

Forenklet metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Mosunetuzumab (Lunsumio)

ID2022_040

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger.

28.12.2023

Statens legemiddelverk

Forenklet metodevurdering av ID2022_040

Metode

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Lunsumio (mosunetuzumab). Legemiddelverket har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av mosunetuzumab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestillingen fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at mosunetuzumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse (MT). Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche, vurderingsrapporten fra EMA, samt konsultasjon med medisinsk fagekspert om relevant pasientgruppe, behandlingspraksis og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_040: En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mosunetuzumab (Lunsumio) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Roche
Preparat	Lunsumio
Virkestoff	Mosunetuzumab
ATC-kode	L01FX25
Aktuell indikasjon	Lunsumio som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger. Det er utstedt betinget MT som forutsetter at firma leverer resultater fra studie GO42909: en åpen, randomisert multisenter studie av mosunetuzumab i kombinasjon med lenalidomid sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med lenalidomid hos pasienter med FL etter minst en tidligere behandlingslinje. Frist er første kvartal 2026.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Dette er første indikasjon.
Virkningsmekanisme	Mosunetuzumab er et bispesifikt antistoff som binder til CD20-reseptor på B-celler (kreftceller) og CD3-reseptor på T-celler. Dette fører til aktivering av T-cellene med påfølgende celledrap av CD20-positive celler.

Dosering	<p>Mosunetuzumab gis i opptrappende dosering i 21-dagers sykluser.</p> <ul style="list-style-type: none">• I syklus 1 trappes dosen opp fra 1 mg til 2 mg til 60 mg med én ukes mellomrom.• I syklus 2 gis 60 mg på dag 1.• I syklus 3 og etterfølgende sykluser gis 30 mg på dag 1. <p>Mosunetuzumab skal gis i 8 sykluser, med mindre pasienten opplever uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.</p> <p>Pasienter som oppnår komplett respons behøver ikke å behandles i mer enn 8 sykluser. Pasienter som etter 8 sykluser oppnår delvis respons eller har stabil sykdom som respons på behandling med mosunetuzumab, skal få ytterligere 9 behandlingssykluser (totalt 17 sykluser), med mindre pasienten opplever uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av Legemiddelverket	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Bakgrunn

Follikulært lymfom

Lymfom er en fellesbetegnelse for kreft i kroppens lymfeceller. Follikulært lymfom (FL) er en av de vanligste formene for non-Hodgkin lymfom (NHL). Follikulære lymfomer (FL) grad 1, 2 og 3A regnes som indolente/lavgradige lymfomer. FL grad 3B regnes som aggressivt, og behandles på samme måte som diffust storcellet B-cellelymfom.

Pasienter med FL grad 3B inngikk ikke i den kliniske dokumentasjonen som danner grunnlag for denne metodevurderingen, og en norsk medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har diskutert med, anfører at det ikke er aktuelt å behandle med mosunetuzumab når det ikke foreligger data på effekt og toksisitet. FL grad 3B er derfor ikke videre omtalt i denne rapporten.

Som regel er det biopsi av forstørrede lymfeknuter som leder til diagnose av FL fordi pasientene er ellers oftest symptomfrie. Et mindretall av pasientene har B-symptomer, det vil si feber, vekttnap og patologisk nattesvette. Årlig registreres i overkant av 200 nye tilfeller med FL i Norge, noe som utgjør opp mot 60 % av de indolente lymfomer og ca. 20 % av alle NHL. Median debutalder for FL er rundt 60 år.

Median levetid for pasienter med FL er over 20 år fra diagnosetidspunktet. (1) Pasienter som er aktuelle for denne metodevurderingen har fått tilbakefall etter, eller er behandlingsresistente overfor, minst to tidligere behandlinger, og har en vesentlig dårligere prognose. Progresjonsfri overlevelse og total overlevelse blir kortere for hvert tilbakefall og behandlingslinje, og de fleste dødsfall skyldes progressiv sykdom eller komplikasjoner ved behandling. For disse pasientene viser studier median PFS på om lag 1 år for tredjelinjepasienter, fallende til 0,5 år for pasienter i 6. linje. Median OS var mellom 4,8 til 8,8 år for tredjelinjepasienter og 1,9 år for pasienter i 6. linje (1-3).

Pasientanslag

Årlig registreres i overkant av 200 nye tilfeller med FL.(4) Ikke alle vil trenge systemisk behandling, men av de som mottar behandling, vil en relativt stor andel etter hvert oppleve tilbakefall eller behandlingsresistens. Noen av disse vil kunne være aktuelle for stamcelletransplantasjon, og dermed ikke være aktuelle for metoden.

En norsk klinisk fagekspert som Legemiddelverket har diskutert med, mener pasientantallet er vanskelig å anslå. I metodevurderingen av idelalisib (ID2014_020) fra 2015 la Legemiddelverket til grunn at 75 pasienter med FL årlig ville være aktuelle for tredjelinjebehandling i Norge, og at pasientantallet ville holdes relativt stabilt over tid. Roche anslår at 64 pasienter årlig vil motta behandling med mosunetuzumab i Norge dersom legemidlet innføres.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for FL, senest oppdatert i juni 2023 (5).

Internasjonalt er det ingen klar enighet om hvordan denne gruppen av pasienter skal behandles når de blir behandlingstrengende. Pasientgruppen er heterogen og behandlingsrekkefølgen kan variere avhengig av karakteristika som alder, komorbiditet, sykdomsstadium og risikoscore¹. Rituksimab monoterapi gis ofte i første linje der det ikke foreligger krav til rask respons. Flertallet av pasientene vil kunne oppnå en langvarig remisjon med rituksimab alene. Dette gjelder særlig der det å bevare fertilitet er viktig, eller der toksisitet av kjemoterapi er et forventet problem eller uønsket av pasientene. Rituximab i kombinasjon med kjemoterapi velges ofte ved aggressiv sykdom. Rituksimab i kombinasjon med lenalidomid er et alternativ til førstelinjebehandling. (5)

Ved residiv eksisterer det også mange ulike behandlingsmuligheter, og det foreligger ingen veletablert standard behandling. Behandlingsvalg vil avhenge av blant annet effekt og responsvarighet på tidligere behandling, sykdomsstadium og symptombyrde, alder og komorbiditeter. Dersom pasienten fortsatt er følsom for rituksimab vil rebehandling med samme opplegg som i første linje kunne forsøkes, eventuelt med tillegg av kjemoterapi hvis rituksimab ble gitt som monoterapi i første linje. Ved refraktær sykdom (dårlig eller kortvarig respons < 6 mnd på siste behandling) gis ofte obinutuzumab i kombinasjon med bendamustin eller med kombinasjonskjemoterapi. (5)

Yngre pasienter i god allmenntilstand kan være kandidater for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) etter 2. residiv eller senere. (5)

Idelalisib (Zydelig) er en PI3K δ -inhibitor som er innført til behandling av FL som er refraktært mot dagens standardbehandling. Godkjent indikasjon er som monoterapi til behandling av voksne pasienter med FL som er refraktært til minst to tidligere behandlingslinjer.

¹ For å kategorisere pasientene med tanke på prognose ved diagnose, benyttes såkalt FLIPI-score som grupperer pasienter med follikulært lymfom i tre kategorier: lav, intermediaær og høy risiko. Overlevelseprognose ved diagnose av follikulært lymfom er basert på lav (0-1 faktorer), middels (2 faktorer) eller høy (3-5 faktorer) FLIPI score. Disse faktorer er som følger: • Alder > 60 år • LDH forhøyet • Ann Arbor stadium III-IV • Hemoglobinnivå < 12,0 g/dL • Antall nodale stasjoner > 4

Plassering av mosunetuzumab i behandlingsalgoritmen

Mosunetuzumab er godkjent som monoterapi til behandling av pasienter med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger. Som beskrevet over, eksisterer det ikke en veletablert standardbehandling ved residivert eller refraktær FL, men det er mange ulike behandlingsmuligheter.

En norsk medisinsk fagspesialist som Legemiddelverket har diskutert med, mener at en stor andel av norske pasienter med residivert eller refraktært FL som har mottatt to tidligere behandlinger i dag vil få behandling med idelalisib. Ved innføring av aktuell metode, vil denne behandlingen kunne forskyves til senere behandlinger.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at mosunetuzumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget betinget markedsføringstillatelse (MT) som monoterapi til behandling av voksne med residivert eller refraktært follikulært lymfom (FL) som har fått minst to tidligere systemiske behandlinger.

Betinget MT kan innvilges når det er et udekket medisinsk behov for ny behandling, men hvor det ikke foreligger fullstendig dokumentasjon for effekt og sikkerhet på MT-tidspunktet, og det forventes at slik dokumentasjon vil kunne frembringes innen rimelig tid. Firma er forpliktet til å levere resultater fra en pågående fase III studie hvor mosunetuzemab i kombinasjon med lenalidomid sammenlignes med rituksimab i kombinasjon med lenalidomid hos pasienter med RR FL etter minst én tidligere systemisk behandling.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs vurdering er GO29781: en pågående åpen, multisenter, fase I/II doseeskalerende studie av sikkerhet, effekt og farmakokinetikk av mosunetuzumab alene eller i kombinasjon med atezolizumab hos pasienter med tilbakefall av eller behandlingsresistent B-celle NHL og kronisk lymfatisk leukemi. Oversikt over studien og interimresultater fra datakutt 03.01.2022 er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport (6, 7)

Studiedesign	Åpen, fase I/II dose-eskalerende og dose-ekspanderende			
Pasientpopulasjon	Relevant kohort besto av pasienter med FL grad 1-3A som hadde tilbakefall etter, eller som var behandlingsresistente overfor minst to tidligere systemiske behandlingslinjer og som hadde mottatt tidligere behandling med anti-CD20 rettet behandling og et alkylende cytostatikum. N = 90			
Intervensjon	Behandlingsdag	Dose	Infusjonshastighet	
	mosunetuzumab			
	Syklus 1	Dag 1	1 mg	Infusjon administreres over minimum 4 t.
		Dag 8	2 mg	
		Dag 15	60 mg	
Syklus 2	Dag 1	60 mg	Dersom godt tolerert i syklus 1 kan infusjon administreres over 2 t.	
Syklus 3+	Dag 1	30 mg		
Sykluslengde var 21 dager. Behandling ble gitt i inntil 8 sykluser for pasienter som opplevde komplett respons (KR). For pasienter med partiell respons (PR) eller stabil sykdom (SD), kunne behandling fortsette inntil totalt 17 sykluser.				
Komparator	Ingen			
Utfallsmål	Alle utfallsmål var vurdert etter standard responskriterier for NHL (Cheson 2007 (8)). Primært utfallsmål var uavhengig vurdert KR-rate. Sekundære effektmål var utprøvd vurdert KR-rate; ORR; DOKR; DOR; PFS; OS.			
Sikkerhet	DLT, forekomst og grad av AEs			

KR: komplett respons; PR: partiell respons; SD: stabil sykdom; ORR: objektiv responsrate (PR+CR); DOKR: varighet av KR; DOR: responsvarighet (KR + PR); PFS: progresjonsfri overlevelse; OS: totaloverlevelse DLT: dosebegrensende toksisitet; AE: uønsket medisinsk hendelse.

Tabell 3. Pasientkarakteristika ved grunnlinje for pasienter i GO29781 – FL ekspansjonskohort . Kilde: (6) (7)

R/R FL ekspansjonskohort (n=90)		
Alder n (%)	median (område), år 18-65 år > 65 år	60,0 (29 – 90) 62 (68,9) 28 (31,1)
ECOG status, n (%)	0 1 2	53 (58,9) 37 (41,1) 0
Grad, n (%)	1 2 3A 1-2 1-3A 2-3A	6 (6,7) 7 (7,8) 27 (30,0) 29 (32,2) 18 (20,0) 3 (3,3)
FLIPI-score, n (%)	lav (0-1) middels (2) høy (3-5)	26 (28,9) 24 (26,7) 40 (44,4)
Bulky sykdom (> 6 cm), n (%)		31 (34,4)
Antall tidligere behandlinger, n (%) median	1 2 3 >3	3,0 (2 – 10) 0 34 (37,8) 28 (31,1) 28 (31,1)
Tidligere behandling, n (%)	anti-CD20 alkylerende cytostatika auto-SCT rituksimab + lenalidomid CAR-T PI3K	90 (100) 90 (100) 19 (21,1) 8 (8,9) 3 (3,3) 17 (18,9)
Refraktær mot:	siste behandling tidligere anti- CD20 både CD-20 og alkylerende cytostatika	62 (68,9) 71 (78,9) 48 (53,3)
Progressiv sykdom innen 24 måneder etter første systemiske behandling, n (%)		47 (52,2)

Auto-SCT: autolog stamcelletransplantasjon; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FL: follikulært lymfom;

Tabell 44. Interimresultater fra studien GO29781, datakutt 03.01.2022. N = 90. Kilde: innsendt dokumentasjon.

Utfallsmål	Resultat, n (%) (95 % KI)
<i>Primært utfallsmål</i>	
KR, uavhengig vurdert	54 (60 %) (49,1; 70,2)
<i>Sekundære utfallsmål</i>	
KR, utprøvervurdert	54 (60 %) (49,1; 70,2)
ORR (uavhengig vurdert)	73 (81,1 %) (71,5; 88,6)
DOKR (uavhengig vurdert), median K-M hendelsesfri andel ved 12 mnd ved 18 mnd	NE 73,7 % (61,3; 86,1) 67,6 % (53,7; 81,6)
DOR, median (måneder)	22,8 (13,7, NE)
PFS (uavhengig vurdert) Pasienter med hendelser Median (måneder) K-M hendelsesfri andel ved 12 mnd	42 (46,7 %) 17,9 (10,9; NE) 58,2 % (47,5; 68,9)
OS Pasienter med hendelse K-M hendelsesfri andel ved 12 mnd	10 (10,9 %) (NE) 93,2 % (87,9; 98,5)

KR: komplett respons; PR: partiell respons; SD: stabil sykdom; ORR: responsrate (PR+CR); DOKR: varighet av KR; DOR: responsvarighet (KR + PR); PFS: progresjonsfri overlevelse; OS: totaloverlevelse; NE: Ikke estimerbart; K-M: Kaplan-Meier estimert

Data fra en kohort som fikk lavere dose (1/2/13 mg; n= 46) viste noe lavere effektestimater (KR rate 45,7 % ved datakutt 27.08.2021) (6).

Sikkerhet

Sikkerhetsresultater er basert på data fra studiekohorter med aktuelt doseregime, og inkluderte 218 pasienter med lymfoide maligniteter fra studien GO29781, hvorav 90 med FL, datakutt var 27.08.2021 (6).

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)² var den vanligste bivirkningen, 43 % av pasientene opplevde dette etter å ha fått mosunetuzumab. De fleste CRS-bivirkningene oppsto i syklus 1 på dag 1 eller dag 15, og 88 av 92 hendelser var av grad 1-2. 20 % av CRS-hendelser var alvorlige fordi de krevde sykehusinnleggelse. CRS ble behandlet med steroider, antihistaminer og paracetamol (påkrevd premedisinering i syklus 1 og 2). 25,0 % av pasienter med CRS måtte ha tillegg av tocilizumab, 21,8 % oksygen, og 6,0 % vasopressorer. Alle hendelser har gått tilbake, og ingen pasienter har hittil dødd av CRS i studien.

Andre vanlige bivirkninger med mosunetuzumab var nøytropeni, fatigue, hypofosfatemi og feber. De fleste bivirkningene var grad 1-2, bortsett fra nøytropeni. 64,6 % av pasientene opplevde grad 3-4 hendelser, vanligst var cytopenier, anemi og hypofosfatemi. Fire pasienter (1,8 %) har avsluttet behandling grunnet bivirkninger.

Andre lands vurderinger

Tilsvarende metode er vurdert av blant annet NICE i Storbritannia og Scottish Medicines Consortium i Skottland (9, 10). Begge land baserte sine vurderinger på indirekte sammenligninger av mosunetuzemab med andre komparatorer enn hva som er aktuelt i Norge. Dokumentasjonen som lå til grunn for mosunetuzumab var den samme studien som i Norge.

Ingen av landene anbefaler at mosunetuzumab tas i bruk til aktuell indikasjon. Begge landene konkluderer med at mosunetuzemab ikke er kostnadseffektiv. De påpeker stor grad av usikkerhet i kostnadseffektivitetsestimaterne. De viktigste usikkerhetsmomentene som trekkes frem skyldes at de kliniske dataene for mosunetuzemab kommer fra en enarmet studie med begrenset oppfølgingstid, og modeller for økonomisk analyse som er basert på usikre indirekte sammenligninger.

Legemiddelverkets vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Data fra den åpne fase I/II studien av mosunetuzumab viser en høy andel med oppnådd komplett respons (60 %). Effektdata i en lavere dosekohort viser noe lavere KR-rate på 45,7 %, dette anses som støttende for effektresultatene.

² CRS er en systemisk inflammatorisk respons på T-celleaktivering. Immunterapi som baserer seg på cytotoksiske T-celler, for eksempel bispesifikke antistoffer eller CAR-T celler, kan skyte over mål og føre til en cytokinstorm som varierer i alvorlighetsgrad fra milde, influensalignende symptomer til en alvorlig hyperinflammatorisk respons, som kan ramme alle organsystemer. CRS inndeles i 4 alvorlighetsgrader. Alvorlige tilfeller karakteriseres gjerne med høy feber, hypoksi, hypotensjon, kapillærlekkasje, sirkulasjonssvikt og eventuelt multiorgansvikt. Tilstanden er livstruende, og krever behandling av intensivmedisiner. Cytokinstormen skyldes i hovedtrekk en kjedereaksjon som starter med massiv frigjøring av interferon- γ (INF- γ) fra aktiverte T-celler og tumorceller, og som resulterer i frigjøring av multiple cytokiner, hvorav interleukin-6 (IL-6) regnes som den viktigste (fra legemiddelhåndboka.no).

Sekundære effektendepunkter viser også høye responsrater (81 % ORR) og tilsynelatende lange responsvarigheter, med 73,7 % og 67,6 % av de med KR hendelsesfrie etter henholdsvis 12 og 18 måneder. Median PFS ble estimert til 17,9 måneder. 93 % er fortsatt i live ved 12 måneder. EMA skriver i sin vurdering av markedsføringstillatelsen (MT) for Lunsumio at studieresultatene med mosunetuzumab anses som relevante for pasientgruppen og tyder på klinisk betydningsfull effekt. EMA har vurdert resultatene som konsistente også hos subgrupper med antatt dårlig prognose, som skjøre pasienter 65 år og eldre, pasienter med progressiv sykdom innen 24 måneder etter første behandling, pasienter med «bulky» sykdom og pasienter med mellom- til høyrisiko FLIPI-score. Videre vurderes resultatene fra sekundære effektendepunkter å støtte primærendepunktet, spesielt trekkes frem høye responsrater og lang responsvarighet. Resultatene anses også støttet av effektdata i den lavere dosekohorten. Det påpekes at andelen pasienter som oppnådde KR og responsvarigheten i studien med mosunetuzumab er sammenlignbar med resultater oppnådd på CAR-T behandling (e.g. aksikabtagen ciloleucel) hos pasienter med FL etter minst tre tidligere behandlinger. EMA mener resultatene sannsynligvis vil bety overlevelsesevinst. Videre trekkes det frem at mosunetuzumab er et nytt behandlingsprinsipp med potensiale for terapeutisk fordel sammenlignet med tilgjengelige behandlinger, kombinert med en håndterbar sikkerhetsprofil. Det presiseres imidlertid at data er ufullstendige på grunn av studiedesignet som er uten kontrollgruppe og inkluderte få pasienter, noe som gjør at verdien av effektresultatene i kontekst med andre tilgjengelige behandlingsalternativer, er usikker. (6). Det er bestilt en metodevurdering av CAR-T behandlingen aksikabtagen ciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktær follikulært lymfom etter tre eller flere systemiske behandlinger (ID2021_014), men firma har ikke levert dokumentasjon.

En kontekstualisering av effektresultatene sett i sammenheng med idelalisib, som anses å være den mest relevante komparatoren i Norge, kan gi et inntrykk av de oppnådde resultatene med mosunetuzumab. Den kliniske studien 101-09 (DELTA) dannet grunnlaget for markedsføringstillatelsen av Zydelig som monoterapi til behandling av voksne pasienter med FL som er refraktære overfor to tidligere behandlingslinjer. DELTA var en enarmet multisenterstudie av pasienter (n=125) med indolent NHL hvor det ble vist en klinisk relevant responsrate (ORR) på behandlingen med idelalisib (11). Pasientene i studien var refraktære for rituksimab og alkyliserende cytostatika. 90 % av pasientene var refraktære mot siste behandling. Median alder var 64 år, og pasientene hadde mottatt median 4 tidligere behandlinger. I undergruppen av pasienter med FL i denne studien (n=72) var ORR 55,6 %, KR raten var 16,7 % og median PFS var 11 måneder. Median overlevelse var 61,2 måneder. Naive sammenligninger av effektresultater mellom to ulike studier har åpenbare svakheter og kan ikke brukes til å antyde relativ effekt av behandlingene. Dette er spesielt relevant i studier av tilbakefallende/refraktært FL, som er en særlig heterogen pasientpopulasjon når det gjelder sykdomsutvikling, historisk behandling og prognose.

Ressursbruk

Pasienter som oppnår komplett respons på behandling med mosunetuzumab behøver ikke å behandles i mer enn 8 sykluser. Pasienter som oppnår delvis respons eller har stabil sykdom etter 8 sykluser med behandling, skal få ytterligere 9 behandlingssykluser (totalt 17 sykluser), med mindre pasienten opplever uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Median antall behandlingssykluser i studien GO29781 var 8. En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av mosunetuzumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Tilbakefallende eller behandlingsresistent FL etter minst to tidligere behandlingslinjer, er en alvorlig tilstand. For disse pasientene viser publiserte studier median PFS fra om lag 1 år for tredjelinjepasienter, fallende til 0,5 år for pasienter i 6. linje. Median OS var mellom 4,8 til 8,8 år for tredjelinjepasienter og 1,9 år for pasienter i 6. linje (1-3).

I en tidligere metodevurdering ble absolutt prognosetap beregnet til omtrent 12 QALY for pasienter med rituksimab-refraktær FL behandlet med bendamustin monoterapi (se ID2016_013). Disse pasientene hadde tidligere fått behandling med rituksimab, de fleste i kombinasjon med kjemoterapi, og hadde i hovedsak mottatt 1-2 behandlinger før behandling med bendamustin. De var dermed noe tidligere i behandlingsforløpet enn pasienter som ble inkludert i mosunetuzumab studien.

I metodevurderingen av idelalisib (Zydelig) til behandling av refraktært follikulært lymfom, ble absolutt prognosetap vurdert til 13 QALY for aktuelle pasienter med datidens behandling (se ID2014_020).

Usikkerhet

Det er en svakhet at den kliniske studien av mosunetuzumab ikke inkluderer en kontrollgruppe. Dette gjør det vanskelig å vurdere nytten av behandlingen med mosunetuzumab sammenliknet med dagens behandling, som for en stor andel av disse pasientene i Norge vil være idelalisib. Resultatene med mosunetuzumab er fra en ukontrollert, enarmet studie med få pasienter. Hovedendepunktet i studien, komplett responsrate, er ikke et etablert surrogatendepunkt for overlevelse i studier av follikulært lymfom (6). Videre er oppfølgingstiden i studien relativt kort, og modne data på responsvarighet og overlevelse foreligger ikke.

På bakgrunn av at effekt- og sikkerhetsresultatene er basert på en enarmet fase I/II studie, så ble betinget MT innvilget. En bekreftende fase III studie med primærendepunkt PFS er påkrevd for å konvertere til en full MT. Studie GO41909 er pågående og er en randomisert fase III studie av mosunetuzumab i kombinasjon med lenalidomid sammenlignet med rituksimab i kombinasjon med lenalidomid hos pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent FL etter minst en tidligere systemisk behandling. Resultater forventes første kvartal 2026. (6) Relative effektdata herfra vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av mosunetuzumab ved tilbakevendende eller behandlingsresistent FL, men Legemiddelverket bemerker at intervensjonen som gis i fase III-studien (mosunetuzumab i kombinasjon med lenalidomid) er forskjellig fra foreliggende metode (mosunetuzumab som monoterapi), samt at studien inkluderer pasienter i en tidligere behandlingslinje.

Statens legemiddelverk, 28-12-2023

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Maria Almlöf
Saksutreder

Referanser

1. Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, Ni A, Smith K, Ying Z, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups. *Blood Cancer Journal*. 2020;10(7):74.
2. Alperovich A, Batlevi C, Smith K, Ying Z, Soumerai JD, Copeland AR, et al. Benchmark of Progression Free Survival for Multiple Lines of Therapy in Follicular Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *Blood*. 2016;128(22):2955-.
3. Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, García O, Nadeu F, Mozas P, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era. *Br J Haematol*. 2019;184(5):753-9.
4. Kreftregisteret. Årsrapport 2022 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter. 2022.
5. Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje. Lymfekreft - handlingsprogram. 2023.
6. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use. . CHMP assessment report Lunsumio. 2022.
7. Statens legemiddelverk. . Preparatomtale Lunsumio. 2023.
8. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(5):579-86.
9. National Institute for Health and Care Excellence. . Mosunetuzumab for treating relapsed or refractory follicular lymphoma. Technology appraisal guidance [TA892]. 2023.
10. Scottish Medicines Consortium. Mosunetuzumab (Lunsumio) as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) who have received at least two prior systemic therapies. 2023.
11. Statens legemiddelverk. Produktomtale Zydelig.

Appendiks 1: Logg

[tekst i klammer] er kolonnenavn i JARVIS

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Lunzumio	07-06-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-03-2022
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-10-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	16-11-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	22-11-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	27-11-2023
Rapport ferdigstilt	28-12-2023
Total tid hos Legemiddelverket ³	71 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	na
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket⁴	71 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	35 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	39 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Øyvind Mikkelsen Ottestad	Akershus universitetssykehus
<p>Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten</p>	

Saksutredere Legemiddelverket	
Navn	Stillingstittel
Maria Almlöf	Seniorrådgiver

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemiddelverkets rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til Legemiddelverket før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer Legemiddelverket prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en forenklet metodevurdering søker Legemiddelverket å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider (www.legemiddelverket.no).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Roche har fått mulighet til å levere et 1-2 siders vedlegg som vedlegges rapporten og følger saken. Roche har imidlertid valgt å ikke gjøre det i denne saken.