



**Opinia nr 41/2020**  
**z dnia 28 kwietnia 2020 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-**  
**Webera-Oslera (ICD-10: I78.0)**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Avastin (bewacyzumab) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0)

W ramach analizy skuteczności klinicznej przedstawiono wyniki badań obserwacyjnych (opisane również w przeglądzie systematycznym), które wskazują na możliwe korzyści z zastosowania bewacyzumabu w leczeniu skazy naczyniowej Rendu-Webera-Oslera w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz zmiany parametrów klinicznych takich, jak wzrost stężenia hemoglobiny, zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję czerwonych krwinek, wlewów żelaza oraz zmniejszenie wskaźnika nasilenia krwawienia z nosa (ang. epistaxis severity score, ESS).

Eksperti kliniczni również pozytywnie odnoszą się do zastosowania bewacyzumabu w ocenianym wskazaniu, wskazując, iż korzyść z jego zastosowania przeważa nad ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi.

Mając na uwadze, że w ocenianym wskazaniu wykorzystano już wszystkie dostępne refundowane opcje terapeutyczne oraz brak jest alternatywnych technologii lekowych, zastosowanie bewacyzumabu w ww. wskazaniu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jest uzasadnione.

**Przedmiot zlecenia**



Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ujętymi w zleceniu wskazanie dotyczy wrodzonej naczyniakowatości krwotocznej przebiegającej z wieloukładową dysplazją naczyniową charakteryzującą się teleangiektazjami i malformacjami naczyń tętniczych i żylnych skóry, nosa, płuc i przewodu pokarmowego oraz centralnego systemu nerwowego. Nasilone krwotoki z nosa, ucha i do przewodu pokarmowego występują codziennie w liczbie do 8 dziennie, skutkiem czego jest wystąpienie skrajnej anemii pokrwotocznej wymagającej hospitalizacji i przetoczeń krwi. W przebiegu dotychczasowego leczenia stosowano wlewy dożylny preparatu żelaza, preparaty krwiopochodne, doustne leki przeciwfibrinolityczne i uszczelniające naczynia krwionośne.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Wrodzona naczyniakowatość krwotoczna (ang. hereditary hemorrhagic telangiectasia, HHT), inaczej choroba Rendu, Oslera i Webera, zaliczana jest do skaz krwotocznych naczyniowych wrodzonych. HHT jest chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, warianty patogenne w genach ENG, ACVRL1 lub SMAD4 zidentyfikowano u większości pacjentów.

Wrodzona naczyniakowatość krwotoczna to choroba rzadka (ORPHA 774) charakteryzująca się różnymi wadami naczyniowymi, w tym krwawieniem z nosa, rozszerzeniem naczyń krwionośnych (teleangiektazje) i malformacjami tętniczo-żylnymi (ang. arteriovenous malformations, AVM) w płucach, wątrobie i mózgu.

Dla populacji pacjentów z HHT można spodziewać się skrócenia oczekiwanej długości życia, jednak w przypadku poszczególnych pacjentów jest to zależne od ciężkości choroby. U pacjentów bez zmian w narządach wewnętrznych, takich jak malformacje tętniczo-żylny w wątrobie, mózgu lub płucach, spodziewana długość życia będzie zbliżona do populacji ogólnej. Jednak u około 10% pacjentów nastąpi zgon lub wycieńczenie spowodowane powikłaniami naczyniowymi.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza występuje często u pacjentów z HHT. Przyczyną niedoboru żelaza jest przewlekła utrata krwi z powodu teleangiektazji (np. błony śluzowej nosa lub przewodu pokarmowego). U około 5% pacjentów z HHT mogą wystąpić ciężkie krwotoki z krwawienia z nosa lub AVM jelit. W konsekwencji prowadzi to do niedokrwistości mikrocytarnej bądź normocytowej i objawów zmęczenia, mogą też wystąpić powikłania sercowe i płucne

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach, w przypadku rozpatrywania zlecenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) oceniane leczenie ma zastosowanie w sytuacji, gdy zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Ekspert kliniczny jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu wskazał: przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych wraz z dożylnym podaniem żelaza, operacje laryngologiczne w obrębie jamy nosa, kwas traneksamowy, leki estrogenowe (wskazanie pozarejestacyjne).

Należy jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, są to terapie stosowane na wcześniejszych etapach leczenia niż miałyby być zastosowana terapia bewacyzumabem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz informacje ze zlecenia MZ o wykorzystaniu dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Bewacyzumab jest rekombinowanym, humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym produkowanym z użyciem technologii DNA, w komórkach jajnika chomika chińskiego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Avastin jest wskazany:

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą o paklitaksel jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych).
- w skojarzeniu z kapecytabiną jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni.
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa.
- w skojarzeniu z erlotynibem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, z aktywującymi mutacjami w genie receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR).
- w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.
- w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej.
- w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związki platyny raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, którzy otrzymali wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii i u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF.
- w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej włączono:

- przegląd systematyczny Rosenberg 2019, dotyczący oceny skuteczności bewacyzumabu *i.v.* w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z HHT. Do przeglądu włączono 8 badań opisujących serie przypadków oraz 33 opisy przypadków, obejmujące łącznie 195 pacjentów z HHT. Nie przedstawiono długości okresu obserwacji;
- jednośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Vazquez 2020, obejmujące 22 dorosłych pacjentów z HHT, u których wystąpiła oporna na leczenie niedokrwistość z niedoboru żelaza (ang. iron deficiency refractory anemia, IDRA) (N=13), przewlekła niewydolność serca (III-IV klasa NYHA) (N=4) lub oba schorzenia (N=3). Mediana okresu obserwacji dla całej kohorty wynosiła 404 dni (zakres 45-2002 dni);
- badanie obserwacyjne Buscarini 2019 odnoszące się do bezpieczeństwa bewacyzumabu, w którym bewacyzumab otrzymywało 69 pacjentów z HHT, w tym 37 (51%) pacjentów ze względu na niewydolność serca z wysoką pojemnością minutową/malformacje tętniczo-żylnie wątroby, 32 (49%) chorych z powodu krwawień.. Średni czas leczenia wyniósł 11 miesięcy;
- retrospektywne badanie Al-Samkari 2019 (abstrakt konferencyjny), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w leczeniu przewlekłych krwawień i anemii w HHT, w którym udział wzięło 140 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia bewacyzumabem wyniosła 23 (zakres: 3-96) miesiące.

### Skuteczność

#### Rosenberg 2019

Spośród 162 pacjentów (łącznie liczba pacjentów w 8 opisach serii przypadków) odpowiedź na leczenie bewacyzumabem i ograniczenie krwawień uzyskano u 141 (87%) chorych. Krwawienie z nosa lub krwawienie z przewodu pokarmowego było wskazaniem do leczenia u 106 pacjentów, z których 92 (87%) uzyskało odpowiedź na leczenie dożylnym bewacyzumabem. Zmniejszenie krwawień odnotowano również u 49 na 56 (88%) pacjentów z malformacjami naczyniowymi wątroby.

W publikacjach przedstawiających opisy przypadków, odpowiedź na leczenie bewacyzumabem odnotowano u 30 na 33 (91%) Pacjentów. Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie ze względu na występujące krwawienia z nosa lub krwotoki z przewodu pokarmowego.

Łącznie spośród 139 pacjentów (przedstawione w opisach przypadków) u których krwawienie z nosa lub krwawienie z przewodu pokarmowego było wskazaniem do leczenia, u 122 (88%) z nich leczenie bewacyzumabem było skuteczne.

Łącznie, odpowiedź na leczenie (określona w oparciu o zmniejszenie krwawień, zmniejszeniem zapotrzebowania na transfuzję i/lub zwiększenie poziomu hemoglobiny) bewacyzumabem podawanym dożylnie wystąpiła u 171 na 195 (88%) pacjentów z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną.

Według autorów przeglądu krwawienia z nosa i krwawienia z przewodu pokarmowego u części pacjentów powodują anemię, a w przypadku ciężkich krwawień - konieczność powtarzających się transfuzji krwi. W przeglądzie nie podano wyników dla parametrów (m.in. poziom hemoglobiny, liczba transfuzji) bezpośrednio odnoszących się do anemii pokrwotocznej.

#### Vazquez 2020

U pacjentów z HHT z oporną na leczenie niedokrwistością z niedoboru żelaza lub przewlekłą niewydolnością serca, po trzech miesiącach od rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem *i.v.* zaobserwowano wzrost stężenia hemoglobiny z 8,1 g/dl (IQR: 7,2-8,4) do 10,9 g/dl (IQR: 9,5-12,8) ( $p=0,01$ ;  $N=14$ ). Poprawa wyjściowego poziomu hemoglobiny utrzymała się przez okres 12 miesięcy.

Wraz z poprawą poziomu hemoglobiny nastąpił znaczny spadek zapotrzebowania na jednostki krwi wśród pacjentów (z 4 (IQR: 2-6) do 0 (IQR: 0-1) w okresie 3 miesięcy). Zapotrzebowanie było istotnie mniejsze również po 12 miesiącach.

Nie stwierdzono znaczącego spadku zapotrzebowania na żelazo, jednak u 25% pacjentów dawka dożylnego żelaza wyniosła 1 000 mg w trakcie okresu obserwacji (mediana wyjściowego zapotrzebowanie na infuzję żelaza wynosiła 1400 mg (IQR: 1000–2900)),

W odniesieniu do krwawień z nosa, wykazano istotne zmniejszenie ESS przez dwanaście miesięcy leczenia bewacyzumabem ( $p=0,048$ ), wartości wynosiły odpowiednio:

- 1,01 (IQR: 0,3–4,7) przed leczeniem;
- 0,28 (IQR: 0–2,3) po 3 miesiącach ( $p=0,01$ ,  $N=14$ ),
- 0 (IQR: 0–2,3) po 6 miesiącach ( $N=13$ ),
- 1,52 (IQR: 0–3,2) po 12 miesiącach ( $N=9$ ).

W ciągu pierwszych 3 miesięcy, u około 64% pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie, definiowaną jako poziom hemoglobiny wynoszący co najmniej 10 g/dl oraz zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję o co najmniej 50%. Natomiast u 21% chorych wystąpiło zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję o co najmniej 50%, jednak bez osiągnięcia stężenia hemoglobiny wyższego niż 10 g/dl. Po 12 miesiącach odpowiedź kliniczną stwierdzono u 44% pacjentów z HHT.

#### Al-Samkari 2019

U pacjentów z niedokrwistością występującą w przebiegu HHT ( $N=104$ ) po 3 miesiącach od rozpoczęcia terapii bewacyzumabem odnotowano wzrost średniego stężenia hemoglobiny z 8,6 g/dl (95% CI: 8,4-8,9) do 11,9 g/dl (95% CI: 11,4-12,5) ( $p<0,0001$ ), poziom hemoglobiny po 12 miesiącach wyniósł 12,5 g/dl (95% CI: 11,8-13,1) ( $p<0,0001$ ).

Podczas leczenia chorych, u których krwawienia z nosa były wskazaniem do leczenia ( $N=119$ ) nastąpił spadek średniej wartości ESS z 6,8 (95% CI: 6,4-7,1) do  $\leq 3,5$  (95% CI: 3,0-4,0) ( $p<0,0001$ ).

Po rozpoczęciu terapii u pacjentów wymagających przetoczenia krwinek czerwonych ( $N=81$ ) zaobserwowano zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje. W ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia mediana zużytych jednostek krwi wyniosła 8 (IQR: 3-16), natomiast po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia bewacyzumabem mediana potrzebnych jednostek krwi spadła do 0 (IQR: 0-2) ( $p<0,0001$ ).

Podobnie u pacjentów wymagających wlewów żelaza ( $N= 99$ ) zapotrzebowanie zmniejszyło się z mediany 4 (IQR: 2-8) infuzji do 2 (IQR: 1-3) infuzji ( $p<0,0001$ ) w ciągu pierwszych 6 miesięcy.

Zapotrzebowanie na transfuzje czerwonych krwinek i wlewy żelaza uległy dalszej redukcji? wraz z trwającym leczeniem. Po 12 miesiącach mediana potrzebnych przetoczeń wyniosła 0 (IQR: 0-0), podobnie mediana wlewów żelaza była równa 0 (IQR: 0-2), zapotrzebowanie zmniejszyło się o odpowiednio 86% i 66% w odniesieniu do stanu przed leczeniem. Poprawa wystąpiła niezależnie od wyjściowego nasilenia krwawienia.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Rosenberg 2019

Najczęstszym raportowanym zdarzeniem niepożądanym było nadciśnienie tętnicze (NT), które odnotowano u 17 (9%) pacjentów. Pięciu pacjentów (3%) zmarło w trakcie okresu obserwacji (w przeglądzie nie podano informacji o długości okresu obserwacji), żadna ze śmierci nie została bezpośrednio powiązana z terapią bewacyzumabem.

#### Vazquez 2020

Terapia bewacyzumabem była dobrze tolerowana w grupie pacjentów z niedokrwistością lub niewydolnością serca. Ogółem, spośród 22 pacjentów z HHT, u 4 zaobserwowano trudne gojenie się ran, u 2 dwóch wystąpiło pogorszenie wcześniej występującego nadciśnienia tętniczego, astenię lub ból mięśni raportowano u 4 pacjentów. Niedokrwieny udar mózgu wystąpił u 1 pacjenta, jednak zdarzenia nie można było jednoznacznie przypisać terapii bewacyzumabem. Żadne zdarzenie niepożądane nie było wystarczająco poważne, aby przerwać leczenie.

Podczas okresu obserwacji 6 (30%) pacjentów zmarło, 4 w grupie z przewlekłą niewydolnością serca ze względu na ciężką niewydolność serca lub wstrząs septyczny. W grupie pacjentów z anemią stwierdzono dwa zgony, jeden z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, przyczyną drugiego była nefropatia kontrastowa po plastyce zastawki aortalnej.

#### Buscarini 2019

Spośród 69 pacjentów z HHT stosujących bewacyzumab zdarzenia niepożądane (33 zdarzenia) raportowano u 28 pacjentów (41%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały bóle stawów, które pojawiły się u 9 (13%) pacjentów oraz nadciśnienie, które wystąpiło u 5 (7%) chorych. 32 zdarzenia niepożądane były stopnia 1-3, średnia częstość ich występowania wyniosła 50/100 osobolat.

Wystąpił jeden zgon w wyniku masywnego krwiopłucia podczas oczekiwania na nagłą embolizację malformacji tętniczo-żylnych płuc. Zdarzenie zostało uznane za prawdopodobnie związane z bewacyzumabem.

Według autorów publikacji przy rozważaniu korzyści płynących ze stosowania bewacyzumabu u pacjentów z HHT należy wziąć pod uwagę, że terapia ta wiąże się z narażeniem pacjentów na wystąpienie zdarzeń niepożądanych (0,40 AE na pacjenta), w tym ciężkich prowadzących do zgonu.

#### Al-Samkari 2019

Bewacyzumab był dobrze tolerowany. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z bewacyzumabem wystąpiły u 36% pacjentów, najczęściej występowało nowo zdiagnozowane NT lub pogorszenie nadciśnienia (16%) i zmęczenie (9%). U żadnego pacjenta nie rozwinęła się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. 4% pacjentów (5 osób) przerwało leczenie bewacyzumabem z powodu zdarzeń niepożądanych, natomiast 2% pacjentów (3 osoby) zaprzestało leczenia z powodu braku jego skuteczności.

#### *Dodatkowe informacje nt. bezpieczeństwa*

Zgodnie z ChPL Avastin do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących ciężkich działań niepożądanych zalicza się następujące stany: należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyzartria, ból głowy, zaburzenie smaku, zaburzenie oka, zwiększone łzawienie, nadciśnienie, zakrzepica zatorowa (żylna), duszność, nieżyt nosa, krwawienie z nosa, kaszel, krwotok z odbytnicy, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaparcia, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, komplikacje w gojeniu ran, zapalenie skóry złuszczone, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, ból mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała.

W raporcie ze spotkania Komisji PRAC z dnia 11-14 lutego 2019 (PRAC 2019) podano informację o nowym sygnale dotyczącym występowania zawału śledziony u pacjentów stosujących produkt Avastin.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Avastin. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Natomiast według opinii eksperta klinicznego korzyść z zastosowania bewacyzumabu przeważa nad ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi.

### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem odnalezionych dowodów naukowych jest ich niska jakość (badania obserwacyjne, głównie opisy serii przypadków i opisy przypadków) i brak grupy kontrolnej. Należy jednak zwrócić uwagę, że są one liczne, łącznie obejmują znaczą grupę pacjentów i wydają się potwierdzać skuteczność bewacyzumabu i.v. w leczeniu HHT. Dodatkowo, badanie Al-Samkari 2019 (którego populacja była najbardziej zbliżona do wnioskowanej) dostępne jest jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, co również ogranicza wnioskowanie na jego podstawie.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Oszacowania kosztu 3-miesięcznej / rocznej terapii bewacyzumabem 1 pacjenta wynosi:

- [REDAKTOWANE] - na podstawie danych z wniosku;
- 19 686,24 PLN / 78 744,96 PLN brutto - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące masy ciała (dawkowanie jest zależne od masy ciała pacjenta, co będzie wpływać na rzeczywiste koszty leczenia).

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Według opinii eksperta klinicznego liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie nie więcej 50-100 osób. Oszacowania eksperta zostały oparte na danych epidemiologicznych przy założeniu, że częstość HHT wynosi ok. 1/10 000, natomiast ciężki przebieg może dotyczyć około 2-3% wszystkich pacjentów.

Według szacunków w oparciu o dane NFZ za lata 2017-2019 średnia roczna liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: I78.0 wynosi ok. 916 pacjentów. Przyjmując założenie eksperta klinicznego dotyczące odsetka pacjentów z ciężkim przebiegiem HHT (2-3% wszystkich pacjentów z HHT), oceniana interwencja może być stosowana w populacji liczącej do 27 pacjentów.

Na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 27 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: [REDAKTOWANE] / 531 528 zł ( dane kosztowe z wniosku/Obwieszczenia MZ) Przy założeniu maksymalnej liczebności populacji, tj. 50 pacjentów, koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego mogą wynieść 648 000 zł/984 312 zł (dane kosztowe z wniosku/Obwieszczenia MZ).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia. Zgodnie z analizą kliniczną wymagana dawka wynosi 5 mg/kg m.c., jest zatem zależna od masy ciała chorych. Należy też zaznaczyć, że u niektórych pacjentów może być wymagane powtórzenie leczenia lub terapia podtrzymująca.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno międzynarodowe wytyczne: HHT Foundation International – Faughnan 2009 dotyczące leczenia pacjentów z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną (HHT). Ze względu na datę powstania w wytycznych nie odniesiono się do bewacyzumabu.

Odnaleziono także sygnowany przez European Hematology Association (EHA) przegląd Kritharis 2018, dotyczący diagnozy i leczenia HHT, w tym zawierający algorytm leczenia anemii w przebiegu HHT. Według przeglądu bewacyzumab i.v. jest zalecany na końcu ścieżki terapeutycznej w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza u pacjentów HHT – w przypadku braku odpowiedzi na leczenie antyfibrynolityczne lub gdy leczenie jest przeciwwskazane.

Ponadto uwzględniono francuskie wytyczne SFORL – Robard 2017, z tym że należy zaznaczyć, że są to zalecenia otolaryngologiczne skupiające się na postępowaniu z krwawieniami z nosa u pacjentów z HHT. Wytyczne te zalecają systemowe leczenie bewacyzumabem na końcu ścieżki terapeutycznej leczenia krwawień z nosa w HHT.

## **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.03.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.764.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. po 16 ml we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 89/2020 z dnia 27 kwietnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0) oraz raportu nr OT.422.31.2020 „Avastin (bewacyzumab) we wskazaniu: skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” Data ukończenia: 22 kwietnia 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*