claims Analysis. *J Health Econ Outcomes Res.* 2022 Oct 24;9(2):115-122. doi: 10.36469/001c.38070.
- ICD-10 2019** Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Wersja 2016.  
Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- ICD-11 2023** ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version : 01/2023).  
Dostęp on-line pod adresem: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- IQWiG 2022** IQWiG. [G22-24] Mosunetuzumab (follicular lymphoma) - Assessment according to §35a (para. 1, sentence 11) Social Code Book V. Last updated 04.10.2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.iqwig.de/en/projects/g22-24.html>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- Kanas 2022** Kanas G, Ge W, Quek RGW, Keeven K, Nersesyan K, Jon E Arnason. Epidemiology of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) in the United States and Western Europe: population-level projections for 2020-2025. *Leuk Lymphoma.* 2022 Jan;63(1):54-63.
- KE Lunsumio 2022** KOMISJA EUROPEJSKA. DECYZJA WYKONAWCZA KOMISJI z dnia 3.6.2022 r. udzielająca na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady pozwolenia na dopuszczenie do obrotu „Lunsumio - mosunetuzumab”, sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi. Dostępne online pod adresem: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220603155779/dec\\_155779\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220603155779/dec_155779_pl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- KRN 2023** Krajowy Rejestr Nowotworów.  
Dostępne online pod adresem: [http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela\\_nowotwor](http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_nowotwor) Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- Leonard 2019** Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, Zhang H, Offner F, Scheliga A, Nowakowski GS, Pinto A, Re F, Fogliatto LM, Scheinberg P, Flinn IW, Moreira C, Cabeçadas J, Liu D, Kalambakas S, Fustier P, Wu C, Gribben JG; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019 May 10;37(14):1188-1199.

- Lossos 2011** Lossos IS, Gascoyne RD. Transformation of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2011 Jun;24(2):147-63.
- Mozas 2020** Mozas P, Nadeu F, Rivas-Delgado A, Rivero A, Garrote M, Balagué O, González-Farré B, Velloza L, Baumann T, Giné E, Delgado J, Villamor N, Campo E, Magnano L, López-Guillermo A. Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood Cancer J*. 2020 Mar 5;10(3):31. doi: 10.1038/s41408-020-0299-0. PMID: 32139690; PMCID: PMC7058022.
- MPZ 2019** Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Epidemiologia wg projektu *Global Burden of Disease*. Chorobowość w 2019 roku w Polsce (wartości bezwzględne). Dostęp *on-line* 31 lipca 2023 r.: <https://basiw.mz.gov.pl>.
- 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 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.
- NCCN 5.2023** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 5.2023 — July 7, 2023.
- NCPE 2023** NCPE. Mosunetuzumab (Lunsumio®). HTA ID: 23023. Dostępne online pod adresem: <https://www.ncpe.ie/mosunetuzumab-lunsumio-hta-id-23023/>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- NFZ 2023** Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Statystyka JGP Dostęp *on-line*: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 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: 06.09.2023 r.
- Pettengell 2007** Pettengell R, Donatti C, Hoskin P, Poynton C, Kettle PJ, Hancock B, Johnson S, Dyer MJ, Rule S, Walker M, Wild D. The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life. *Ann Oncol*. 2008 Mar;19(3):570-6. doi: 10.1093/annonc/mdm543. Epub 2007 Dec 3. PMID: 18056649.
- PTOK 2020** PTOK. Lech-Marańda E. Chłoniak grudkowy. Dostępne online pod adresem: [http://onkologia.zalancen.med.pl/pdf/zalancen\\_PTOK\\_tom2\\_2.11.%20Chloniak\\_grudkowy\\_200520.pdf](http://onkologia.zalancen.med.pl/pdf/zalancen_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_200520.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.
- PTOK 2020a** PTOK. Warzocha K, Lech-Marańda E. Ocena stopnia zaawansowania i odpowiedzi na leczenie u chorych na chłoniaka Hodgkina i chłoniaki nie-Hodgkina. Dostępne online pod adresem:

[http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom2\\_2.3.Ocena\\_stopnia\\_zaa-wansowania\\_i\\_odpowiedzi\\_na\\_leczenie\\_u\\_cho-rych\\_na\\_ch%C5%82oniaka\\_Hodgkina\\_i\\_ch%C5%82oniaki\\_nie-Hodgkin\\_200520.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.3.Ocena_stopnia_zaa-wansowania_i_odpowiedzi_na_leczenie_u_cho-rych_na_ch%C5%82oniaka_Hodgkina_i_ch%C5%82oniaki_nie-Hodgkin_200520.pdf)

Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.

**Qualls 2022**

Qualls D, Salles G. Prospects in the management of patients with follicular lymphoma beyond first-line therapy. *Haematologica*. 2022 Jan 1;107(1):19-34.

**Rivas-Delgado 2019**

Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, Dlouhy I, Baumann T, Rovira J, González-Farre B, Martínez A, Balague O, Delgado J, Villamor N, Giné E, Campo E, Sancho-Cia JM, López-Guillermo A. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):753-759.

**Sehn 2016**

Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N, Delwail V, Press O, Salles G, Gribben J, Lennard A, Lugtenburg PJ, Dimier N, Wassner-Fritsch E, Fingerle-Rowson G, Cheson BD. Obi-nutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1081-1093.



**TOP 10 HEMATO 2022**

TOP 10 HEMATO 2022. Dostępne online pod adresem: <https://www.mp.pl/onkologia/aktualnosci/309234,hematoonkolodzy-stworzyli-liste-10-lekow-najbardziej-potrzebnych-cho-rzym-na-nowotwory-krwi-w-polsce>

Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.

**Wojciechowska 2022**

Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska JA. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Dostępne online pod adresem: [https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory\\_2020.pdf](https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nowotwory_2020.pdf)

Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.

**ZUS 2023**

Opracowanie własne na podstawie danych dostępnych w Portalu Statystycznym Zakładu Ubezpieczeń Społecznych.

Dostępne online pod adresem: <http://www.psz.zus.pl/Default.aspx>

Data ostatniego dostępu: 06.09.2023 r.



Lunsumio (mosunetuzumab)

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