



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Lunsumio (mosunetuzumab)
w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie
chorych na chłoniaki B-komórkowe
(ICD-10: C82, C83, C85)**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.47.2023

Data ukończenia: 7.02.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Roche Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Roche Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIC	Kryterium informacyjne Akaikego (z ang. Akaike Information Criterion)
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego
AR	analiza racjonalizacyjna
AW	analiza wrażliwości
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB / BIA	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BEN	bendamustyna
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	Europejski Kod Towarowy (z ang. European Article Number)
ECOG	skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
fiol.	fiolka
FL	chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

ICD	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems)
ICE	rytuksymab + ifosfamid + karboplatyna + etopozyd
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy rejestr nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MOS	mosunetuzumab
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHL	chłoniak nieziarniczy (ang. Non-Hodgkin's Lymphoma)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OB	obinutuzumab + bendamustyna
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OS	całkowity czas przeżycia (z ang. overall survival)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (z ang. progression-free survival)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (ang. relative benefit)
RB	rytuksymab + bendamustyna
R-CHOP	rytuksymab + cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizolon
R-CHT	rytuksymab + chemioterapia
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
R-CVP	rytuksymab + cyklofosfamid + winkrystyna + prednizolon
RDHAP	rytuksymab + deksametazon + cytarabina + cisplatyna
RDI	względna intensywność dawki (z ang. relative dose intensity)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
R-GBD	rytuksymab + gemcytabina + bendamustyna + deksametazon
RIT	rytuksymab
RL	rytuksymab + lenalidomid
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)

Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
RWD	dane rzeczywistej praktyki (ang. real world data)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	16
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	28
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	28
4.2.1.2. Analiza wrażliwości	29
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	30

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	31
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	32
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	32
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	32
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	32
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	37
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	40
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	40
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	41
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	42
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	42
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	42
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	42
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	47
6.4.	Komentarz Agencji	48
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	49
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	50
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	51
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	53
11.	Kluczowe informacje i wnioski	54
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	56
13.	Źródła.....	57
14.	Załączniki.....	59

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.12.2023 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1711.2023.15.PRU
PLR.4500.1712.2023.15.PRU

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lunsumio, *mosunetuzumabum*, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. 30 ml, kod GTIN: 07613326061087,
 - Lunsumio, *mosunetuzumabum*, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. 1 ml, kod GTIN: 07613326061001,
- Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

██████████
– ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Germany

Wnioskodawca

Roche Polska Sp. z o.o.
Polska, 02-672, Warszawa,
ul. Domaniewska, 28

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Lunsumio, <i>mosunetuzumabum</i>, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. 30 ml, kod GTIN: 07613326061087, Lunsumio, <i>mosunetuzumabum</i>, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. 1 ml, kod GTIN: 07613326061001,
Kod ATC	L01FX25
Substancja czynna	Mosunetuzumab
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego
Droga podania	Podskórnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Mosunetuzumab jest bispecyficznym angażującym komórki T przeciwciałem anti-CD20/CD3 skierowanym przeciwko komórkom B wykazującym ekspresję CD20. Jest agonistą warunkowym; ukierunkowaną śmierć komórek B obserwuje się tylko przy jednoczesnym wiązaniu się z komórkami CD20 na komórkach B i CD3 na komórkach T. Zaangażowanie obu ramion mosunetuzumabu skutkuje utworzeniem synapsy immunologicznej pomiędzy docelową komórką B i cytotoksyczną komórką T, prowadząc do aktywacji komórek T. Następujące po tym ukierunkowane uwalnianie perforyny i granzymów z aktywowanych komórek T przez synapsę immunologiczną indukuje lizę komórek B, prowadząc do śmierci komórki. Produkt leczniczy Lunsumio powoduje zmniejszenie liczby komórek B (określone jako liczbę komórek B CD9 < 0,07 x 10 ⁹ /l) i hipogammaglobulinemię (określoną jako poziom IgG < 500 mg/dl).
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do programu lekowego: „B.12.FM. Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted content]
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	[Redacted content]

Dawkowanie	<p>Produkt leczniczy Lunsumio należy podawać pacjentom właściwie nawodnionym. Zalecenia dotyczące premedykacji</p> <p>Tabela 2. Premedykacja, którą należy zastosować u pacjentów przed podaniem produktu leczniczego Lunsumio w infuzji</p> <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 difenhydraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego</td> <td>Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabela 3. Dawkowanie produktu leczniczego Lunsumio dla pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Dzień leczenia</th> <th>Dawka</th> <th>Czas trwania infuzji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Cykl 1</td> <td>Dzień 1</td> <td>1 mg</td> <td rowspan="2">W cyklu 1 infuzję produktu leczniczego Lunsumio należy podawać przez minimum 4 godziny.</td> </tr> <tr> <td>Dzień 8</td> <td>2 mg</td> </tr> <tr> <td>Cykl 2</td> <td>Dzień 15</td> <td>60 mg</td> <td rowspan="2">Jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1, kolejne infuzje produktu leczniczego Lunsumio mogą być podawane w ciągu 2 godzin.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Cykl 3 i kolejne</td> <td>Dzień 1</td> <td>60 mg</td> </tr> <tr> <td>Dzień 1</td> <td>30 mg</td> <td></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 difenhydraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego	Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.		Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu		Dzień leczenia		Dawka	Czas trwania infuzji	Cykl 1	Dzień 1	1 mg	W cyklu 1 infuzję produktu leczniczego Lunsumio należy podawać przez minimum 4 godziny.	Dzień 8	2 mg	Cykl 2	Dzień 15	60 mg	Jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1, kolejne infuzje produktu leczniczego Lunsumio mogą być podawane w ciągu 2 godzin.	Cykl 3 i kolejne	Dzień 1	60 mg	Dzień 1	30 mg	
Pacjenci wymagający premedykacji	Premedykacja	Sposób podawania																															
Cykle 1 i 2: wszyscy pacjenci.	Kortykosteroidy podawane dożylnie: 20 mg deksametazonu lub 80 mg metyloprednizolonu	Zakończyć podawanie na co najmniej 1 godzinę przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.																															
Cykle 3 i kolejne: pacjenci, u których przy podaniu poprzednich dawek wystąpił CRS jakiegokolwiek stopnia.	Leki przeciwhistaminowe: 50-100 mg chlorowodorku difenhydraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego	Zakończyć podawanie na co najmniej 30 minut przed podaniem infuzji produktu leczniczego Lunsumio.																															
	Leki przeciwgorączkowe: 500-1000 mg paracetamolu																																
Dzień leczenia		Dawka	Czas trwania infuzji																														
Cykl 1	Dzień 1	1 mg	W cyklu 1 infuzję produktu leczniczego Lunsumio należy podawać przez minimum 4 godziny.																														
	Dzień 8	2 mg																															
Cykl 2	Dzień 15	60 mg	Jeśli infuzje były dobrze tolerowane podczas cyklu 1, kolejne infuzje produktu leczniczego Lunsumio mogą być podawane w ciągu 2 godzin.																														
Cykl 3 i kolejne	Dzień 1	60 mg																															
	Dzień 1	30 mg																															

Źródło: ChPL Lunsumio¹, proponowany program lekowy

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 czerwca 2022 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2023 Urząd wydający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Lunsumio²

¹ ChPL Lunsumio: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio> (dostęp: 15.01.2024 r.)

² ChPL Lunsumio: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lunsumio> (dostęp: 15.01.2024 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Lunsumio podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. W 2023 r. technologia medyczna została umieszczona na liście 33 technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu – leczenie w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma, FL), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe. Finalnie, technologia nie znalazła się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

W opracowaniu zbiorczym dotyczącym podsumowania wyników dla technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach opracowania wykazu technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności wskazano, iż „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”.

Źródło: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/tli/8010-wykaz-tli-2023> (dostęp: 15.01.2024 r.)

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Lunsumio, Mosunetuzumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg, 1, fiol. 30 ml, kod GTIN: 07613326061087: [REDACTED] Lunsumio, Mosunetuzumabum, Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg, 1, fiol. 1 ml, kod GTIN: 07613326061001: [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wskazanie

Wnioskowane wskazanie w opinii analityków Agencji jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym produktów Lunsumio.

Kategoria refundacyjna

Wnioskowane jest stosowanie produktu w ramach Programu Lekowego oraz wydawanie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Grupa limitowa

Dla żadnej z istniejących grup limitowych nie są spełnione kryteria włączenia mosunetuzumabu. W opinii analityków Agencji utworzenie nowej grupy limitowej jest zasadne.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10:C82 Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma, FL) to nowotwór złożony z komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Charakterystycznym zaburzeniem genetycznym obserwowanym u 80–90% chorych 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.

Epidemiologia

Jest najczęstszym w USA i Europie Zachodniej chłoniakiem powolnym (~20%). Zapadalność w tych obszarach wynosi 2,2-3,2/100000 i jest znacznie mniejsza w Europie Wschodniej, Azji i Afryce. Mediana wieku zachorowania wynosi 59-65 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn.

Charakterystyka i objawy

Charakterystyczną cechą chłoniaków grudkowych jest długotrwały, często bezobjawowy przebieg choroby. Około połowa chorych w chwili rozpoznania nie wykazuje objawów lub oznak aktywności choroby, które nakazywałyby podjęcie leczenia, a rozpoznanie jest ustalane w wyniku przypadkowego zwrócenia uwagi na powiększone węzły chłonne. U ponad połowy chorych objawy lub dolegliwości spowodowane chorobą nigdy nie występują i nie wpływa ona na naturalny czas życia chorego. Ponieważ proces ten jest bardzo powolny i daje mało dolegliwości, dlatego w 2/3 przypadków choroba jest rozpoznawana dopiero w stadiach zaawansowanych. Nierzadko zdarza się, że choroba jest rozpoznana dopiero, gdy węzły chłonne osiągają rozmiary kilkunastu centymetrów. Czasem przyczyną rozpoznania może być płyn w jamie opłucnej, typowy dla choroby zaawansowanej i związana z nim znaczna duszność. W przeważającej większości przypadków choroba jest uogólniona w chwili rozpoznania, zajęcie szpiku występuje u około 60% chorych.

Warianty FL:

- Wariant rozlany FL – najczęściej objawia się jako duży pakiet węzłów chłonnych w okolicy pachwinowej. W większości przypadków występuje del(1p36), nie ma natomiast t(14;18);
- Wariant jądrowy FL – zajmuje jądro, najczęściej u dzieci. Nie występuje t(14;18);
- Neoplazja grudkowa in situ (ISFN) – obecność dużej liczby klonalnych centrocytów BCL2+ w ośrodkach rozmnażania w węzle chłonnym (lub tkance chłonnej pozawęzłowej), który nie spełnia pozostałych kryteriów diagnostycznych FL. Może to być przypadkowe znalezisko w węzle chłonnym odczynowym lub zajęтым przez inny nowotwór;
- Typ dwunastniczy FL – dotyczy głównie osób w średnim wieku. Większość przypadków charakteryzuje się izolowanym zajęciem dwunastnicy i innych odcinków jelita cienkiego pod postacią licznych, małych polipów zbudowanych z grudek chłonnych w błonie śluzowej i podśluzowej. Rokowanie jest bardzo korzystne - <10% ulega progresji do postaci węzłowej;
- Typ pediatryczny FL – może również występować u osób dorosłych, znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet (10:1) jako izolowane, bezobjawowe powiększenie węzłów chłonnych okolicy głowy i szyi. Nie stwierdza się t(14;18);
- Pierwotnie skórny chłoniak ośrodków rozmnażania (PCFCL) – najczęstszy pierwotny B-komórkowy chłoniak skóry. Występuje głównie u osób w średnim wieku. Najczęściej przyjmuje postać odosobnionych zmian skórnych na głowie lub klatce piersiowej, rzadziej na kończynach dolnych, lub niekiedy (15%) przebiega w postaci wielogniskowych zmian skórnych. Komórki chłoniakowe PCFCL wykazują ekspresję antygenów pan-B i BCL6, zmienną ekspresję CD10 i rzadko BCL2. Brak jest typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych.

Rokowanie

Średnia przeżycia chorych wynosi 7-10 lat, ale blisko 20% chorych przeżywa 20 lat i więcej. Jednak charakterystyczne jest występowanie nawrotów choroby ze stałą częstością w dowolnie długim czasie obserwacji. W około 20% przypadków następuje przemiana chłoniaka w postać o większej złośliwości – sytuacja ta wiąże się

ze znacznym pogorszeniem rokowania. Ryzyko transformacji histologicznej FL do chłoniaka agresywnego wynosi 3%/rok.

Źródła: Szczeklik 2021, Marańda 2013, portal KRN, <https://hematoonkologia.pl/>

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

NFZ

Tabela 6. Ilość indywidualnych numerów PESEL dla których sprawozdano świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C82 (wraz z podkodami)

2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023*
6251	6431	6265	6278	6231	6457	6124	6298	6509	5319

* - dane do końca czerwca

Liczebność wg ankietowanych ekspertów klinicznych

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej

Dorośli pacjenci z potwierdzoną histologicznie diagnozą chłoniaka grudkowego, leczeni uprzednio co najmniej dwoma terapiami systemowymi, w tym otrzymywali przeciwciała monoklonalne anti-CD20 i lek alkilujący			
Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Lidia Gil, Konsultantka Wojewódzka w dziedzinie hematologii			
150	100	I rok – 50% II rok – 80%	Szacunki własne
prof. dr hab. n. med. Jan Walewski, Konsultant, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego			
ok. 700	Łącznie 478 (2020 r.), wg wskazania: 150	I rok – 60 osób II rok – 120 osób	Krajowy Rejestr Nowotworów: onkologia.org.pl + oszacowanie własne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, (<https://ptok.pl/>);
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, (<https://pthit.pl/>);
- Belgian Hematology Society, (<https://bhs.be/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- European Society for Clinical Oncology, (<https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network, (<https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines>);
- Lymphoma Canada, (<https://www.lymphoma.ca/>);
- Deutsches Ärzteblatt, (<https://www.aerzteblatt.de/>);
- DHGO Onkopedia leitlinien, (<https://www.onkopedia.com/de>);
- British Society for Haematology (<https://b-s-h.org.uk/>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- baza informacji naukowej Medline via PubMed;

- strony polskich towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością oceniane wskazania.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *follicular lymphoma*. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.01.2024 r. Przedstawiono wyłącznie wytyczne opublikowane po dacie rejestracji produktów Lunsumio.

Odnaleziono dwa dokumenty: NCCN 2023 oraz DHGO 2023 w których przedstawiony został schemat leczenia uwzględniający mosunetuzumab. W wytycznych NCCN mosunetuzumab wymieniony jest jako terapia III linii leczenia chłoniaka grudkowego. Wytyczne DHGO 2023 nie są dostępne w języku angielskim dlatego odstąpiono od ich opisu w niniejszej AWA. W ramach wyszukiwania odnaleziono również aktualizację wytycznych American Journal of Hematology (2023) w której skrótowo przedstawiono wyniki badania dotyczącego mosunetuzumabu, jednak nie zamieszczono informacji odnośnie stosowania tej substancji w wymienionych ścieżkach terapeutycznych.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN 2023	<p>Zalecane schematy leczenia chłoniaka grudkowego:</p> <p><u>I linia leczenia:</u></p> <p>Rekomendowane leczenie (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]; • CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]; • CVP (cyklofosfamid, winkrystyna, prednizon) + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]; • Lenalidomid + rytuksymab [2A]; <p>Możliwe do zastosowania (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid + obinutuzumab [2B] • Rytuksymab (375 mg/m² co tydzień (łącznie 4 dawki)) (rozważyć w przypadku niskiego obciążenia nowotworem) [2A] <p><u>II linia leczenia (dla osób starszych i niepełnosprawnych):</u></p> <p>Rekomendowane leczenie (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab (375 mg/m² co tydzień w 4 dawkach) [2A] <p>Możliwe do zastosowania (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chlorambucyl ± rytuksymab [2A] • Cyklofosfamid ± rytuksymab [2A] <p><u>Leczenie konsolidacyjne I linii lub rozszerzone dawkowanie:</u></p> <p>Rekomendowane leczenie po chemioimmunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab w dawce podtrzymującej 375 mg/m² jednorazowo co 8-12 tygodni przez 2 lata u pacjentów, u których początkowo stwierdzono duże obciążenie nowotworem [1]; • Leczenie podtrzymujące obinutuzumabem (1000 mg co 8 tygodni (łącznie 12 dawek) [2A]; <p>Możliwe do zastosowania (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku początkowej monoterapii rytuksymabem, leczenie konsolidujące rytuksymabem w pojedynczej dawce 375 mg/m² co 8 tygodni (łącznie 4 dawki) [2A]; <p><u>II linia leczenia:</u></p> <p>Rekomendowane leczenie (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • bendamustyna + obinutuzumab lub rytuksymab (nie zaleca się jeśli wcześniej stosowano bendamustynę) [2A]; • CHOP + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]; • CVP + obinutuzumab lub rytuksymab [2A]; • Lenalidomid + rytuksymab [2A]; <p>Możliwe do zastosowania (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid (jeśli nie ma zaleceń do terapii mAb anti-CD20) [2A]; • Lenalidomid i obinutuzumab [2A]; • Obinutuzumab [2A]; • Rytuksymab [2A]; • schematy jak w 2. linii leczenia DLBCL [2A]. <p><u>II linia leczenia dla osób starszych i niepełnosprawnych (jeśli żadna z terapii nie będzie tolerowana w opinii lekarza prowadzącego):</u></p> <p>Rekomendowane leczenie (w kolejności alfabetycznej):</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Rytuksymab (375 mg/m² tygodniowo (łącznie 4 dawki) [2A]; <p>Możliwe do zastosowania (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • -Chlorambucyl + rytuksymab [2A]; • Cyklofosfamid + rytuksymab [2A]; • -Tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji EZH2) [2A]; <p><u>Leczenie konsolidacyjne II linii lub rozszerzone dawkowanie:</u></p> <p>Rekomendowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rytuksymab w dawce podtrzymującej 375 mg/m² co 12 tygodni przez 2 lata [1]; • obinutuzumab podtrzymująco w chorobie odpornej na rytuksymab (1 g co 8 tygodni, łącznie 12 dawek) [2A]. <p>Możliwe do zastosowania (w kolejności alfabetycznej):</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia wysokodawkowa z oszczędzeniem autologicznych komórek macierzystych [2A]; • allogeniczny przeszczep komórek krwiotwórczych w wybranych przypadkach [2A]; <p><u>III i kolejne linie leczenia (kolejne linie leczenia obejmują schematy terapii drugiej linii, które nie były wcześniej stosowane):</u></p> <p>Inhibitory PI3K:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kopanlizyb [2A]; <p>Inhibitory EZH2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tazemetostat (niezależnie od statusu mutacji EZH2) [2A]; <p>Terapia anty CD-19 CAR-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aksykabtagen cyloleucel [2A]; • tisagenlecleucel [2A]; <p>Bispecyficzne przeciwciała monoklonalne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mosunetuzumab-axgb [2A] <p><i>Kategorie dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa; • 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Jan Walewski Konsultant, Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Szybszy proces wdrażania terapii innowacyjnych.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Relatywnie nowa charakterystyka możliwych powikłań leczenia, w szczególności objawy cytokinowe i niekiedy neurotoksyczność. Wymagają one czujności i kompetencji w przeciwdziałaniu ze strony personelu ośrodków realizujących program (podobnie do terapii CAR-T).
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	-

Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Nie.					
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	-					
Technologie opcjonalne	Tabela 10. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowanego eksperta					
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
	bez aktywnego leczenia	0,20	0,20	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	badanie kliniczne	0,30	0,20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
immunochemioterapia (rytuksymab lub obinutuzumab + cytostatyki)	0,30	0,20	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Główna metoda w Polsce ze względu na brak refundacji innych, nie chemioterapeutycznych leków celowanych (np. tazemetostat, CAR-T, przeciwciała bispecyficzne). NCCN v. 1.2024; FOLL-B 4/6	
cytostatyki (CHOP, ICE, bendamustyna, kładrybina, fludarabina i inne)	0,20	0,10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe.	Tabela 11. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe					
	Istotny klinicznie punkt końcowy			Minimalna różnica odczuwalna przez chorego		
	• czas wolny od progresji			• 6 m-cy		
Ekspert	prof. dr hab. n. med. Lidia Gil Konsultant Wojewódzka w dziedzinie hematologii					
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Dostęp do mosunetuzumabu, ale także terapii CART w ośrodkach certyfikowanych. Mosunetuzumab może być stosowany w każdym ośrodku hematologicznym. Poprawa dostępności do badań histopatologicznych jest kluczowa – zwłaszcza czas do uzyskania wyniku					
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	1. Właściwa kwalifikacja chorych 2. Rozpoznanie i leczenie powikłań, zwłaszcza zespołu uwalniania cytokin					
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego	Kwalifikacja pacjentów bez wskazań					

zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?						
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z chorobą oporną/nawrotową na co najmniej 2 linii leczenia, a w szczególności z POD24, czyli nawrotem w ciągu pierwszych 24 miesięcy od zakończenia leczenia pierwszoliniowego</i>					
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Obecnie nie ma danych o skuteczności terapii u chorych we wcześniejszych liniach leczenia i skojarzeniu z innymi lekami – ale trwają badania</i>					
Technologie opcjonalne	Tabela 12. Technologie opcjonalne wskazane przez ankietowaną ekspertkę					
	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
	CHOPR (lub Obi)	30	10	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Standardowe postępowanie w oparciu o badania randomizowane
	BendamustynaObi	30	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Standardowe postępowanie w oparciu o badania randomizowane
	Rytuksymab-lenalidomid	40	10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Standardowe postępowanie w oparciu o badania randomizowane
	Duvelisib	0		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nie refundowana w Polsce
CAR T	0		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Nie refundowana w Polsce	
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe.	Tabela 13. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe					
<i>Istotny klinicznie punkt końcowy</i>			<i>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</i>			
<i>Przeżycie wolne od progresji</i>			<i>Konieczność dalszego leczenia</i>			
<i>Całkowite przeżycie</i>			<i>Zgon</i>			

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11.12.2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrov. poz. 112) obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

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

- w I linii leczenia – obinutuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią (CHOP, CVP lub bendamustyną);
- w II i kolejnych liniach leczenia – obinutuzumabem w skojarzeniu z bendamustyną

W ramach katalogu chemioterapii:

- *siarczan bleomycyny;*
- *karboplatyna;*
- *chlorambucyl;*
- *cisplatyna;*
- *kladrybina;*
- *cyklofosfamid;*
- *cytarabina;*
- *dakarbazyne;*
- *doksorubicyna;*
- *doksorubicyna liposomalna*
- *epirubicyna;*
- *etopozyd;*
- *fludarabina;*
- *gemcytabina;*
- *ifosfamid;*
- *melfalan;*
- *merkaptopuryna;*
- *metotreksat;*
- *oksaliplatyna;*
- *pegaspargaza;*
- *rytuksymab;*
- *tioguanina;*
- *winkrystyna;*
- *bendamustyna;*
- *pleryksafor;*
- *lenalidomid.*

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 14. Komparatory wskazane przez wnioskodawcę

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Chemoimmunoterapia (anty-CD20 + chemioterapia)	<p>„Biorąc pod uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 linii 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); <p>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”</p>	Szczegóły poniżej.
Anty-CD20 w monoterapii		
Chemioterapia		

Zbiorczy komparator względem którego przeprowadzono analizę podstawową obejmował m.in. chemoimmunoterapię (skojarzenie anty-CD20 z chemioterapią), anty-CD20 w monoterapii oraz inhibitory PI3K. Udział poszczególnych schematów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Udział poszczególnych schematów terapeutycznych w komparatorze zbiorczym

Terapia	Kohorta Flatiron Health przed dopasowaniem	Kohorta Flatiron Health po dopasowaniu	Badanie ankietowe wnioskodawcy (średnia ważona)
Anty-CD20 + chemioterapia	37%	43%	46%
Anty-CD20 + lenalidomid	16%	14%	40%
Anty-CD20 (monoterapia)	15%	15%	8%
Inhibitor PI3K	16%	12%	0%
Inne	16%	16%	5%

Ocenę wnioskowanej terapii przeprowadzono w porównaniu do komparatora zbiorczego tj. koszyka terapii stosowanego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, na podstawie danych zgromadzonych w rejestrze Flatiron Health. Komparator zbiorczy zawiera chemoimmunoterapię (z wykorzystaniem anty-CD20), immunoterapię (anty-CD20 w monoterapii), inhibitor PI3k oraz „inne” terapie. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów pozwalających stwierdzić terapeutyczną równorzędność poszczególnych terapii, które uzasadniły by słuszność przyjętego podejścia. Zdaniem Agencji każdą z terapii wchodzących w skład koszyka należy traktować jako odrębną technologię alternatywną.

Dobór technologii alternatywnych wskazanych przez wnioskodawcę w rozdziale 8 Analizy Problemu Decyzyjnego nie jest prawidłowo odzwierciedlony w zawartości koszyka za bazą Flatiron. W koszyku RWD znajdują się Inhibitory PI3K które nie zostały uznane za komparator, ponieważ nie są aktualnie refundowane w RP we wnioskowanym wskazaniu. Ponadto, dokładny skład koszyka nie został przedstawiony przez autorów publikacji. W abstrakcie konferencyjnym McGough 2022 z którego pochodzą wyniki przeprowadzonego porównania przedstawione są wyłącznie grupy terapii oraz ich skojarzenia, a także „inne” terapie (które miały 16% udziału w dopasowanej kohorcie) zdefiniowane jako schemat z co najmniej jedną substancją rekomendowaną przez NCCN w leczeniu FL. Zgodnie z dodatkowymi informacjami od wnioskodawcy (rozd. 2.4 Analizy Ekonomicznej) schematami reprezentatywnymi dla poszczególnych grup były odpowiednio: rytuksymab + bendamustyna, R-CHOP, rytuksymab + lenalidomid, rytuksymab w monoterapii oraz idelalisib w monoterapii;

na inne składały się zaś: tazemetostat (2%) oraz bendamustyna (16%). Tazemetostat nie jest aktualnie refundowany w RP we wnioskodawnym wskazaniu. Bendamustyna w monoterapii nie została uznana za wnioskodawcę przez komparator (co zostało wskazane przez Analityków w wezwaniu do uzupełnienia wymagań minimalnych) co wskazuje na niespójność podejścia wnioskodawcy.

Tabela 16. Udział poszczególnych schematów terapeutycznych w komparatorze zbiorczym

Schemat referencyjny		Flatiron Health (dane przekazane przez wnioskodawcę)
rytuksymab + bendamustyna		26%
R-CHOP		17%
rytuksymab + lenalidomid		14%
rytuksymab		15%
idelalisib		12%
tazemetostat		2%
bendamustyna		14%

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem AKL wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzona histologicznie diagnoza chłoniaka grudkowego; wiek 18 lat i powyżej; stan sprawności według ECOG 0-1; zastosowanie uprzednio co najmniej 2 linii leczenia chłoniaka grudkowego; zastosowanie uprzednio przeciwciała anti-CD20 i leku alkilującego; 	<ul style="list-style-type: none"> dzieci i młodzież; niezgodne z założeniami 	Brak uwag.
Interwencja	Mosunetuzumab w monoterapii, schemat dawkowania zgodny z ChPL	Niezgodne z założeniami.	Brak uwag.
Komparatory	Leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej RWD, (ang. real world data), obejmujące leczenie anti-CD20 w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii oraz chemioterapię.	Nie definiowano.	Szczegóły w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Punkty końcowe	1. Skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS); przeżycie wolne od progresji (PFS); czas trwania odpowiedzi (DOR); czas do kolejnej linii leczenia przeciwchłoniakowego (TTNT); odpowiedź na leczenie; jakość życia 2. Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki; badania eksperymentalne wczesnych faz I/II; parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa) 	Brak uwag.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej; badania pragmatyczne, postmarketingowe lub rejestry chorych w formie pełnotekstowej; doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań pełnotekstowych 	<ul style="list-style-type: none"> badania bez grupy kontrolnej, badania na zwierzętach, badania in vitro, serie przypadków, analizy ekonomiczne; badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej 	Brak uwag.
Inne kryteria	Brak	-	-

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Autorzy przeglądu systematycznego wnioskodawcy w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych przeszukali następujące bazy informacji medycznych: Medline, Embase oraz Cochrane Library.

W ramach oceny bezpieczeństwa wnioskodawca wykonał również wyszukiwanie na stronach internetowych takich jak: EMA, FDA, URPLWMiPB.

Jako datę ostatniego wyszukiwania wskazano 7 września 2023 r. W opinii analityków Agencji przegląd był aktualny. Zdaniem Analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy pod względem doboru haseł, wykorzystanych baz oraz czułości wyszukiwania.

Selekcji badań na wszystkich etapach dokonywało dwóch niezależnie pracujących analityków. W przypadku niezgodności decyzje były podejmowane w drodze konsensusu z udziałem trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne i aktualizujące (data wyszukiwania: 18.12.2023 r.) w bazach Medline (Pubmed), Embase (Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji oraz przedmiotowej jednostki chorobowej. W wyniku wyszukiwań własnych Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono

- badanie jednoramienne bez randomizacji: GO29781 w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo mosunetuzumabu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem grudkowym;
- doniesienie konferencyjne McGough w którym przedstawiono wyniki porównania mosunetuzumabu w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. W publikacji dopasowano kohortę otrzymującą leczenie w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej z kohortą otrzymującą MOS w badaniu GO29781 z wykorzystaniem metody propensity score matching.

Ponadto Wnioskodawca uwzględnił również doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki badania GO29781: Matasar 2022 (wyniki w podgrupach wiekowych), Bartlett 2022 (mediana obserwacji 26,7 miesiąca z odcięciem danych 20 maja 2022 r.) oraz Sehn 2023 (mediana obserwacji 28,6 miesiąca z odcięciem danych 8 lipca 2022 r.) oraz dokument GBA 2022 w którym dodatkowo przedstawiono wyniki oceny jakości życia.

Wnioskodawca w ramach wyszukiwania nie odnalazł przeglądów systematycznych spełniających przyjęte kryteria włączenia.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane technologie	Punkty końcowe
<p>GO29781 NCT02500407 Budde 2022, (Bartlett 2022, Matasar 2022, Sehn 2023)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Roche/Genentech</p>	<p>Wieloośrodkowe (49 ośrodków), międzynarodowe (7 krajów), badanie jednoramienne, II fazy bez randomizacji, bez zaślepienia.</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipoteza: <i>nie wskazano</i> • okres obserwacji: mediana 18,3 miesiąca (IQR: 13,8–23,3) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat; • stan sprawności ECOG 0-1; • hematologiczny nowotwór złośliwy komórek B, z oczekiwaną ekspresją genu CD20, u których wystąpił nawrót choroby lub u których nie wystąpiła odpowiedź na co najmniej jeden wcześniejszy schemat leczenia i dla których nie ma dostępnej terapii, która mogłaby poprawić przeżycie; • odpowiednia czynność wątroby, 	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MOS i.v. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita CR (ang. complete response) – na podstawie oceny ICR <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź całkowita CR (ang. complete response) – na podstawie oceny badacza; • odpowiedź obiektywna (ang. objective response, OR); • czas trwania całkowitej odpowiedzi DOCR; • czas trwania odpowiedzi DOR; • przeżycie wolne od progresji choroby PFS;

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane technologie	Punkty końcowe
		<p>układu krwiotwórczego i nerek</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsze stosowanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego, radioimmunokoniugatu lub koniugatu przeciwciała z lekiem w ciągu 4 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu; • wcześniejsze leczenie układowymi środkami immunoterapeutycznymi, których mechanizm działania obejmuje komórki T, w tym między innymi terapię cytokinami oraz przeciwciała terapeutyczne anty CTLA-4 (ang. cytotoxic T cell antigen 4), anty-PD-1 (ang. programmed death receptor 1) i anty-PD-L1 (ang. programmed cell death ligand 1), w ciągu 12 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, • leczenie jakimkolwiek środkiem chemioterapeutycznym lub leczenie jakimkolwiek innym środkiem przeciwnowotworowym (badanym lub innym) w ciągu 4 tygodni lub pięciu okresów półtrwania leku, • leczenie radioterapią w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu; • wcześniejsze leczenie terapią CAR-T w ciągu 30 dni przed pierwszym podaniem mosunetuzumabu; • aktualna kwalifikacja do autologicznego przeszczepu szpiku kostnego u pacjentów z R/R DLBCL lub R/R transformowanym FL. 		<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite OR (ang. overall survival); • jakość życia; • bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Populacja	Porównywane technologie	Punkty końcowe
		Liczba pacjentów: 218 (w tym 90 z FL)		
McGough 2022 <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji*	Zewnętrzna kontrola dla Mosunetuzumabu z wykorzystaniem danych z rzeczywistej praktyki klinicznej. <u>Źródła danych:</u> <ul style="list-style-type: none"> MOS: GO29781, RWD: rejestr Flatiron Health, USA 	<u>Kryteria włączenia:</u> Zgodne z kluczowymi kryteriami włączenia badania <u>Liczba pacjentów:</u> <ul style="list-style-type: none"> MOS: 90 RWD: <ul style="list-style-type: none"> Przed dopasowaniem: 158 Po dopasowaniu: <ul style="list-style-type: none"> ORR/CR: 87 PFS/OS/TT NT: 88 	Interwencja: <ul style="list-style-type: none"> MOS Komparator – RWD: <ul style="list-style-type: none"> Anty-CD20 + chemioterapia Anty-CD20 + lenalodomid Anty-CD20 w monoterapii Inhibitory PI3K Inne[^] 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ocena ogólnej odpowiedzi na leczenie (ORR). <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR); przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); przeżycie całkowite (OS); czas do następnej linii leczenia (TTNT)
* - każdy z autorów publikacji był pracownikiem albo/i udziałowcem Genentech, Inc. lub . Hoffmann La Roche, Ltd.; ^ - zdefiniowane jako schemat z co najmniej jedną terapią rekomendowaną przez NCCN w leczeniu FL;				

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 13.7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W analizie klinicznej Wnioskodawcy badanie jednoramienne GO29781 oceniono za pomocą skali NICE z wartością 7/8 punktów. Punkt został odjęty w ramach oceny czy rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny.

Zdaniem Analityków Agencji ocena badania została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „Odnalezione i opisane badanie GO29781 było próbą kliniczną bez randomizacji i grupy kontrolnej oraz bez zaślepienia, co ograniczało możliwość porównawczego wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa mosunetuzumabu w monoterapii; autorzy przeprowadzili jednak dodatkowe porównania:
 - w zakresie głównego punktu końcowego (odsetek całkowitej odpowiedzi na leczenie w ocenie niezależnej komisji) względem historycznej grupy kontrolnej (analizę tą zaplanowano w protokole, testowano hipotezę superiority i zapewniono odpowiednią moc statystyczną do wykazania takiego efektu); porównanie miało ograniczony zakres (jedynie z lekiem kopanlisyb) i ograniczoną wiarygodność wnioskowania (historyczna grupa kontrolna nie zapewnia takiej kontroli dodatkowych czynników wpływających na oceniany efekt, jak jednoczesna grupa kontrolna);
 - z wynikami ostatniej poprzedzającej linii leczenia przed mosunetuzumabem, którą u większości (63%) stanowiła chemioimmunoterapia, natomiast u pozostałych przypadkach inhibitory PI3K (8%), anty-CD20 z lenalidomidem (2%), leczenie CAR-T (2%) lub inne. Wykazano poprawę przy zastosowaniu mosunetuzumabu w porównaniu do wyników poprzedzającego leczenia w zakresie odpowiedzi na leczenie, PFS, czasu trwania odpowiedzi i odpowiedzi całkowitej oraz czasu do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego, niemniej autorzy nie przeprowadzili oceny statystycznej różnic;
 - z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej („koszyk” różnych terapii) w doniesieniu konferencyjnym McGough 2022, analizę wykonano po dopasowaniu kohorty otrzymującej leczenie w ramach rzeczywistej praktyki do kohorty ocenianej w badaniu GO29781 przy wykorzystaniu metody propensity score matching. Wyniki były spójne w przeprowadzonych analizach wrażliwości, ale należy je interpretować z ostrożnością, ze względu na stosunkowo małą efektywną wielkość grup.
- W badaniu GO29781 nie zastosowano zaślepienia, ale ocenę odpowiedzi na leczenie, czasu trwania odpowiedzi i PFS przeprowadzono także przez niezależną komisję celem obiektywizacji wyników, natomiast przeżycie całkowite oraz czas do kolejnej linii leczenia przeciwnowotworowego należy uznać za obiektywne punkty końcowe.

- Porównanie z zewnętrzną grupą kontrolną obejmowało zbiór różnych terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia, należy jednak pamiętać, że 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, zatem takie porównanie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej, poza tym jest duża zgodność terapii składających się na zewnętrzną grupę kontrolną z leczeniem stosowanych w polskich warunkach (najczęściej leczenie anty-CD20 z chemioterapią), ponadto przeprowadzona przez autorów analiza wrażliwości, gdzie uwzględniono tylko schemat z zastosowaniem anty-CD20 z chemioterapią dała spójne wyniki.
- W badaniu GO29781 przeżycie całkowite nie było głównym efektem ocenianym w badaniu – głównym punktem końcowym była ocena całkowitej odpowiedzi na leczenie; fakt ten może stanowić pewne ograniczenie badania, niemniej jednak przeżycie całkowite było oceniane jako dodatkowy punkt końcowy, jednak z uwagi na niską śmiertelność mediana OS nie zostały osiągnięte, a odsetek chorych pozostających przy życiu był znaczny, co uzasadnia wybór oceny całkowitej odpowiedzi na leczenie jako głównej, bardziej wiarygodnej w takich warunkach miary efektywności leczenia. Całkowita odpowiedź na leczenie jest odpowiednim głównym punktem końcowym w badaniach prowadzonych w populacji chorych z chłoniakiem grudkowym – w dwóch dużych metaanalizach, obejmujących 73 badania (Mangal 2018) oraz 108 badań (Zhu 2017), odnotowano korelację pomiędzy całkowitą odpowiedzią na leczenie a medianą PFS; dodatkowo całkowita odpowiedź jako główny punkt końcowy badań nad chłoniakiem została zarekomendowana przez zespół amerykańskiego Narodowego Instytutu Raka do badań klinicznych (NCI Lymphoma Clinical Trials Planning Meeting Follicular Subcommittee [Maddocks 2017]).
- Mediana okresu obserwacji raportowanego w głównej odnalezionej publikacji (18,3 miesiąca) była stosunkowo krótka jak dla badania nad chłoniakiem grudkowym (Budde 2022), niemniej jednak badanie wciąż jest prowadzone (badanie w toku), a opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych dane z dłuższego okresu obserwacji potwierdzają obserwacje poczynione już w początkowym okresie obserwacji raportowanym w głównej publikacji. Należy również zwrócić uwagę, że w badaniach prowadzonych dla innych leków stosowanych w 3 linii leczenia chłoniaka grudkowego okresy obserwacji były podobne, np. mediana 17,5 (IQR: 14,1; 22,6) miesięcy w badaniu ZUMA-5 (ocena technologii CAR-T, produkt Yescarta, 84% populacji z chłoniakiem grudkowym, Jacobson 2022) oraz 16,59 (IQR: 13,8; 20,21) miesięcy w analizie podstawowej i 28,9 miesięcy w najbardziej aktualnej analizie uaktualnionej w badaniu ELARA (CAR-T, produkt Kymriah, chłoniak grudkowy, Fowler 2022 oraz doniesienie Dreylin.”

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

W związku z wykorzystaniem jednoramiennego badania GO29781 jako źródła danych dot. skuteczności wnioskowanej w interwencji, porównanie z komparatorami przedstawiono w oparciu o dopasowanie populacji z danymi z rzeczywistej praktyki pochodzącymi z amerykańskiego rejestru Flatiron Health.

Informacje dotyczące przeprowadzonego porównania pochodzą z abstraktu konferencyjnego McCough 2022.

Do porównania wykorzystano pełną populację badania GO29781 (n=90) oraz 158 spełniających kryteria włączenia do GO29781 z rejestru Flatiron Health (zdiagnozowanych po 2011-01). Ważenie populacji przeprowadzono z wykorzystaniem metody odwróconego prawdopodobieństwa. Charakterystykę populacji przed i po dopasowaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka populacji wykorzystanych w porównaniu mosunetuzumabu z rzeczywistą praktyką wraz z oceną dopasowania (McCough 2022)

Charakterystyka populacji	Mosunetuzumab	RWD przed dopasowaniem	RWD po dopasowaniu	SMD	
	N = 90	N = 158*	N = 88^	Przed	Po
	Mediana (IQR) lub n (%)				
Czynniki prognostyczne wykorzystane w PSM					
Wiek	60 (53, 66)	68 (57, 75)	59 (53, 69)	0,44	0,01
POD24	47 (52%)	74 (47%)	42 (48%)	0,11	0,08

Oporność na ostatnią wcześniejszą linię	62 (69%)	102 (65%)	59 (67%)	0,09	0,04
Podwójna oporność	48 (53%)	121 (77%)	48 (55%)	0,50	0,03
Liczba poprzednich linii leczenia					
2	34 (38%)	111 (70%)	33 (37%)	0,75	0,07
3	28 (31%)	34 (22%)	30 (34%)		
4+	28 (31%)	13 (8,2%)	25 (29%)		
Czynniki nie wykorzystane w PSM					
Czas od pierwotnej diagnozy do rozpoczęcia badania	81 (51, 129)	44 (22, 64)	40 (19, 76)	-	-
* - 125 z 158 pacjentów wykorzystano do oceny odpowiedzi; ^ - do oceny odpowiedzi dopasowano 87 pacjentów zaś do oceny czasu do zdarzenia 88;					

RWD – rzeczywista praktyka kliniczna; SMD – standaryzowana średnia różnica (ang. standardized mean difference); PSM - propensity score matching); IQR- odstęp międzykwartylowany (ang. interquartile range)

Do oszacowania całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) oraz odsetka całkowitej odpowiedzi (CR) wykorzystano model regresji logistycznej. Do oszacowania przeżycia wolnego od progresji (PFS), przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu do kolejnej linii leczenia (TTNT) wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Cox. Analitycy Agencji mieli dostęp wyłącznie do wyników końcowych przeprowadzonych porównań, w związku z czym nie była możliwa ocena poprawności ich przeprowadzenia.

Należy zwrócić uwagę, iż porównanie opiera się na danych obserwacyjnych, retrospektywnych, pochodzących z rejestru w ramach których gromadzone są rzeczywiste dane kliniczne pacjentów ze Stanów Zjednoczonych. Taka metodyka stanowi ograniczenie analizy, gdyż w praktyce klinicznej istnieje wiele czynników zakłócających, które mogą wpływać na wyniki uzyskiwane przez pacjentów. Zatem porównanie ściśle monitorowanego, przeprowadzonego w określonych warunkach badania klinicznego z danymi pochodzącymi z rejestrów rzeczywistej praktyki klinicznej, budzi zastrzeżenia i ogranicza wiarygodność przedstawionej analizy. Należy mieć na uwadze powyższe ograniczenie podczas interpretacji wyników.

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „W ramach wyszukiwania odnaleziono tylko jedno opublikowane badanie kliniczne GO29781, oceniające mosunetuzumab w monoterapii w docelowej populacji chorych – badanie to było jednoramienną próbą kliniczną prowadzoną bez zaślepienia, o stosunkowo dobrej jakości, niemniej obecność tylko 1 badania bez randomizacji ogranicza możliwość wnioskowania; należy jednak pamiętać, że Lunsumio ma status leku sierocego, stosowanego w leczeniu choroby rzadkiej (EMA 2021), a ocena dotyczy jego zastosowania w dalszych liniach leczenia, gdzie są ograniczone opcje terapeutyczne i silne niezaspokojone potrzeby medyczne. Autorzy przeprowadzili także liczne dodatkowe porównania – względem historycznej grupy kontrolnej leczonej kopanlisybem (analiza zaplanowana w protokole); względem wyników ostatniej poprzedzającej linii leczenia przeciwchłoniakowego oraz względem zewnętrznej grupy kontrolnej na podstawie rzeczywistej praktyki klinicznej dopasowanej przy wykorzystaniu metody propensity score matching.
- W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia, co ogranicza możliwość weryfikacji wyników prowadzonego przeglądu – niemniej jednak, dostępne źródła (ChPL Lunsumio 2023, EPAR 2022) wskazują na obecność tylko jednego opublikowanego badania w rozpatrywanym wskazaniu.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki porównania mosunetuzumabu z rzeczywistą praktyką na podstawie GO29781 oraz Flatiron Health. Wyniki z badania GO29781 nie wykorzystane w porównaniu z rzeczywistą praktyką przedstawiono w rozdziale 5.4. Analizy Klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 20. Wyniki skuteczności dla porównania mosunetuzumabu z rzeczywistą praktyką (McCough 2022)

Punkt końcowy	Ramie		Mosunetuzumab vs. RWD
	Mosunetuzumab	RWD	
Wskaźnik odpowiedzi	N = 90	N = 87	OR (95% CI)
	Odsetek odpowiedzi (95% CI)		
ORR	80% (72% do 88%)	75% (63% do 86%)	1,23 (0,52 do 2,93)
CR	60% (50% do 70%)	33% (19% do 47%)	3,18 (1,41 do 7,17)
Czas do zdarzenia	N = 90	N = 88	HR (95% CI)
	Mediana (95% CI)		
PFS	17,9 (10,1 do n/o)	10,1 (6,54 do 22,8)	0,82 (0,53 do 1,27)
OS	n/o	n/o	0,43 (0,19 do 0,94)
TTNT	n/o (16,2 do n/o)	19,4 (8,98 do 22,6)	0,77 (0,47 do 1,26)

RWD – rzeczywista praktyka kliniczna; ORR – ogólna odpowiedź na leczenie; CR – całkowita odpowiedź na leczenie; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; OS – przeżycie całkowite; TTNT – czas do następnej linii leczenia

W pierwszorzędownym punkcie końcowym – ogólnym wskaźniku odpowiedzi – nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami mosunetuzumabu oraz rzeczywistej praktyki (OR: 1,23; 95%CI:0,52 do 2,93). Odpowiedź zaobserwowano u 80% (95%CI: 72% do 88%) pacjentów w grupie mosunetuzumabu oraz 75% (95%CI: 63% do 85%) pacjentów z kohorty rzeczywistej praktyki.

W porównaniu mosunetuzumabu z rzeczywistą praktyką kliniczną stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie całkowitej odpowiedzi na korzyść mosunetuzumabu (OR: 3,18; 95% CI: 1,41 do 7,17). Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 60% (95%CI: 50% do 70%) pacjentów leczonych mosunetuzumabem oraz 33% (95% CI: 19% do 47%) pacjentów z grupy rzeczywistej praktyki.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 17,9 miesiąca (95% CI: 10,1 do n/o) w grupie mosunetuzumabu oraz 10,1 (95%CI: 6,54 do 22,8) w kohorcie rzeczywistej praktyki. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami (HR: 0,82; 95%CI: 0,53 do 1,27).

Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) w żadnej z grup. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między grupami (HR: 0,43; 95%CI: 0,19 do 0,94).

Nie osiągnięto mediany czasu do kolejnej linii leczenia w grupie mosunetuzumabu (95%CI: 16,2 do n/o) zaś w kohorcie RWD wyniosła 19,4 miesiąca (95%CI: 8,98 do 22,6). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami (HR: 0,77; 95%CI: 0,47 do 1,26).

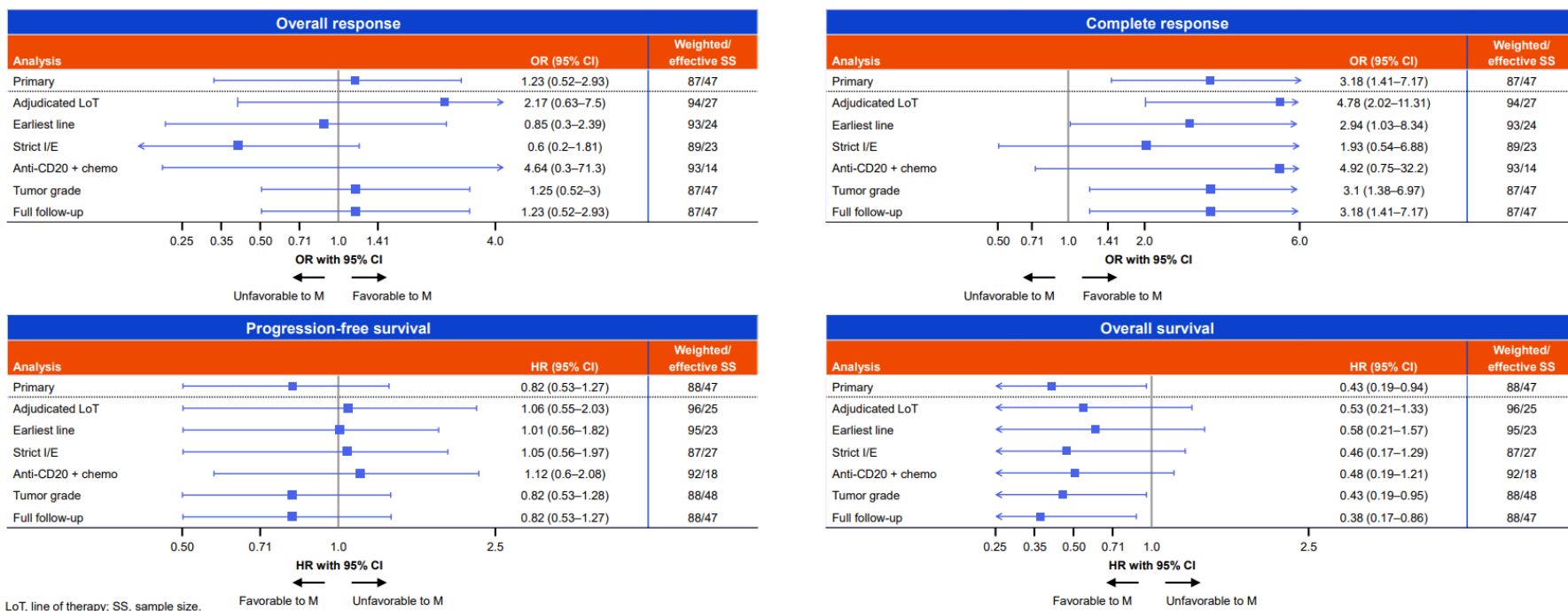
4.2.1.2. Analiza wrażliwości

Autorzy McGough 2022 przeprowadzili analizy wrażliwości w celu oceny stabilności wyników. Testowano następujące warianty:

- 1) Przyznana linia terapii: wykorzystanie wyodrębnionych danych potwierdzających aktualizację domyślnej linii danych terapii FH;
- 2) Ostatnia dostępna linia: wybór ostatniej dostępnej kwalifikującej się linii indeksowej każdego pacjenta;
- 3) Ścisłe włączenie / wykluczenie (I / E): zastosowanie zestawu bardziej rygorystycznych kryteriów kwalifikacji do badania;
- 4) Anti-CD20 + chemioterapia (anty-CD20 + chemioterapia): podzbiór do kohorty pacjentów leczonych wyłącznie anty-CD20 + chemioterapią;
- 5) Stopień zaawansowania nowotworu: wykorzystanie wyabstrahowanych informacji o stopniu zaawansowania nowotworu;
- 6) Pełna obserwacja: modelowanie pełnego dostępnego czasu obserwacji w kohorcie RWD.

Oszacowania CR i OS były zgodne z tymi z analizy pierwotnej pod względem kierunku oraz wielkości efektu.

Oszacowania dla ORR i PFS wahały się – dla części wariantów zmienił się kierunek wnioskowania.



Rysunek 1. Analiza wrażliwości dla analizy klinicznej. Źródło: McGough 2022

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki raportowane w badaniu GO29781 dotyczące subpopulacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem MOS wystąpiły u 83 (92,2%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia dotyczyły 63 pacjentów (70%), z kolei zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem MOS występowały u 46 pacjentów (51,5%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 42 (46,7%) pacjentów, z czego związek SAEs z leczeniem MOS stwierdzono u 30 (33,3%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły u 4 (4,4%) pacjentów, z czego u 2 (2,2%) pacjentów uznano je jako związane z leczeniem MOS.

Zgon w wyniku AEs odnotowano u 2 (2,2%) pacjentów, z czego żaden nie został powiązany z zastosowanym leczeniem MOS.

Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa ogółem: MOS; mediana okresu obserwacji: 18,3 mies. [GO29781 (Budde 2022)]

Punkt końcowy	MOS (N=90), n(%)
AE's ogółem	90 (100)
AEs związane z leczeniem MOS	83 (92,2)
AE's st. 3 -4	63 (70)
AEs 3-4 stopnia związane z leczeniem mosunetuzumabem	46 (51,1)
SAEs	42 (46,7)
SAEs związane z leczeniem mosunetuzumabem	30 (33,3)
Zgony w wyniku AEs	2 (2,2)
Zgony w wyniku AEs związane z leczeniem mosunetuzumabem	0 (0)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia	4 (4,4)
AEs prowadzące do zakończenia leczenia związane z leczeniem mosunetuzumabem	2 (2,2)
AEs prowadzące do modyfikacji dawki	5 (5,6)
AEs prowadzące do prowadzące do modyfikacji dawki związane z leczeniem mosunetuzumabem	5 (5,6)

W dłuższym okresie obserwacji (mediana 26,7 miesiąca) raportowanym w doniesieniu konferencyjnym Barlett 2022 nie stwierdzono nowych przypadków zdarzeń zespołu uwalniania cytokin, zgonów, ciężkich AEs oraz zdarzeń w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, nie obserwowano również przejawów przewlekłej toksyczności stosowanego leczenia. Częstość zdarzeń prowadzących do zakończenia leczenia odnotowano u 4,4% pacjentów i nie obserwowano przypadków zgonu uznanych za związane z leczeniem. Zespół uwalniania cytokin wystąpił u 44,4% chorych, w większości przypadków ograniczony był do 1 cyklu leczenia (84,5% zdarzeń) i większość tych zdarzeń (97,2%) miała nasilenie 1/2 stopnia. Wszystkie zdarzenia wystąpienia zespołu uwalniania cytokin uległy poprawie.

Szczegóły dotyczące bezpieczeństwa stosowania MOS w tym podział na grupy wiekowe pacjentów (doniesienie konferencyjne Matasar 2022) zostały opisane w rozdziale 5.6 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mosunetuzumabu we wnioskowanym wskazaniu.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy wskazano, iż przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Lunsumio na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency, EMA), amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) oraz w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków: EudraVigilance i VigiAccess.

Analitycy Agencji 22.01.2024 r. przeprowadzili weryfikująco-aktualizujące wyszukiwanie na stronach URPLW MiPB, EMA i FDA. Nie odnaleziono nowych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania MOS.

Profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Lunsumio (ostatnia aktualizacja: 09.11.2023 r.):

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Lunsumio, do bardzo często występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) występujących po leczeniu MOS należą:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia (również stopnia 3-4), trombocytopenia, niedokrwistość,
- zaburzenia układu immunologicznego: zespół uwalniania cytokin,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipofosfatemia (również stopnia 3-4), hipokaliemia, hipomagnezemia,
- zaburzenia układu nerwowego: ból głowy,
- zaburzenia żołądka i jelit: biegunka,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka, świąd, suchość skóry,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka, dreszcze,
- badania diagnostyczne: zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej.

4.3. Komentarz Agencji

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa MOS wykorzystał badanie jednoramienne GO29781 oraz abstrakt konferencyjny McGough w którym przedstawiono wyniki porównania MOS vs RWD w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Oceniane punkty końcowe stanowiły ORR, CR, PFS, OS oraz TTNT. W porównaniu MOS vs RWD stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie całkowitej odpowiedzi na korzyść mosunetuzumabu (OR: 3,18; 95% CI: 1,41 do 7,17 oraz w punkcie końcowym dotyczącym OS (HR: 0,43; 95%CI: 0,19 do 0,94). Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) w żadnej z grup.

Główne ograniczenie analizy stanowił fakt, iż porównanie opiera się na danych obserwacyjnych, retrospektywnych, pochodzących z rejestru w ramach których gromadzone są rzeczywiste dane kliniczne pacjentów ze Stanów Zjednoczonych.

W ramach wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych, które spełniłyby przyjęte kryteria włączenia, co ogranicza możliwość weryfikacji wyników prowadzonego przeglądu.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy było oszacowanie efektywności kosztowej stosowania mosunetuzumabu w trzeciej i dalszych liniach leczenia pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Technologie opcjonalne

Przeprowadzono porównanie z komparatorem zbiorczym opartym o rzeczywistą praktykę.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA).

Horyzont czasowy

Zastosowano horyzont 25-letni.

Perspektywa

Płatnika publicznego.

Struktura modelu

Agencji dostarczono model globalny przystosowany do warunków polskich przez Aestimo s.c.

Model skonstruowano metodą podzielonego przeżycia / pola pod krzywą (Partitioned Survival/Area Under the Curve Model). Model wykonano w arkuszu kalkulacyjnym Excel (Microsoft).

W modelu przewidziano trzy stany zdrowia:

- Stan wolny od progresji
- Stan po progresji
- Zgon

Pacjenci rozpoczynają w stanie przed progresją. Stan po progresji uwzględnia pacjentów u których nastąpiła progresja choroby lub doszło do nawrotu. Stan zgon jest stanem końcowym modelu.

Przyjęto cykl o długości 1 tygodnia. Zastosowano korektę połowy cyklu

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo MOS ustalono na podstawie wyników badania jednoramiennego GO29781 uwzględnionego w AKL wnioskodawcy, wykorzystując wyniki dla OS, PFS, TToT oraz zdarzeń niepożądanych. Dane dla RWD oceniono na podstawie danych z bazy Flatiron Health wykorzystanych w publikacji McGough 2022.

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

Przeżycie całkowite (OS)

W wariancie podstawowym analizy dla MOS przeżycie całkowite oszacowano za pomocą modelu parametrycznego (przyjęto rozkład Weibulla dla zmiennej opisującej), z kolei krzywą dla RWD oszacowano na podstawie krzywej dla MOS z zastosowaniem hazardu względnego vs. RWD (HR = 0,43; 95% CI: 0,19 do 0,94).

W analizie wrażliwości testowano wariant wykorzystujący indywidualne modele parametryczne (przyjęto wykładniczy rozkład zmiennej opisującej) dopasowane do danych dla MOS i RWD.

Ponadto w modelu do prognozowania przeżycia całkowitego wykorzystano tablice trwania życia (GUS 2023 – dane dotyczą 2022 roku) w celu wyznaczenia prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej. Dzięki temu w żadnym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu nie będzie niższe niż umieralność ogólna dla danego wieku i struktury płci zgodnej z populacją docelową.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W wariancie podstawowym analizy przeżycie wolne od progresji choroby oszacowano za pomocą modelu parametrycznego (przyjęto rozkład Weibulla dla zmiennej opisującej), natomiast krzywa dla RWD została oszacowana na podstawie krzywej dla MOS z zastosowaniem hazardu względnego (HR = 0,82; 95% CI: 0,53 do 1,27).

W analizie wrażliwości dla PFS również wykorzystano model parametryczny z rozkładem Weibulla zmiennej opisującej dla krzywej RWD. Dla ramienia MOS testowano model parametryczny log-normalny.

Zdarzenia niepożądane

W ramionach MOS i RWD uwzględniono te same zdarzenia niepożądane i częstość ich występowania. Szczegóły przedstawiono w tab. 15 rozdz. 5.4 AE Wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy uwzględniono koszty:

- porównywanych interwencji;
- podania leków;
- diagnostyki i monitorowania leczenia;
- leczenia zdarzeń niepożądanych;
- monitorowania choroby po progresji;
- opieki terminalnej nad pacjentem.

Koszty interwencji

Koszty jednostkowe MOS zostały przedstawione w tab. 5 w rozdz. 3.1.2.1. niniejszej AWA.

Koszt mosunetuzumabu przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją. Koszt jednostkowy rytuksymabu, bendamustyny i doksorubicyny przyjęto jako średnią wartość rozliczenia substancji czynnej w okresie styczeń-październik 2023 r. (DGL 29/12/2023). Koszt jednostkowy cyklofosfamidu, winkrystyny i prednizonu zaczerpnięto z Obwieszczenia MZ 11/12/2023. Natomiast koszt Koszt jednostkowy lenalidomidu przyjęto jako średnią z dwóch przetargów od listopada 2023 do grudnia 2023 (<https://platformazakupowa.pl/>). Dawkowanie mosunetuzumabu przyjęto za publikacją Budde 2022, stanowiącą badanie rejestracyjne dla ocenianego produktu leczniczego. Z kolei dawkowanie technologii alternatywnych było tożsame z modelem ekonomicznym i polską praktyką kliniczną.

Tabela 22. Koszt jednostkowy interwencji

Substancja czynna	Wartość/założenie (zł)	Źródło
rytuksymab	3,6559 (3,5441; 3,7904)	DGL 29/12/2023
	4,1475 (3,4168; 4,8526)	
bendamustyna	1,3387 (1,3093; 1,3673)	
doksorubicyna	0,6074 (0,6050; 0,6147)	
lenalidomid	0,2374 (0,2155; 0,2594)	www.platformazakupowa.pl

Tabela 23. Koszt jednostkowy interwencji włączanych do schematów R-CHOP, R-CVP

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

W celu obliczenia cyklicznego kosztu porównywanych interwencji wykorzystano koszty jednostkowe interwencji wymienione w tabelach powyżej.

Tabela 24. Podsumowanie kosztów stosowania interwencji (na cykl)

Substancja czynna	Wartość/założenie (zł)
mosunetuzumab (bez RSS)	[redacted]
mosunetuzumab (z RSS)	[redacted]
rytuksymab	3 290,35
bendamustyna	502,01
doksorubicyna	33,24
lenalidomid	87,38
cyklofosfamid	60,74
wikrystyna	91,79
prednizolon	35,78

Koszty podania leków

W AE wnioskodawcy uwzględniono sposoby rozliczania wizyt związanych z w zależności od drogi podania leku oraz sposobu jego refundacji.

„Świadczenia podania substancji czynnych w programach lekowych lub chemioterapii mogą być realizowane w trybie ambulatoryjnym, jednodniowym lub hospitalizacji, a o wyborze trybu podania leku decyduje lekarz na podstawie drogi podania leku, czasu podania oraz ewentualnej konieczności obserwacji pacjenta po podaniu leku pod kątem ewentualnych objawów ubocznych.”

Rozliczenie kosztu podania leków uwzględnionych w analizie oceniono na podstawie informacji zawartych w „Katalogu świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy lekowe” (NFZ 175/2023/DGL) oraz „Katalogu świadczeń podstawowych - CTH” (NFZ 62/2023/DGL).

Tabela 25. Podsumowanie kosztów świadczeń związanych z podaniem leków w ramach leczenia chłoniaka grudkowego (NFZ 175/2023/DGL, NFZ 62/2023/DGL)

Kod świadczenia	Świadczenie	Koszt świadczenia (zł)
5.08.07.0000001	hospitalizacja związana z wykonaniem programu	798,22
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	177,38
5.08.05.0000175	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z części A katalogu leków	639,60
5.08.05.0000008	okresowa ocena skuteczności chemioterapii	443,46

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia oszacowano dla uwzględnionych w AE Wnioskodawcy użyteczności dla stanów zdrowia:

- w stanie wolnym od progresji (leczenie w ramach PL);
- w stanie wolnym od progresji (chemioterapia);
- po progresji choroby.

Przed progresją choroby

Założono, że koszty związane z diagnostyką oraz monitorowaniem będą zawarte w ryczałcie diagnostycznym zawartym w dokumencie NFZ175/2023/DGL: „Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaka B-komórkowego (obinutuzumab) – 1 rok terapii” oraz „Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaka B-komórkowego (obinutuzumab) – 2 i kolejny rok terapii”.

Dla pacjentów otrzymujących chemioterapię raz w miesiącu naliczono świadczenie 5.08.05.0000008 „okresowa ocena skuteczności chemioterapii” z Katalogu świadczeń wspomagających (NFZ 17/2022/DGL).

Tabela 26. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania zawartych w ramach ryczałtu diagnostycznego (NFZ175/2023/DGL, NFZ 17/2022/DGL)

Kod świadczenia	Wycena świadczenia (zł)	Koszt świadczenia w przeliczeniu na 1 miesiąc (zł)
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaka B-komórkowego (obinutuzumab) – 1 rok terapii	4 916,11	409,68
Diagnostyka w programie leczenia chorych na chłoniaka B-komórkowego (obinutuzumab) – 2 i kolejny rok terapii	1 824,73	152,06
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	443,46	443,46

Po progresji choroby

W analizie ekonomicznej Wnioskodawcy stan pacjentów po progresji wyceniono na podstawie świadczenia „W01 Świadczenie pohospitalizacyjne” lub „W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ103/2023/DSOZ).

Tabela 27. Podsumowanie kosztów diagnostyki i monitorowania po progresji choroby (NFZ103/2023/DSOZ)

Świadczenie	Koszt świadczenia (zł)
W01 Świadczenie pohospitalizacyjne	80,16
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	125,25

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W ramach oszacowania kosztów zdarzeń niepożądanych przyjęto, że każdorazowe zdarzenie wymaga hospitalizacji pacjenta. Wyjątek stanowiło zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, które wymagało pojedynczej konsultacji ambulatoryjnej.

Koszt każdej hospitalizacji oszacowano na podstawie zdarzeń z grup katalogu Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP). „Przypisując grupy JGP kierowano się kodami klasyfikacji ICD-10 zdarzeń niepożądanych oraz statystykami NFZ dotyczącymi liczby hospitalizacji przypisanych danym kodom w ramach grupy, starając się wyselekcjonować najbardziej odpowiednią grupę dla danego zdarzenia (tj. o najwyższym odsetku hospitalizacji odpowiadających rozważanemu kodowi wskazania).”

W przypadku zdarzeń niepożądanych niewymagających hospitalizacji przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego z zakresu leczenia ambulatoryjnego.

Tabela 28. Podsumowanie kosztów związanych z wystąpieniem AEs w przeliczeniu na cykl (www.statystyki.nfz.gov.pl, NFZ 103/2023/DSOZ)

AEs	MOS	Chemioterapia
	Koszt leczenia (zł)	
Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	0,05	0,05

Anemia	3,21	3,21
Zespół burzy cytokinowej	1,94	1,94
Hipofosfatemia	10,27	10,27
Trombocytopenia	1,84	1,84
Neutropenia	16,94	16,94
Łącznie	34,24	34,24

Koszty dalszego leczenia

Zmiana schematu leczenia lub zapewnienie najlepszej opieki wspomagającej dotyczy pacjentów u których konieczne było przerwanie leczenia MOS.

Udziały terapii stosowanych w dalszych liniach leczenia obliczono jako średnią ważoną liczbę pacjentów na postawie badania ankietowego.

Koszty schematów lekowych przyjęto do kosztów oszacowanych w ramach kosztów zużycia leków oraz kosztów cyklu leczenia (koszty zostały przedstawione w rozdziale 4.1.2. niniejszej AWA). „Koszt radioterapii obliczono na podstawie wartości punktowej świadczenia 5.07.01.0000060 „Teleradioterapia paliatywna frakcjonowana”, którego wartość punktowa wynosi 3 551. Po uwzględnieniu ceny punktu rozliczeniowego dla produktów z katalogu radioterapii, wynoszącej 1,45 zł oszacowano, że świadczenie radioterapii wynosi 5 148,95 zł. Dodatkowo w odpowiedziach ankietowani uwzględnili wykonanie u pacjentów autologicznego prze-szczepu komórek macierzystych ASCT. Koszt ASCT przyjęto analogicznie do kosztu oszacowanego w ramach analizy dla azacytydyny (AE Onureg 2022) w wysokości 276 712,19 zł.”

Tabela 29. Koszt całkowity dalszych linii leczenia

Wcześniejsze leczenie	Łączny koszt dalszego leczenia (zł)
MOS	
RWD	36 248,68

Koszty opieki terminalnej nad pacjentem

Całkowity koszt opieki terminalnej w AE Wnioskodawcy został oszacowany na [] i był naliczany jednorazowo (w momencie śmierci pacjenta).

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy uwzględniono użyteczności dla stanów zdrowia:

- „okres przed progresją choroby”;
- „okres po progresji choroby”;
- „zgon”.

Źródłem danych dla stanów użyteczności były dane z poziomu pacjentów z badania GO29781 (Budde 2022) na podstawie których oszacowano niepublikowane użyteczności stanów zdrowia.

„Pomiar użyteczności w badaniu GO29781 dokonano z wykorzystaniem kwestionariuszy The EuroQol-5-dimension-5 level (EQ-5D-5L). Wartości użyteczności oszacowano z pomocą modelu regresji mieszanej z uwzględnieniem korekty na populację brytyjską.”

Nie założono spadków użyteczności związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych.

Dyskontowanie

Zastosowano roczne stopy dyskontowe: 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej

Parametr		Mosunetuzumab	RWD
Efekt [QALY]		6,15	3,56
Efekt inkrementalny [QALY]		2,59	
Wariant z RSS			
Koszt [zł]	całkowity		80 586
	tym koszt leczenia		66 182
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			
Wariant bez RSS			
Koszt [zł]	całkowity		80 586
	tym koszt leczenia		66 182
Koszt inkrementalny [zł]			
ICUR [zł/QALY]			

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie mosunetuzumabu w miejsce komparatorów jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY w wariantcie bez RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariantcie z RSS. Wartości znajdują się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Lunsumio, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania wynosi [redacted].

W związku z brakiem randomizowanych badań w których porównano mosunetuzumab z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzono 2000 symulacji. W przeprowadzonej analizie prawdopodobieństwo osiągnięcia efektywności kosztowej przez mosunetuzumab wyniosło [redacted].



Rysunek 2. Wykres rozrzutu. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej. Wariant uwzględniający instrument dzielenia ryzyka

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono 24 scenariusze. Zmianę wnioskowania zaobserwowano w scenariuszach 2 (w obu wariantach), 18 (wyłącznie w wariacie bez RSS) oraz 21 (w obu wariantach). Największą zmianę wyniku zaobserwowano w scenariuszu w którym przyjęto 10-letni horyzont czasowy (AW2): ICUR wzrósł o 86,2/86,3% (z RSS/bez RSS).



Rysunek 3. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej. Wariant uwzględniający RSS



Rysunek 4. Wyniki analizy wrażliwości dla analizy ekonomicznej. Wariant nie uwzględniający RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Patrz rozdział 3.6 niniejszego raportu
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Przyjęto horyzont 25-letni, który w analizowanej populacji nie jest tożsamy z dożywotnim. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 4.3.1. niniejszego raportu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono probabilistyczną oraz deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Struktura modelu w opinii Analityków nie budzi zastrzeżeń.

W modelu przyjęto 25-letni horyzont czasowy.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wyniki modelowania QALY dla wnioskowanej interwencji są takie same w każdej symulacji PSA (Arkusz Simulation, kolumny od D do F, od 10 wiersza). Wnioskodawca zadeklarowali uwzględnienie w PSA (losowanie) parametrów dopasowanych krzywych przeżycia dla OS i PFS, jednak wydaje się, że nie zostało to zaimplementowane w dostarczonym modelu. Losowany jest jednak hazard względny między ramionami interwencji i komparatora dla każdego z punktów końcowych wykorzystanych do modelowania.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W badaniu GO29781 zaobserwowano 42 zdarzenia progresji lub zgonu (47% populacji) oraz 8 zdarzeń zgonu (9% populacji). Wnioskowanie w oparciu o modele skonstruowane na niedojrzałych danych wiąże się z dużą niepewnością.

Hazard względny dla przeżycia wolnego od progresji wykorzystany do modelowania nie osiągnął istotności statystycznej.

W modelu nie uwzględniono kosztów premedykacji stosowanej przed podaniem mosunetuzumabu. Zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego stosowane są: kortykosteroidy podawane dożylnie (20 mg deksametazonu/80 mg metyloprednizolonu), leki przeciwhistaminowe (50-100 mg chlorowodoru difenhydraminy lub równoważna dawka doustna lub dożylna innego leku przeciwhistaminowego) oraz leki przeciwgorączkowe (500-1000 mg paracetamolu). Premedykacja jest również przewidziana w zapisach uzgodnionego Programu Lekowego.

Założono występowanie w ramieniu interwencji i komparatora tych samych zdarzeń niepożądanych oraz jednakową częstość ich występowania, nie przedstawiono jednak dowodów na podparcie tego założenia. W związku z powyższym założenie jednakowych wartości użyteczności (w których uwzględniono już występowanie zdarzeń niepożądanych) wydaje się być niezasadnym. Tak przyjęte dane wejściowe uniemożliwiają oszacowanie kosztów i efektów związanych z bezpieczeństwem stosowania wnioskowanej interwencji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca deklaruje przeprowadzenie walidację wewnętrzną modelu składającą się z:

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

- Jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Walidacja wewnętrzna przeprowadzona przez analityków Agencji nie wykazała błędów.

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono niesystematyczny przegląd publikacji. Nie odnaleziono badań dotyczących wnioskowanej interwencji.

W ramach analizy konwergencji przedstawiono opracowania trzech europejskich agencji HTA. Wyniki przedstawiono w rozdziale 12 Analizy Ekonomicznej wnioskodawcy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczenia ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab), stosowanego w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym (ang. follicular lymphoma), którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia.

Perspektywa oraz horyzont czasowy

W analizie przyjęto perspektywę podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego), uznając tym samym, że przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej, którą tworzyć będzie produkt leczniczy Lunsumio.

Porównywane scenariusze

Porównywano dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację, w której produkt leczniczy Lunsumio (mosunetuzumab) nie jest refundowany systemowo ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Pacjenci mogą otrzymywać leczenie standardowe, obejmujące zestaw leków stosowanych w ramach kilku schematów terapeutycznych lub w monoterapii, określane mianem RWD (z ang. real world data) (rzeczywista praktyka kliniczna).

Scenariusz nowy obrazuje hipotetyczną sytuację, w której Minister Zdrowia wydaje pozytywną decyzję o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Lunsumio, który będzie podlegał finansowaniu we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym.

Kluczowe założenia

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

Obliczenia analizy przeprowadzono z wykorzystaniem programu MS Excel.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

W ramach oszacowania populacji docelowej wnioskodawca rozważał następujące dane: KRN z 2019 roku, dane z opracowania AWA dla leku Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) z 2023 roku, dane NFZ dla obinutuzumabu w ramach PL B.12. „Leczenie chorych na chłoniaki złośliwe” oraz zalecenia Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w zakresie postępowania z chorymi na chłoniaka grudkowego (PTOK 2020), wg których chłoniak grudkowy stanowi 15-20% wszystkich przypadków NHL (chłoniaki nieziarnicze, ang. non-Hodgkin's lymphoma).

Ze względu na dobre rokowania chorych z chłoniakiem grudkowym w obliczeniach wykorzystano dane dotyczące chorobowości, a nie zapadalności.

Średnie ważone odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia (do linii 3+) chłoniaka grudekowego oszacowano na podstawie czterech publikacji – Huntington 2022, Mozas 2020, Batlevi 2020 oraz Morrison 2019. Charakterystyka włączonych publikacji została zamieszczona w tabeli 6 w rozdz. 4 BIA wnioskodawcy. Oszacowane dane zostały również poddane ocenie przez ankietowanych przez wnioskodawcę siedmiu ekspertów klinicznych.

Ostatecznie liczebność populacji w wariantie podstawowym, która mogłaby otrzymać mosunetuzumab w trzeciej lub dalszej linii (3+L) została oszacowana na podstawie średnich ważonych odsetków linii leczenia na podstawie literatury, skorygowanych o wyniki badania ankietowego, tj. [REDACTED].

Udziały w rynku

Wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Lunsumio spowoduje zmiany w udziałach poszczególnych technologii medycznych wynikające z zastąpienia technologii opcjonalnych aktualnie stosowanych w rozważanym wskazaniu (immuno- i chemioterapia) przez terapię produktem leczniczym Lunsumio. Przyjęto również warianty minimalny i maksymalny, stanowiące granice przedziałów ufności dla średnich. Możliwe udziały mosunetuzumabu oszacowano na podstawie odpowiedzi ekspertów biorących udział w przeprowadzonym badaniu ankietowym wnioskodawcy, jednakże wnioskodawca zadeklarował korektę o 50% w I roku analizy, wskazując iż tendencja ta wydaje się mało realistyczna mając na uwadze możliwe ograniczenia systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Tabela poniżej zawiera ostateczne, skorygowane udziały mosunetuzumabu przyjęte w dalszych obliczeniach wnioskodawcy.

Tabela 32. Prognozowane przez wnioskodawcę udziały mosunetuzumabu w scenariuszu nowym

Wariant	Rok 1	Rok 2
Podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Podsumowując, prognozowana roczna liczba pacjentów z rozważanej populacji docelowej, rozpoczynających leczenie z zastosowaniem mosunetuzumabu, zakładana jest w wariantie podstawowym na [REDACTED] (I rok) i [REDACTED] (II rok). Z kolei liczba pacjentów rozpoczynających leczenie 3+ linii w ramieniu RWD wyniesie w podstawowym [REDACTED] (I rok) i [REDACTED] (II rok).

Szczegóły dotyczące oszacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku zawarte są w rozdz. 4.1 BIA wnioskodawcy.

Koszty

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia skorzystano z obliczeń i założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wyznaczone koszty w przeliczeniu na tygodniowe cykle modelu mnożono przez liczbę pacjentów otrzymujących leczenie w danym tygodniu oraz pacjentów kontynuujących leczenie, którzy rozpoczęli terapię wcześniej (model zaprojektowano w formie przepływu populacji w kolejnych cyklach horyzontu czasowego).

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące rodzaje kosztów:

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

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

Szczegóły dotyczące kosztu mosunetuzumabu oraz kosztów technologii opcjonalnych zamieszczono w rozdz. 4.2.1 niniejszej AWA – analiza ekonomiczna.

Zestawienie parametrów kosztowych modelu przedstawiono w BIA wnioskodawcy, rozdz. 6. Z kolei podsumowanie danych wejściowych modelu dla wariantu podstawowego zamieszczono w BIA wnioskodawcy, w rozdz. 7. Założenia wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego) opisano w rozdz. 8 BIA wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)		
	I rok	II rok	I rok	II rok	
Scenariusz istniejący					
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0	
Koszty technologii alternatywnych	2 364 159	2 944 132	2 364 159	2 944 132	
Koszty pozostałe	2 377 648	4 766 135	2 377 649	4 766 135	
Koszty sumaryczne	4 741 808	7 710 267	4 741 808	7 710 267	
Scenariusz nowy					
Koszty wnioskowanego leku	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				
Koszty technologii alternatywnych	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				
Koszty pozostałe	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				
Koszty sumaryczne	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				
Koszty inkrementalne					
Koszty wnioskowanego leku	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				

Kategoria kosztów		Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty technologii alternatywnych	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				
Koszty pozostałe	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				
Koszty sumaryczne	Wariant podstawowy				
	Wariant minimalny				
	Wariant maksymalny				

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych leczonych technologią wnioskowaną w scenariuszu nowym wynosi natomiast [] chorych w I roku refundacji oraz [] chorych w II roku refundacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej będzie wiązało się z [], które z perspektywy NFZ wyniosą [] w I roku oraz [] w II roku analizy. W przypadku uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej [] (I rok) i [] (II rok).

Całkowity koszt refundacji leku Lunsumio oszacowano na [] w I roku refundacji oraz [] w II roku refundacji. Przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, całkowity koszt mosunetuzumabu wyniesie odpowiednio [] w I oraz [] w II roku refundacji.

Przyjęta w analizie perspektywa jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika publicznego i świadczeniobiorców.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia dotyczące populacji zostały opisane w rozdz. 5.1.2 niniejszej AWA – dane wejściowe do modelu.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyjaśnienie przedstawiono w rozdz. 2.3 BIA wnioskodawcy.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Ocena wyboru komparatora została przedstawiona w rozdz. 3.6 niniejszego raportu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd.	Wnioskowany lek nie był dotychczas finansowany w analizowanym wskazaniu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	We wniosku zadeklarowano dostępność leku adekwatną do prognozowanej populacji.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. 3.1.2. niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę (na podstawie rozdz. 13 BIA wnioskodawcy):

- *Brak uwzględnienia wszystkich kryteriów włączenia do programu lekowego – Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że populacja docelowa dla leku Lunsumio może liczyć [redacted] rocznie, tj. pacjentów, którzy poddawani są w Polsce terapii trzeciej lub dalszych linii (3+L). Liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia mosunetuzumabem będzie z pewnością niższa, gdyż powyższe oszacowanie nie uwzględnia wszystkich kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego (np. ECOG 0-1, czy konieczność stosowania wcześniej przeciwciała anti-CD20 i leku alkilującego). Jednakże z braku wiarygodnych danych trudno jest uwzględnić dodatkowe, szczegółowe kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego. Z drugiej strony, trudno sobie wyobrazić, że kryterium odnoszące się do zastosowania przeciwciała anti-CD20 (obinutuzumab lub rytuksymab) i lek alkilujący nie będzie spełnione w rozważanej populacji, gdyż jest to standard postępowania w polskiej praktyce klinicznej. Uznano zatem, że przeprowadzone wyżej oszacowanie jest dobrym przybliżeniem poszukiwanej liczebności populacji docelowej, natomiast wykonane oszacowania rzeczywistych rynkowych udziałów mosunetuzumabu z konieczności uwzględnia wszystkie pozostałe czynniki decydujące o tym, czy pacjent może, i ostatecznie otrzyma lek Lunsumio.*
- *Udziały stosowania mosunetuzumabu w populacji docelowej – z przeprowadzonego badania ankietowego wynika, że eksperci kliniczni [redacted] Z tego względu arbitralnie przyjęto korektę udziałów oszacowanych dla pierwszego roku refundacji MOS [redacted] Ponieważ założenie to jest obarczone dużą niepewnością, w analizie wrażliwości wykonano wariant obliczeniowy nieuwzględniający tej korekty. Dodatkowo, wariant minimalny i maksymalny analizy również zostały oparte o alternatywne założenia dotyczące udziałów MOS w scenariuszu nowym. Należy jednak zwrócić uwagę, że obecnie refundowane w ramach polskiego systemu opieki zdrowotnej dla wnioskowanej populacji dostępne jest jedynie leczenie w postaci standardowej immuno- i chemioterapii. Monoterapia lekiem Lunsumio stanowi zatem alternatywę zaspokajającą silną potrzebę kliniczną, o czym świadczy zakwalifikowanie przez AOTMiT tego leku do oceny zasadności umieszczenia w Wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.*

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie BIA wnioskodawcy. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Nie stwierdzono nieprawidłowości w zakresie danych wejściowych do modelu. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W BIA wnioskodawcy przeprowadzono analizę wariantów minimalnego i maksymalnego. W ramach wariantów skrajnych analizy manipulowano założeniami dotyczącymi udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych dwóch latach jej refundacji. Warianty skrajne, tj. wariant minimalny oraz maksymalny, skonstruowano więc w oparciu o przedział ufności obliczony dla średniego oszacowania ekspertów dotyczącego kluczowego niepewnego parametru epidemiologicznego, tj. odsetka pacjentów otrzymujących mosunetuzumab

w scenariuszu nowym. W wariantcie podstawowym przyjęto, że spośród pacjentów otrzymujących trzecią lub dalsze linie leczenia, mosunetuzumab otrzyma []% chorych (I rok) oraz []% (II rok). Warianty skrajne przyjęto na podstawie dolnej i górnej granicy przedziału ufnosci (odpowiednio: []% i []% w wariantcie minimalnym oraz []% i []% w wariantcie maksymalnym). Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie maksymalnym i minimalnym znajdują się w rozdz. 5.2 niniejszej AWA.

Ponadto, wnioskodawca przeprowadził deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której przetestowano wpływ zmian wartości parametrów wejściowych oraz kluczowych założeń analizy wpływu na budżet na otrzymane rezultaty w postaci wydatków całkowitych w porównywanych scenariuszach, wydatków inkrementalnych, a także prognozowanej kwoty refundacji leku Lunsumio. Analizę wrażliwości przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, w wariantach: z uwzględnieniem zaproponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia. Szczegóły odnośnie scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości wraz z uzasadnieniem przyjętych założeń znajdują się w rozdz. 10.4 BIA wnioskodawcy.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki dla scenariuszy analizy wrażliwości mających największy wpływ (+/-10%) na analizę wpływu na budżet.

Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS/bez RSS dla leku Lunsumio dla paramentów o największym wpływie na budżet (+/-10%)

Wariant	Z RSS				Bez RSS			
	Wpływ na budżet – I rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y	Wpływ na budżet – II rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y	Wpływ na budżet – I rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y	Wpływ na budżet – II rok [mIn PLN]	Zmiana vs wariant podstawow y
Wariant podstawowy	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
AW 7. Liczebność populacji docelowej: sekwencja terapii FL (tyko Europa) + średni udział FL/NHL z PTOK 2020	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
AW 8. Liczebność populacji docelowej: badanie ankietowe	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
AW 9. Liczebność populacji docelowej: minimalny udział FL w NHL	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
AW 10. Bez korekty udziałów MOS o 50% (w 1 roku)	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

W przypadku żadnego z testowanych scenariuszy nie doszło do zmiany wnioskowania. Niemniej jednak, należy podkreślić fakt, iż wnioskodawca zdecydował podważyć wyniki przeprowadzonego przez siebie badania ankietowego oraz arbitralnie zmniejszył wskazane przez ekspertów udziały w rynku mosunetuzumabu w I roku refundacji o 50% (w ramach analizy podstawowej). W wariantcie analizy wrażliwości zakładającym brak korekty udziałów MOS o 50% w I roku (AW 10) stwierdzono [] wydatków vs. analizy podstawowej [] w I roku refundacji. Z uzgodnieniem RSS, []

[] Wspomniany wariant analizy wrażliwości miał największy wpływ na wyniki BIA wnioskodawcy. Drugi największy wpływ na wyniki BIA wnioskodawcy miał wariant zakładający zwiększenie populacji docelowej (wg danych z rejestru europejskiego (AW 7)). Zarówno z RSS, jak i bez uwzględnienia RSS obserwowano [] zarówno w I jak i II roku refundacji. Trzeci największy wpływ na wyniki BIA wnioskodawcy miał wariant zakładający niższy (15% vs 20%) udział FL wśród wszystkich rozpoznań NHL (AW 9). Odnotowano [] w obu wariantach (z RSS i bez RSS), zarówno w I, jak i II roku refundacji.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe wiązałaby się z [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] rocznie w wariantcie z uwzględnieniem instrumentu ryzyka oraz o [redacted] rocznie bez RSS w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Oszacowano, że liczba pacjentów, którzy mogliby spełniać główne kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego wyniesie [redacted], z czego mosunetuzumab może otrzymać [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku jego refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, iż zakładając brak korekty udziałów MOS o 50% w I roku (AW 10), notowany jest [redacted] wydatków vs. analizy podstawowej [redacted] [redacted] w I roku refundacji (w II roku refundacji odpowiednio z RSS i bez RSS: [redacted]). Należy zwrócić uwagę, iż korekta w analizie podstawowej polegająca na [redacted] w I roku analizy, jest założeniem arbitralnym. Ankietowani przez wnioskodawcę eksperci kliniczni [redacted]. Wnioskodawca stwierdził, iż wartość ta jest [redacted]. Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego zastosowanych wcześniej leków, a także jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań. Niemniej jednak analitycy Agencji wskazują, iż, należy mieć na uwadze przyrost liczby pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego, jak również stan zdrowia determinujący konieczność aktywnego leczenia.

[redacted] wydatków płatnika na refundację produktu leczniczego Lunsumio (zarówno w I i II roku refundacji, z RSS i bez RSS) notowano w przypadku innego scenariusza zakładającego wykorzystanie alternatywnego źródła danych epidemiologicznych – publikację Mozas 2020, w której analizowano dane 231 chorych leczonych w Szpitalu Klinicznym w Barcelonie w latach 2010-2017. W wariantcie podstawowym analizy przyjęto średnie ważone odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia (do linii 3+) chłoniaka grudkowego z uwzględnieniem czterech odnalezionych opracowań (w tym Mozas 2020). Trzy pozostałe publikacje oparte były na danych z USA, dodatkowo bazujących na starszych latach (od 1998 do 2016). Wydaje się zatem, że dane z opracowania Mozas 2020 w największym stopniu mogą odzwierciedlać warunki polskie.

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali mosunetuzumab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował następujące rozwiązanie:

Przeprowadzona analiza racjonalizacyjna wykazała, że poprzez wdrożenie zaproponowanego rozwiązania można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości [REDACTED] rocznie. Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na uwolnienie środków publicznych przewyższających o [REDACTED] rocznie maksymalne szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o refundacji produktu leczniczego Lunsumio (w wariantcie maksymalnym bez RSS). Szczegóły przeprowadzonych szacunków zamieszczono w rozdz. 5 AR wnioskodawcy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Lunsumio (mosunetuzumab) we wskazaniu leczenia w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.02.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: lunsumio oraz mosunetuzumab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje, jedną pozytywną i trzy rekomendacje negatywne. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na, iż zgodnie z niemieckim prawodawstwem dodatkową korzyść medyczną ze stosowania leków sierocych uważa się za udowodnioną poprzez fakt ich zatwierdzenia. Z tego względu ocena mosunetuzumabu dotyczyła wyłącznie informacji odnoszących się liczebności populacji docelowej oraz kosztów terapii. Podsumowano, że istnieje przypuszczenie dotyczące niewymiernych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe pochodzące z badania klinicznego GO29781 nie pozwalają na ich ilościowe określenie. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak bezpośredniego porównania z placebo lub innymi opcjami terapeutycznymi, wątpliwości co do przedłożonego porównania pośredniego (ze skojarzeniami rytuksymab + lenalidomid oraz rytuksymab + bendamustyna), które zostało uznane za mało wiarygodne, a także brak nieefektywności kosztowej, w związku z czym a przedstawione analizy ekonomiczne są wysoce niepewne.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 37. Rekomendacje refundacyjne dla Lunsumio (mosunetuzumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
IQWiG / G-BA, 2022	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego FL, którzy otrzymali wcześniej ≥ 2 terapie systemowe	<u>Rekomendacja: pozytywna</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 niewymiernych dodatkowych korzyści, ponieważ dane naukowe pochodzące z badania klinicznego GO29781 nie pozwalają na ich ilościowe określenie.
NICE, 2023	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego	<u>Rekomendacja: negatywna</u> Eksperti NICE wskazywali, że opcje terapeutyczne dla wnioskowanej populacji pacjentów są ograniczone oraz że nie istnieje określony standard postępowania. Pomimo, iż podkreślono, 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.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC, 2023	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>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>
HAS, 2023	Leczenie dorosłych chorych na nawrotowego/opornego FL, u których zastosowano wcześniej ≥ 2 linie leczenia systemowego	<p style="text-align: center;"><u>Rekomendacja: negatywna</u></p> <p>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/II i wielokohortowego badania bez grupy kontrolnej fazy I/II (GO29781); brak 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 ≥ 3 stopnia oraz poważnych zdarzeń niepożądanych). SMR: niewystarczający; ASMR: nie dotyczy.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”.

Wnioskowane są dwie prezentacje leku (1 mg i 30 mg), objęcie leku obowiązywałoby w ramach istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

ICD-10:C82 Chłoniak grudkowy

Chłoniak grudkowy (ang. follicular lymphoma, FL) to nowotwór złożony z komórek B ośrodków rozmnażania grudek chłonnych. Nowotwór ten wywodzi się z klonalnej komórki B pochodzącej z ośrodków rozmnażania grudek chłonnych.

Jest najczęstszym w USA i Europie Zachodniej chłoniakiem powolnym (~20%). Mediana wieku zachorowania wynosi 59-65 lat. Kobiety chorują 1,7 razy częściej od mężczyzn.

Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię alternatywną dla MOS w leczeniu nawrotowego lub opornego chłoniaka grudkowego wnioskodawca wskazał leczenie standardowe stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD), które obejmowało leczenie anti-CD20 w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii oraz chemioterapię.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca w ramach weryfikacji skuteczności i bezpieczeństwa MOS wykorzystał badanie jednoramienne GO29781 oraz abstrakt konferencyjny McGough w którym przedstawiono wyniki porównania MOS vs RWD w monoterapii z leczeniem stosowanym w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej.

W pierwszorzędownym punkcie końcowym – ogólnym wskaźniku odpowiedzi – nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami mosunetuzumabu oraz rzeczywistej praktyki (OR: 1,23; 95%CI:0,52 do 2,93). Odpowiedź zaobserwowano u 80% (95%CI: 72% do 88%) pacjentów w grupie mosunetuzumabu oraz 75% (95%CI: 63% do 85%) pacjentów z kohorty rzeczywistej praktyki.

W porównaniu mosunetuzumabu z rzeczywistą praktyką kliniczną stwierdzono istotną statystycznie różnicę w zakresie całkowitej odpowiedzi na korzyść mosunetuzumabu (OR: 3,18; 95% CI: 1,41 do 7,17). Odpowiedź całkowitą stwierdzono u 60% (95%CI: 50% do 70%) pacjentów leczonych mosunetuzumabem oraz 33% (95% CI: 19% do 47%) pacjentów z grupy rzeczywistej praktyki.

Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 17,9 miesiąca (95% CI: 10,1 do n/o) w grupie mosunetuzumabu oraz 10,1 (95%CI: 6,54 do 22,8) w kohorcie rzeczywistej praktyki. Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami (HR: 0,82; 95%CI: 0,53 do 1,27).

Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego (OS) w żadnej z grup. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę między grupami (HR: 0,43; 95%CI: 0,19 do 0,94).

Nie osiągnięto mediany czasu do kolejnej linii leczenia w grupie mosunetuzumabu (95%CI: 16,2 do n/o) zaś w kohorcie RWD wyniosła 19,4 miesiąca (95%CI: 8,98 do 22,6). Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami (HR: 0,77; 95%CI: 0,47 do 1,26).

Analiza bezpieczeństwa

W ramach oceny bezpieczeństwa przedstawiono wyniki raportowane w badaniu GO29781 dotyczące subpopulacji pacjentów z chłoniakiem grudkowym.

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem MOS wystąpiły u 83 (92,2%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia dotyczyły 63 pacjentów (70%), z kolei zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia związane z leczeniem MOS występowały u 46 pacjentów (51,5%).

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 42 (46,7%) pacjentów, z czego związek SAEs z leczeniem MOS stwierdzono u 30 (33,3%) pacjentów.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły u 4 (4,4%) pacjentów, z czego u 2 (2,2%) pacjentów uznano je jako związane z leczeniem MOS.

Zgon w wyniku AEs odnotowano u 2 (2,2%) pacjentów, z czego żaden nie został powiązany z zastosowanym leczeniem MOS.

W dłuższym raportowanym okresie obserwacji (mediana 26,7 miesiąca) nie stwierdzono nowych przypadków zdarzeń zespołu uwalniania cytokin, zgonów, ciężkich AEs oraz zdarzeń w stopniu nasilenia 3 lub wyższym, nie obserwowano również przejawów przewlekłej toksyczności stosowanego leczenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie MOS w miejsce komparatorów jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted] zł/QALY w wariacie bez RSS oraz [redacted] zł/QALY w wariacie z RSS. Wartości znajdują się [redacted] o którym mowa w ustawie o refundacji.

W związku z brakiem randomizowanych badań w których porównano mosunetuzumab z refundowanym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet wskazuje, że decyzja o objęciu refundacją produktu leczniczego Lunsumio (mosunetuzumab) w monoterapii dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym chłoniakiem grudkowym, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie terapie układowe wiązałaby się z [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted] rocznie w wariacie z uwzględnieniem instrumentu ryzyka oraz o [redacted] rocznie bez RSS w ramach programu lekowego B.12.FM. „Leczenie chorych na chłoniaki B-komórkowe (ICD-10: C82, C83, C85)”. Oszacowano, że liczba pacjentów, którzy mogliby spełniać główne kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego wyniesie [redacted], z czego mosunetuzumab może otrzymać [redacted] w pierwszym roku i [redacted] w drugim roku jego refundacji.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje, iż zakładając brak korekty udziałów MOS o 50% w I roku (AW 10), notowany jest [redacted] wydatków vs. analizy podstawowej [redacted] w I roku refundacji (w II roku refundacji odpowiednio z RSS i bez RSS: [redacted]). Należy zwrócić uwagę, iż korekta w analizie podstawowej polegająca na [redacted] w I roku analizy, jest założeniem arbitralnym. Ankietowani przez wnioskodawcę eksperci kliniczni [redacted]. Wnioskodawca stwierdził, iż wartość ta jest [redacted]. Przyjęte założenia oraz niepewność dotycząca przyszłego udziału rynkowego zastosowanych wcześniej leków, a także jakość danych źródłowych i potencjalne nowe substancje stosowane w analizowanym wskazaniu wpływają na ograniczenie wnioskowania z przeprowadzonych oszacowań. Niemniej jednak analitycy Agencji wskazują, iż, należy mieć na uwadze przyrost liczby pacjentów z rozpoznaniem chłoniaka grudkowego, jak również stan zdrowia determinujący konieczność aktywnego leczenia.

[redacted] wydatków płatnika na refundację produktu leczniczego Lunsumio (zarówno w I i II roku refundacji, z RSS i bez RSS) notowano w przypadku innego scenariusza zakładającego wykorzystanie alternatywnego źródła danych epidemiologicznych – publikację Mozas 2020, w której analizowano dane 231 chorych leczonych w Szpitalu Klinicznym w Barcelonie w latach 2010-2017. W wariacie podstawowym analizy przyjęto średnie ważone odsetki pacjentów otrzymujących kolejne linie leczenia (do linii 3+) chłoniaka grudkowego z uwzględnieniem czterech odnalezionych opracowań (w tym Mozas 2020). Trzy pozostałe publikacje oparte były na danych z USA, dodatkowo bazujących na starszych latach (od 1998 do 2016). Wydaje się zatem, że dane z opracowania Mozas 2020 w największym stopniu mogą odzwierciedlać warunki polskie.

Podsumowując, głównym ograniczeniem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest niepewność związana z oszacowaną w ramach analizy liczebnością populacji docelowej, populacji pacjentów, którzy będą stosowali mosunetuzumab w scenariuszu nowym oraz kształtowania się udziałów w rynku analizowanych leków.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery rekomendacje, jedną pozytywną (IQWiG/G-B 2022) i trzy rekomendacje negatywne (NICE 2023, SMC, 2023, HAS 2023).

W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na, iż zgodnie z niemieckim prawodawstwem dodatkową korzyść medyczną ze stosowania leków sierocych uważa się za udowodnioną poprzez fakt ich zatwierdzenia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak bezpośredniego porównania z placebo lub innymi opcjami terapeutycznymi, wątpliwości co do przedłożonego porównania pośredniego (ze skojarzeniami rytuksymab + lenalidomid oraz rytuksymab + bendamustyna), a także brak nieefektywności kosztowej, w związku z czym przedstawione analizy ekonomiczne są wysoce niepewne.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Tabela 39. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia).	NIE	Poruszono w rozdziale 2.6. niniejszego raportu.

13. Źródła

Rekomendacje kliniczne i finansowe

G-BA 2023	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/848/#english (data dostępny: 01.02.2024)
HAS 2023	LUNSUMIO (mosunétuzumab) - Lymphome folliculaire (LF), https://www.has-sante.fr/jcms/p_3476377/fr/lunsumio-mosunetuzumab-lymphome-folliculaire-lf (data dostępny: 01.02.2024)
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: [G22-24] Mosunetuzumab (follicular lymphoma) - Assessment according to §35a (para. 1, sentence 11) Social Code Book V, https://www.iqwig.de/en/projects/g22-24.html (data dostępny: 01.02.2024)
NCCN 5.2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). B-Cell Lymphomas. Version 5.2023 — July 7, 2023.
NICE 2023	Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma. Technology appraisal guidance, https://www.nice.org.uk/guidance/ta892 (data dostępny: 01.02.2024)
SMC 2023	Mosunetuzumab (Lunsumio®) is not recommended for use within NHSScotland, https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mosunetuzumab-lunsumio-full-smc2542/ (data dostępny: 01.02.2024)

Badania pierwotne i wtórne

Bartlett 2022	Bartlett, N. L., Sehn, L. H., Matasar, M., Schuster, S. J., Assouline, S., Giri, P., Kuruvilla, J., Canales, M., Dietrich, S., Fay, K., Ku, M., Nastoupil, L., Wei, M. C., Yin, S., To, I., Huang, H., Min, J., Bolen, C. R., Penuel, E., & Budde, L. E. (2023). IBCL-458 mosunetuzumab monotherapy demonstrates durable efficacy with a manageable safety profile in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma who received ≥ 2 prior therapies: Updated results from a pivotal phase II study. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> , 23, S453. https://doi.org/10.1016/s2152-2650(23)01361-7
Batlevi 2020	Batlevi, C. L., Sha, F., Alperovich, A., Ni, A., Smith, K., Ying, Z., Soumerai, J. D., Caron, P. C., Falchi, L., Hamilton, A., Hamlin, P. A., Horwitz, S. M., Joffe, E., Kumar, A., Matasar, M. J., Moskowitz, A. J., Moskowitz, C. H., Noy, A., Owens, C., ... Younes, A. (2020). Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. <i>Blood Cancer Journal</i> , 10(7), 1–12. https://doi.org/10.1038/s41408-020-00340-z
Budde 2022	Budde, L. E., Sehn, L. H., Matasar, M., Schuster, S. J., Assouline, S., Giri, P., Kuruvilla, J., Canales, M., Dietrich, S., Fay, K., Ku, M., Nastoupil, L., Cheah, C. Y., Wei, M. C., Yin, S., Li, C. C., Huang, H., Kwan, A., Penuel, E., & Bartlett, N. L. (2022). Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. <i>The Lancet. Oncology</i> , 23(8), 1055–1065. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00335-7
G-BA 2022	Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien). Modul, 4A, Anhang 4G https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5839/2022_06_13_Modul4A_Mosunetuzumab_Anhang4G.pdf (data dostępny: 01.02.2024)
Huntington 2022	Huntington, S. F., Appukkuttan, S., Wang, W., Du, Y., Hopson, S., & Babajanyan, S. (2022). Treatment Patterns of Follicular Lymphoma in the United States: A Claims Analysis. <i>Journal of health economics and outcomes research</i> , 9(2), 115–122. https://doi.org/10.36469/001c.38070
Matasar 2022	Matasar, M., Bartlett, N. L., Sehn, L. H., Schuster, S. J., Assouline, S., Giri, P., Kuruvilla, J., Canales, M., Dietrich, S., Fay, K., Ku, M., Nastoupil, L. J., Wei, M. C., Yin, S., To, I., Turner, D., Huang, H., Min, J., Penuel, E., & Budde, L. E. (2022). P1126: Mosunetuzumab is efficacious and well tolerated in patients aged <65 and ≥ 65 years with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥ 2 prior therapies: subgroup analysis of a pivotal phase II study. <i>HemaSphere</i> , 6(Suppl), 1016-1017. https://doi.org/10.1097
McGough 2022	McGough, S. F., Shamas, N., Wang, J., Jaber, M., Swarup, B., Blanchet Zumofen, M.-H., Lautié, B., Parreira, J., Wei, M. C., & Shewade, A. (2022). An external control for mosunetuzumab using real-world data in follicular lymphoma in the third or subsequent lines of systemic therapy. <i>Blood</i> , 140(Supplement 1), 3658–3660. https://doi.org/10.1182/blood-2022-159640

Morrison 2019 Morrison, V. A., Shou, Y., Bell, J. A., Hamilton, L., Ogbonnaya, A., Raju, A., Hennenfent, K., Eaddy, M., & Galaznik, A. (2019). Treatment Patterns and Survival Outcomes in Patients With Follicular Lymphoma: A 2007 to 2015 Humedica Database Study. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 19(4), e172–e183. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2018.12.017>

Mozas 2020 Mozas, P., Nadeu, F., Rivas-Delgado, A., Rivero, A., Garrote, M., Balagué, O., González-Farré, B., Veloza, L., Baumann, T., Giné, E., Delgado, J., Villamor, N., Campo, E., Magnano, L., & López-Guillermo, A. (2020). Patterns of change in treatment, response, and outcome in patients with follicular lymphoma over the last four decades: a single-center experience. *Blood cancer journal*, 10(3), 31. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0299-0>

Sehn 2023 Sehn, L. H., Bartlett, N. L., Matasar, M., Schuster, S. J., Assouline, S., Giri, P., Kuruvilla, J., Shadman, M., Cheah, C. Y., Fay, K., Ku, M., Nastoupil, L., Wei, M. C., Yin, S., To, I., Hu, N., Min, J., Penuel, E., Belousov, A., ... Budde, L. E. (2023). Mosunetuzumab demonstrates durable responses in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma and ≥ 2 prior therapies: Updated analysis of a pivotal phase ii study. *Hematological Oncology*, 41(S2), 122–125. <https://doi.org/10.1002/hon.3163> 83

Pozostałe publikacje

	Charakterystyka	Produktu	Leczniczego	Lunsumio,
ChPL Lunsumio	https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lunsumio-epar-product-information_pl.pdf (09.11.2023)			
PTOK 2020	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2021 r., chłoniak grudkowy, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom2_2.11.%20Chloniak_grudkowy_2005_20.pdf (data dostępu: 01.02.2024)			

