



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.31.2020

Data ukończenia: 22 kwietnia 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Roche Registration GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Roche Registration GmbH) 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration GmbH.

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AE	Zdarzenie lub zdarzenia niepożądane (adverse event(s))
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cure HHT	Cure Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia
EHA	European Hematology Association
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESS	wskaźnik nasilenia krwawienia z nosa (epistaxis severity score)
Hb	Hemoglobina
HHT	Wrodzona naczyniakowatość krwotoczna (hereditary hemorrhagic telangiectasia)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
i.v.	dożylnie
IQR	Rozstęp międzykwartyłowy (interquartile range)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
m.c.	masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCI	National Cancer Institute
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
p.o.	doustnie
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SFORL	Société Franc, aise d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VASCERN	Vascular Disease European Reference Network
VEGF	Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	12
3.1. Przegląd Agencji	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.1.4. Dodatkowe informacje	16
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	18
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	19
6. Konkurencyjność cenowa	22
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	23
8. Piśmiennictwo	24
9. Załączniki.....	26
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	26

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLD.4530.764.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 30.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- 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).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjentka z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną przebiegającą z wieloukładową dysplazją naczyniową charakteryzującą się teleangiectazjami 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 ilości do 8 dziennie i doprowadziły do skrajnej anemii pokrwotocznej wymagającej hospitalizacji i przetoczeń. W przebiegu dotychczasowego leczenia u pacjenta stosowano wlewy dożylnie preparatu żelaza, preparaty krwiopochodne, doustne leki przeciwfibrinolityczne i uszczelniające naczynia krwionośne.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym.

Produkt leczniczy Avastin nie był dotychczas oceniany przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu

Problem zdrowotny

ICD-10: I78.0 Dziedziczne, krwotoczne rozszerzenie naczyń włosowatych (Choroba Rendu-Oslera-Webera)

Skaza krwotoczna naczyniowa to pojawianie się płaskich lub grudkowych wykwitów na skórze lub błonach śluzowych z powodu wady lub uszkodzenia naczyń krwionośnych.

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 (teleangiectazje) 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-żylnie 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 teleangiectazji (np. błony śluzowej nosa lub przewodu pokarmowego). U około 5% pacjentów z HHT mogą wystąpić ciężkie krwotoki z krwawienia z nosa i/lub AVM jelit. W konsekwencji prowadzi to do niedokrwistości mikrocytarnej bądź normocytovej i objawów zmęczenia, mogą też wystąpić powikłania sercowe i płucne

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według opinii eksperta klinicznego HHT prowadzi do takich skutków jak: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia, ale zależy to od przebiegu klinicznego. *Bewacyzumab stanowi szansę dla pacjentów z najcięższym przebiegiem klinicznym HHT.*

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do opracowania włączono następujące dowody naukowe:

- przegląd systematyczny Rosenberg 2019 (N=195) dotyczący skuteczności bewacyzumabu *i.v.* w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z HHT,

- jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Vazquez 2020 (N=20) dotyczące skuteczności bewacyzumabu *i.v.* u pacjentów z HHT – opublikowane po dacie wykonania wyszukiwania dowodów naukowych w przeglądzie Rosenberg 2019,
- badanie obserwacyjne Buscarini 2019 odnoszące się do bezpieczeństwa bewacyzumabu - opublikowane po dacie wykonania wyszukiwania dowodów naukowych w przeglądzie Rosenberg 2019.

Ponadto zdecydowano się dodatkowo włączyć retrospektywne badanie Al-Samkari 2019 (N=140) dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego, ze względu na dużą liczbę włączonych pacjentów (znacznie przekraczającą liczbę pacjentów w innych odnalezionych badaniach), oraz fakt, że badanie dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w leczeniu przewlekłych krwawień i anemii w HHT, a więc było dedykowane populacji zbliżonej do populacji określonej we wniosku RDTL.

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 i/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 46 (88%) pacjentów z malformacjami naczyniowymi wątroby.

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

Łącznie spośród 139 pacjentów, u których krwawienie z nosa i/lub krwawienie z przewodu pokarmowego było wskazaniem do leczenia, u 122 (88%) z nich leczenie bewacyzumabem było skuteczne. Łącznie, odpowiedź na leczenie bewacyzumabem podawanym dożylnie wystąpiła u 171 (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 bezpośrednio odnoszących się do anemii pokrwotocznej.

Najczęstszym raportowanym zdarzeniem niepożądanym było nadciśnienie, 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.

Według autorów publikacji Rosenberg 2020 wyniki przeprowadzonego przeglądu pozwalają przypuszczać, że terapia indukująca bewacyzumabem *i.v.*, stosowanym w dawce 5mg/kg m.c. co 3 tygodnie, od 3 do 6 podań, po której następuje terapia podtrzymująca (stosowana w razie potrzeby lub wg ustalonego wcześniej schematu), stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z ciężkimi krwawieniami z nosa i/lub krwawieniami z przewodu pokarmowego. Jakkolwiek należy zachować ostrożność ze względu na brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa w tej populacji pacjentów. Celowe wydaje się przeprowadzenie badania RCT, co może być utrudnione ze względu na rzadkość występowania HHT.

Vazquez 2020

W ciągu pierwszych trzech miesięcy, u około 64% pacjentów z HHT uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie, definiowaną jako poziom hemoglobiny wynoszący co najmniej 10g/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 10g/dl. Po dwunastu miesiącach odpowiedź kliniczną stwierdzono u 44% pacjentów z HHT.

Terapia bewacyzumabem była dobrze tolerowana w grupie pacjentów z niedokrwistością i/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, astenie lub ból mięśni raportowano u czterech pacjentów. Niedokrwieny udar mózgu wystąpił u jednego pacjenta, jednak zdarzenia nie można było jednoznacznie przypisać bewacyzumabowi. Żadne zdarzenie niepożądane nie było wystarczająco poważne, aby przerwać leczenie. Podczas okresu obserwacji 6 (30%) pacjentów zmarło, czterech w grupie z przewlekłą niewydolnością serca ze względu na ciężką niewydolność serca i/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 (AE 5 stopnia) uznany za prawdopodobnie związany z terapią 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

U pacjentów z niedokrwistością występującą w przebiegu HHT (N=104) po trzech 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) ($p<0,0001$). 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 wlewy 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 poprawie wraz z trwającym leczeniem. Po 12 miesiącach mediana potrzebnych przetoczeń wyniosła 0 (IQR: 0-0), mediana wlewów żelaza była zaś 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.

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

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako:

- a) *Ponieważ skuteczność dostępnych sposobów leczenia u wybranych chorych na HHT jest bardzo niska, bewacyzumab stwarza szansę na poprawę kliniczną. Bez dodatkowych prób leczenia np. bewacyzumabem, pacjenci są skazani na transfuzję krwi w celu wyrównania ciągłych epizodów anemii.*
- b) *Korzyść przeważa nad ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi.*

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Ekspert kliniczny jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu wskazał: przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych + żelazo dożylnie, operacje laryngologiczne w obrębie jam nosa, kwas traneksamowy, leki estrogenowe (wskazanie pozarejestracyjne). 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.

Zgodnie z wnioskiem RDTL załączonym do zlecenia MZ u pacjentki stosowano wlewy dożylnie preparatu żelaza, preparaty krwiopochodne, doustne leki przeciwfibrinolityczne i uszczelniające naczynia krwionośne. Warto też zauważyć, że zabiegi laryngologiczne, przetoczenia KKCz, wlewy żelaza oraz leki antyfibrinolityczne w tym kwas traneksamowy są aktualnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu krwawień i niedokrwistości, zatem nie stanowią komparatora w przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowych, gdzie wszystkie refundowane opcje terapeutyczne zostały już wykorzystane.

Leki estrogenowe nie są refundowane w leczeniu krwawień lub niedokrwistości w przebiegu HHT, jednakże wydają się nie stanowić komparatora dla bewacyzumabu stosowanego w ramach RDTL pod względem celu terapeutycznego i ich usytuowania w ścieżce terapeutycznej. W wytycznych HHT Foundation International – Faughnan 2009 są rekomendowane jako alternatywa dla leczenia przeciwfibrinolitycznego w leczeniu krwotoków

do przewodu pokarmowego. Zgodnie z publikacją EHA – Kritharis 2018 terapia hormonalna, tj. estrogen i progestyny, bywa stosowana u pacjentów z HHT w celu redukcji powikłań krwawień, jednakże ze względu na potencjalne skutki uboczne nie jest to powszechna praktyka, ponadto wpływ terapii hormonalnej na poprawę parametrów hematologicznych jest dyskusyjny.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 miesięcznej terapii wynosi ██████ zł. Koszt ten jest ██████ niż ten wyznaczony na podstawie 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).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 27 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████ zł brutto. Przy założeniu maksymalnej liczebności populacji, tj. 50 pacjentów, koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego mogą wynieść ██████ zł.

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: liczby dawek, wielkości dawki i 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.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.03.2020 r., znak PLD.4530.764.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 30.03.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 2 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- 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).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: pacjentka z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną przebiegającą 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 ilości do 8 dziennie i doprowadziły do skrajnej anemii pokrwotocznej wymagającej hospitalizacji i przetoczeń. W przebiegu dotychczasowego leczenia u pacjenta stosowano wlewy dożylnie preparatu żelaza, preparaty krwiopochodne, doustne leki przeciwfibrinolityczne i uszczelniające naczynia krwionośne.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., produkt leczniczy Avastin jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 – C20)” oraz B.50 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)”.

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestrycyjnym.

Produkt leczniczy Avastin nie był dotychczas oceniany przez Agencję we wnioskowanym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: I78.0 Dziedziczne, krwotoczne rozszerzenie naczyń włosowatych (Choroba Rendu-Oslera-Webera)

Definicja

Skaza krwotoczna naczyniowa to pojawianie się płaskich lub grudkowych wykwitów na skórze lub błonach śluzowych z powodu wady lub uszkodzenia naczyń krwionośnych.

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. Rozpoznanie HHT stwierdza się jeśli spełnione są co najmniej trzy z czterech kryteriów Curaçao: (1) spontaniczne, nawracające krwawienia z nosa; (2) telangiektazje skóry lub błon śluzowych; (3) malformacje naczyniowe w płucach, wątrobie, przewodzie pokarmowym, układzie nerwowym; (4) wywiad rodzinny – u krewnych pierwszego stopnia wystąpiła HHT.

Źródło: MP Interna – Zawilska 2018, Robert 2020, Shovlin 2000.

Epidemiologia

Częstość występowania wrodzonej naczyniakowatości krwotocznej wynosi około 1-5/10 000, w Unii Europejskiej oszacowana zapadalność wynosi 1000 przypadków na rok, natomiast współczynnik chorobowości wynosi w przybliżeniu 6/10 000.

Źródło: Orphanet 2019, VASCERN 2016-2020

Rokowanie

Krwawienie z nosa jest najczęstszym objawem klinicznym HHT, dotyczącym ponad 95% pacjentów. Płucne malformacje tętniczo-żylne obserwuje się u 15–45% pacjentów, ale często pozostają bezobjawowe i nie zostają rozpoznane. Malformacje tętniczo-żylne w wątrobie obserwuje się u ponad 70% pacjentów w zależności od zastosowanej techniki przesiewowej, ale tylko u 8% pacjentów rozwinie się objawowa choroba wątroby.

Teleangiektazje przewodu pokarmowego są dość częste i występują u 70% pacjentów, mogą prowadzić do krwotoków i niedokrwistości. Malformacje naczyniowe mózgu występują rzadziej (10–23% pacjentów z HHT), ale ich konsekwencje mogą być śmiertelne.

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-żylnie 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. Według dostępnych danych literaturowych ryzyko zgonu w populacji pacjentów z HHT może być dwukrotnie wyższe niż u osób zdrowych z populacji ogólnej (Donaldson 2015, Kjeldsen 2000), natomiast oczekiwana długość życia krótsza o 7 lat (Sabba 2006).

Niedokrwistość z niedoboru żelaza¹ 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 i/lub AVM jelit. W konsekwencji prowadzi to do niedokrwistości mikrocytarnej bądź normocytowej i objawów zmęczenia, mogą też wystąpić powikłania sercowe i płucne.

Źródło: EHA – Kritharis 2018, Robert 2020

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga Kierownik Kliniki Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Uzasadnienie: *HHT prowadzi do [powyższych skutków], choć zależy to od przebiegu klinicznego. Bewacyzumab stanowi szansę dla pacjentów z najcięższym przebiegiem klinicznym HHT.*

¹ Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) definiuje niedokrwistość jako stężenie hemoglobiny mniejsze niż 13 g/dl u dorosłych mężczyzn i 12 g/dl u dorosłych kobiet niebędących w ciąży. (MP – Taylor 2015)

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Avastin]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Avastin (bewacyzumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. po 16 ml, EAN 5909990010493
Wnioskowane wskazanie	skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0)*
Wskazania zarejestrowane	<p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami.</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji z przewagą pacjentek HER-2 ujemnych).</p> <p>Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana 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. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną (rejestracja na podstawie badania przeprowadzonego w populacji pacjentek HER-2 ujemnych).</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z erlotynibem jest wskazany 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 czynnik wzrostu (EGFR).</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsiałym rakiem nerki.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną lub w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związek 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.</p> <p>Bewacyzumab w skojarzeniu z paklitakselem, topotekanem lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotem opornego na związek 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.</p> <p>Bewacyzumab, w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną lub alternatywnie u pacjentek, które nie mogą być leczone związkami platyny, w skojarzeniu z paklitakselem i topotekanem, jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentek z przetrwałym, nawrotowym lub przerzutowym rakiem szyjki macicy.</p>
Wnioskowane dawkowanie	1 fiolka po 16 ml (400 mg bewacyzumabu) co 3 tygodnie
Droga podania	we wlewie dożylnym
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

* Nazewnictwo przyjęte za pismem zleającym znak PLD.4530.764.2020.1.AB. Wg klasyfikacji ICD-10 nazwa jednostki chorobowej klasyfikowanej jako I78.0 brzmi: Dziedziczne, krwotoczne rozszerzenie naczyń włosowatych (choroba Rendu-Oslera-Webera). Wg Orphanet jest to: dziedziczna krwotoczna telangiectazja, a poprawnie zapisany synonim nazwy to: choroba Rendu, Oslera i Webera. W literaturze najczęściej używa się nazwy: wrodzona naczyniakowatość krwotoczna (ang. *hereditary hemorrhagic telangiectasia*, HHT).

Oceniane wskazanie – skaza naczyniowa Rendu-Webera-Oslera (ICD-10: I78.0) nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych produktu leczniczego Avastin.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skazy naczyniowej Rendu-Webera-Oslera wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 06.04.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci ze skazą naczyniową Rendu-Webera-Oslera (inaczej wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną, ang. <i>hereditary hemorrhagic telangiectasia</i> , HHT)	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	bewacyzumab podawany we wlewie dożylnym (<i>i.v.</i>)	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; badania RCT; badania jednoramienne; badania obserwacyjne	serie przypadków i opis przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu*, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

* w drodze wyjątku po wykonaniu przeglądu systematycznego zdecydowano się uwzględnić badanie dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego (uzasadnienie rozdz. 3.1.2)

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące dowody naukowe:

- najaktualniejszy i najobszerniejszy z odnalezionych przeglądów systematycznych – przegląd Rosenberg 2019 (N=195) dotyczący skuteczności bewacyzumabu *i.v.* w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z HHT,
- jednoośrodkowe retrospektywne badanie obserwacyjne Vazquez 2020 (N=20) dotyczące skuteczności bewacyzumabu *i.v.* u pacjentów z HHT – opublikowane po dacie wykonania wyszukiwania dowodów naukowych w przeglądzie Rosenberg 2019,
- badanie obserwacyjne Buscarini 2019 odnoszące się do bezpieczeństwa bewacyzumabu - opublikowane po dacie wykonania wyszukiwania dowodów naukowych w przeglądzie Rosenberg 2019.

Ponadto zdecydowano się dodatkowo włączyć retrospektywne badanie Al-Samkari 2019 (N=140) dostępne jedynie w postaci abstraktu konferencyjnego², ze względu na dużą liczbę włączonych pacjentów (znacznie przekraczającą liczbę pacjentów w innych odnalezionych badaniach), oraz fakt, że badanie dotyczyło skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu w leczeniu przewlekłych krwawień i anemii w HHT, a więc było dedykowane populacji zbliżonej do populacji określonej we wniosku RDTL.

Dodatkowo odnaleziono informacje o trwającym obecnie podwójnie zaślepionym randomizowanym badaniu BABH (NCT03227263), mającym na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bewacyzumabu *i.v.* w porównaniu

² abstrakt Al-Samkari 2019 zaprezentowano na 61st American Society of Hematology Annual Meeting 7-10 grudnia 2019, Orlando, Floryda. Badanie przeprowadzono przez *The International HHT Intravenous Bevacizumab Investigative Team study of Bleeding (InHIBIT-Bleed)* – międzynarodowa grupę zrzeszającą ośrodki leczenia HHT.

do placebo (0,9% roztwór chlorku sodu) w leczeniu ciężkich krwawień u pacjentów z HHT (wyniki badania nie są jeszcze dostępne).

Rosenberg 2019

Przegląd systematyczny, którego celem była ocena skuteczności bewacyzumabu podawanego dożylnie (*i.v.*) w leczeniu krwawień z nosa lub krwotoków z przewodu pokarmowego u pacjentów z ciężką wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną (HHT, ang. *hereditary hemorrhagic telangiectasia*). Ostatnie wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono 12 września 2018 r. Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.

Do przeglądu włączono 8 badań opisujących serie przypadków oraz 33 opisy przypadków, obejmujące łącznie 195 pacjentów z HHT.

Opisy serii przypadków: Al-Samkari 2018 (N=13), Chevan 2017 (N=21), Dupuis-Girod 2012 (N=25), Epperla 2016 (N=5), Guilhem 2017 (N=46), Iyer 2018 (N=34), Thompson 2014 (N=6), Rosenberg 2018 - niepublikowane³ (N=12).

Opisy przypadków: Amann 2015, Bennesser 2015, Bertoli 2017, Bernardes 2018, Bose 2009, Bourgue 2012, Brinkerhoff 2011, Brinkerhoff 2012, Busiek 2010, Castillo 2016, Epperla 2015, Cruikshank 2011, Fleagle 2012, Fliieger 2006, Fodstad 2010, Föllner 2012a, Föllner 2012b, Huemer 2016, Kochanowski 2015, Lazarki 2011, Lupu 2013, Marz 2011, Marzolo 2014, Morales 2012, Oosting 2009, Ospina 2017, Ou 2016, Parambil 2018, Patrizia 2010, Retornaz 2009, Riviere 2011, Sehl 2015, Wee 2014.

Badania serii przypadków objęły 162 pacjentów (101 kobiet, 61 mężczyzn), mediana wieku chorych wynosiła od 54 do 68 lat. W badaniach z 33 opisami przypadków, mediana wieku wynosiła 58 lat, pacjenci byli w wieku od 5 do 85 lat. Nie przedstawiono długości okresu obserwacji.

W większości włączonych do przeglądu badań dawka bewacyzumabu wynosiła 5mg/kg m.c. i podawana była co 2 lub 3 tygodnie przez okres 12 tygodni (w jednym opisie serii przypadków i jednym opisie przypadku bewacyzumab stosowany był co 4 tyg.). Wyjątek odnośnie stosowanej dawki i czasu trwania terapii stanowił opis serii przypadków Thompson 2014, w którym pacjenci otrzymywali niską dawkę bewacyzumabu (0,125 mg/kg m.c.) co 4 tygodnie przez okres 24 tygodni. Według autorów przeglądu zastosowanie bewacyzumabu *i.v.* w leczeniu ciężkich krwawień w HHT w dalszym ciągu jest uważane za podejście eksperymentalnie i nie ma zatwierdzonego jednolitego protokołu leczenia.

Odpowiedź na leczenie została określona w oparciu o zmniejszenie krwawień, zmniejszeniem zapotrzebowania na transfuzję i/lub zwiększenie poziomu hemoglobiny. W jednym badaniu (Guilhem 2017) skuteczność terapii określono wyłącznie w oparciu o ocenę kliniczną lekarzy, parametry obiektywne nie były możliwe do wykorzystania.

Vazquez 2020

Retrospektywne badanie obserwacyjne, jednośrodkowe (Argentyna) 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 serca⁴ (III-IV klasa NYHA) (N=4) lub oba schorzenia (N=3). Do badania włączono pacjentów, którzy rozpoczęli terapię bewacyzumabem *i.v.* w okresie od lipca 2013 do czerwca 2019 r. Mediana wieku wynosiła 63 (IQR: 49,5-71) lata, 12 (60%) chorych stanowiły kobiety. Mediana okresu obserwacji dla całej kohorty wynosiła 404 dni (zakres 45-2002 dni). W ramach standardowej terapii indukcyjnej wcześniej nieleczeni pacjenci otrzymali 6 podań bewacyzumabu o dawce 5 mg/kg m.c. co 14 dni. Terapia podtrzymująca została zdefiniowana jako otrzymywanie bewacyzumabu o dawce 5 mg/kg m.c. w różnych odstępach czasu (co 1, 2 lub 3 mies.) oraz różnej liczby dawek zależnej od odpowiedzi klinicznej na leczenie.

W grupie 16 pacjentów z niedokrwistością oporną na leczenie, 9 (56%) pacjentów stanowiły kobiety, mediana wieku wynosiła 65 (IQR: 55,5-71) lat. Głównymi przyczynami niedokrwistości były krwotoki z przewodu pokarmowego (N=11), krwawienia z nosa (N=2), u trzech pacjentów oba te czynniki.

Mediana liczby cykli leczenia w ciągu roku wyniosła 6 (IQR: 5-7), u 5 (31%) pacjentów powtórzono leczenie, ze względu na duży spadek stężenia hemoglobiny, natomiast u 6 (38%) chorych zastosowano terapię podtrzymującą z powodu łagodnego spadku poziomu hemoglobiny w czasie.

³ Do analizy włączono dodatkowo niepublikowane dane otrzymane dla 12 pacjentów otrzymujących bewacyzumab w szpitalu uniwersyteckim w Odense (Dania) w latach 2013-2017.

⁴ niewydolność serca z wysoką pojemnością minutową (ang. *high output cardiac failure*, HOCF) jest najczęstszym objawem występujących wtórnie do malformacji naczyniowych w wątrobie (ang. *hepatic vascular malformations*, HVMs).

Buscarini 2019

Badanie retrospektywne oparte na kwestionariuszu opracowanym przez grupę roboczą ds. HHT działającą w ramach europejskiej sieci referencyjnej ds. wielonarządowych chorób naczyniowych (VASCERN). Stworzony kwestionariusz odnosił się do zdarzeń niepożądanych sklasyfikowanych w oparciu o wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) u pacjentów leczonych bewacyzumabem lub talidomidem.

Do badania włączono dane z sześciu ośrodków. Bewacyzumab otrzymywało 69 pacjentów z HHT, 37 (51%) pacjentów ze względu na niewydolność serca z wysoką pojemnością minutową/malformacje tętniczo-żylnie wątroby, 32 (49%) chorych z powodu krwawień. Terapia indukcyjna składała się z 6 podań bewacyzumabu w dawce 5 mg/kg co 2-3 tygodnie, terapię podtrzymującą stanowił bewacyzumab o dawce 5 mg/kg podawany co 4-12 tygodni. Średni czas leczenia wyniósł 11 miesięcy, 38 (55%) pacjentów stosowało wyłącznie terapię indukcyjną, a średni czas trwania leczenia wynosił 3,1 miesiąca, u 31 (45%) chorych przeprowadzono leczenie indukcyjne wraz z terapią podtrzymującą trwające średnio 20,8 miesięcy.

Al-Samkari 2019

Abstrakt konferencyjny opisujący międzynarodowe, wieloośrodkowe, retrospektywne badanie odnoszące się do skuteczności bewacyzumabu *i.v.* w leczeniu przewlekłych krwawień i niedokrwistości u pacjentów z wrodzoną naczyniakowatością krwotoczną.

Badanie objęło 140 pacjentów z HHT, u których wystąpiły przewlekłe krwawienia i niedokrwistość (Hb<11 g/dl). Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 (zakres: 29-88), 55% stanowiły kobiety. Mediana czasu trwania leczenia bewacyzumabem wyniosła 23 (zakres: 3-96) miesiące z medianą liczby wszystkich dawek równą 12 (zakres: 2-74). Bewacyzumab był podawany w dawce 5 mg/kg co 2 tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, następnie co miesiąc przez cztery kolejne miesiące. W dalszych miesiącach stosowana była terapia podtrzymująca, schemat dawkowania był zależny od ośrodka.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Rosenberg 2019

Uwzględnione w przeglądzie systematycznym badania serii przypadków objęły 162 pacjentów (101 kobiet, 61 mężczyzn). Liczba pacjentów u których występowały krwawienia z nosa (ang. *epistaxis*) przed rozpoczęciem leczenia bewacyzumabem wynosiła 148. Krwotoki z przewodu pokarmowego zostały uwzględnione w sześciu badaniach i występowały u 53 chorych. Ogółem, spośród 162 pacjentów odpowiedź na leczenie bewacyzumabem i ograniczenie krwawień uzyskano u 141 (87%) chorych.

Krwawienie z nosa i/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 46 (88%) pacjentów z malformacjami naczyniowymi wątroby.

W badaniach z 33 opisami przypadków, odpowiedź na leczenie bewacyzumabem odnotowano u 30 pacjentów (91%). Mediana wieku wynosiła 58 lat, pacjenci byli w wieku od 5 do 85 lat. Wszyscy chorzy otrzymywali leczenie ze względu na występujące krwawienia z nosa i/lub krwotoki z przewodu pokarmowego.

Łącznie spośród 139 pacjentów, u których krwawienie z nosa i/lub krwawienie z przewodu pokarmowego było wskazaniem do leczenia, u 122 (88%) z nich leczenie bewacyzumabem było skuteczne. Łącznie, odpowiedź na leczenie bewacyzumabem podawanym dożylnie wystąpiła u 171 (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 bezpośrednio odnoszących się do anemii pokrwotocznej.

Najczęstszym raportowanym zdarzeniem niepożądanym było nadciśnienie, 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.

Według autorów publikacji Rosenberg 2020 wyniki przeprowadzonego przeglądu pozwalają przypuszczać, że terapia indukcyjna bewacyzumabem *i.v.*, stosowanym w dawce 5mg/kg m.c. co 3 tygodnie, od 3 do 6 podań, po której następuje terapia podtrzymująca (stosowana w razie potrzeby lub wg ustalonego wcześniej schematu), stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów z ciężkimi krwawieniami z nosa i/lub krwawieniami z przewodu pokarmowego. Jakkolwiek należy zachować ostrożność ze względu na brak danych dotyczących

długoterminowego bezpieczeństwa w tej populacji pacjentów. Celowe wydaje się przeprowadzenie badania RCT, co może być utrudnione ze względu na rzadkość występowania HHT.

Vazquez 2020

U pacjentów z HHT z oporną na leczenie niedokrwistością z niedoboru żelaza i/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 ($p<0,001$), po roku mediana stężenia hemoglobiny wyniosła 10,6 g/dl (IQR: 10-12). Wraz z poprawą poziomu hemoglobiny nastąpił znaczny spadek zapotrzebowania na jednostki krwi wśród pacjentów. Trzy miesiące przed rozpoczęciem leczenia mediana liczby potrzebnych jednostek krwi wynosiła 4 (IQR: 2-6). Po trzech miesiącach od rozpoczęcia terapii indukcyjnej mediana liczby jednostek krwi wyniosła 0 (0-1) ($p<0,01$; $N=13$), po 6 miesiącach mediana wyniosła 0 (IQR: 0-0). Zapotrzebowanie było istotnie mniejsze również po 12 miesiącach, mediana liczby jednostek krwi była równa 1 (IQR: 0-2) ($p<0,001$). Nie stwierdzono znaczącego spadku zapotrzebowania na żelazo, jednak u 25% pacjentów dawka dożylnego żelaza wyniosła jedynie 1000 mg w trakcie okresu obserwacji. W odniesieniu do krwawień z nosa, poprawę zaobserwowano głównie w pierwszych miesiącach leczenia, mediana ESS⁵ (ang. epistaxis severity score) przed leczeniem wyniosła 1,01 (IQR: 0,3-4,7), 0,28 (IQR: 0-2,3) po trzech miesiącach ($p=0,01$, $N=14$), 0 (IQR: 0-2,3) po sześciu miesiącach ($N=13$) i 1,52 (IQR: 0-3,2) po dwunastu miesiącach ($N=9$). Wykazano istotne zmniejszenie ESS przez dwanaście miesięcy leczenia bewacyzumabem ($p=0,048$).

W ciągu pierwszych trzech miesięcy, u około 64% pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie, definiowaną jako poziom hemoglobiny wynoszący co najmniej 10g/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 10g/dl. Po dwunastu miesiącach odpowiedź kliniczną stwierdzono u 44% pacjentów z HHT.

Terapia bewacyzumabem była dobrze tolerowana w grupie pacjentów z niedokrwistością i/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, astenie lub ból mięśni raportowano u czterech pacjentów. Niedokrwieny udar mózgu wystąpił u jednego pacjenta, jednak zdarzenia nie można było jednoznacznie przypisać bewacyzumabowi. Żadne zdarzenie niepożądane nie było wystarczająco poważne, aby przerwać leczenie. Podczas okresu obserwacji 6 (30%) pacjentów zmarło, czterech w grupie z przewlekłą niewydolnością serca ze względu na ciężką niewydolność serca i/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

Spśród 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 (AE 5 stopnia), u 67-letniego mężczyzny, który tolerował skuteczne leczenie przez 65 miesięcy (dawka podtrzymująca bewacyzumabu 5 mg/kg co 2 miesiące). Pacjent zmarł w wyniku masywnego krwioplucia podczas oczekiwania na nagłą embolizację malformacji tętniczo-żylnych płuc. Zdarzenie zostało uznane za prawdopodobnie związane z bewacyzumabem. Oszacowana średnia częstość takiego zdarzenia, u pacjentów z HHT, wyniosła 1,5/100 osobolat. Spontaniczne pęknięcie malformacji tętniczo-żylnych płuc uznano za alternatywną przyczynę śmierci pacjenta.

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

U pacjentów z niedokrwistością występującą w przebiegu HHT ($N=104$) po trzech 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)

⁵ Wskaźnik nasilenia krwawienia z nosa (ESS, ang. *epistaxis severity score*) – zwalidowana 10-punktowa skala do oceny krwawienia z nosa w HHT: 0-1 oznacza brak lub minimalne krwawienie z nosa, 1-4 to łagodne krwawienie z nosa, 4-7 to umiarkowane krwawienie z nosa, a 7-10 oznacza ciężkie krwawienie z nosa.

($p < 0,0001$). 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 wlewy 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 poprawie wraz z trwającym leczeniem. Po 12 miesiącach mediana potrzebnych przetoczeń wyniosła 0 (IQR: 0-0), mediana wlewów żelaza była zaś 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.

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

Komentarz Agencji

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.

Według przeglądu systematycznego Rosenberg 2019 spośród pacjentów z HHT, u których krwawienie z nosa i/lub krwawienie z przewodu pokarmowego było wskazaniem do leczenia, odpowiedź na leczenie uzyskało 88% pacjentów. W badaniu obserwacyjnym Vazquez 2020 w ciągu pierwszych trzech miesięcy, u około 64% pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie, definiowaną jako poziom hemoglobiny wynoszący co najmniej 10g/dl oraz zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję o co najmniej 50%. Odnotowana istotna zmiana parametrów klinicznych takich jak wzrost stężenia hemoglobiny, zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzję czerwonych krwinek, wlewów żelaza oraz zmniejszenie ESS, utrzymywała się w okresie 12 miesięcy. Także wyniki badania Al-Samkari 2019 wskazują na skuteczność bewacyzumabu u pacjentów z HHT, u których wystąpiły przewlekłe krwawienia i niedokrwistość, m.in. pod względem zmniejszenia zapotrzebowanie na transfuzje czerwonych krwinek i wlewy żelaza.

Odnalezione publikacje wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa bewacyzumabu u pacjentów z HHT. Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z bewacyzumabem występowały z różną częstością. Największą liczbę AE raportowano w badaniu Buscarini 2019 (41% pacjentów), w tym jeden zgon związany ze stosowaniem bewacyzumabu - u pacjenta stosującego leczenie przez 65 miesięcy (dawka podtrzymująca 5 mg/kg m.c. co 2 miesiące). Autorzy przeglądu systematycznego Rosenberg 2019 zwracają uwagę, że należy zachować ostrożność ze względu na brak danych dotyczących długoterminowego bezpieczeństwa bewacyzumabu w populacji pacjentów z HHT.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej:

- a) *U osób najciężej chorych dostępne w Polsce sposoby leczenia są nieskuteczne. HHT należy do najcięższych przewlekłych chorób należących do wrodzonych skaz krwotocznych.*
- b) *Skuteczność bewacyzumabu (na podstawie piśmiennictwa)⁶ w HHT jest wysoka.*

⁶ Wśród dowodów naukowych wskazanych przez eksperta bewacyzumabu i.v. dotyczyło badanie obserwacyjne Vazquez 2020 (przedstawione w rozdz. 3.1.3.) oraz praca pogładowa Robert 2020 (opisy przypadków i badania obserwacyjne przywołane w Robert 2020 włączone były także do przeglądu systematycznego Rosenberg 2019 – przedstawionego w rozdz. 3.1.3.).

Informacje na podstawie ChPL Avastin

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących ciężkich⁷ działań niepożądanych produktu Avastin należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, obwodowa neuropatia czuciowa, nadciśnienie, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, osłabienie, zmęczenie.

Do ciężkich działań niepożądanych o nieznanym⁸ częstości należą: martwicze zapalenie powięzi, nadwrażliwość, reakcje związane z wlewem, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii, encefalopatia nadciśnieniowa, mikroangiopatia zakrzepowa nerek, tętniak i rozwarstwienie tętnicy, nadciśnienie płucne, perforacja przegrody nosa, perforacje żołądkowo-jelitowe, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, krwotok z odbytnicy, perforacja pęcherzyka żółciowego, martwica kości szczęki, niewydolność jajników, wady rozwojowe płodu.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Avastin należą: gorączka neutropeniczna, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, anoreksja, hipomagnezemia, hiponatremia, obwodowa neuropatia czuciowa, dyszartria, 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 złuszczające, sucha skóra, przebarwienie skóry, bóle stawów, ból mięśni, białkomocz, niewydolność jajników, osłabienie, zmęczenie, gorączka, ból, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

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.

Pozostałe odnalezione komunikaty bezpieczeństwa zawierają informacje uwzględnione w ChPL leku Avastin, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia.

⁷ Ciężkie działania niepożądane zostały określone jako obserwowane z przynajmniej 2% różnicą w porównaniu do grupy kontrolnej dla reakcji w stopniu nasilenia 3-5 wg skali NCI-CTCAE. Uwzględniono również działania niepożądane, które zostały uznane przez podmiot odpowiedzialny za mające znaczenie kliniczne lub ciężkie. Reakcje te były obserwowane w badaniach klinicznych, jednak częstość ich występowania w stopniu nasilenia 3-5 nie spełniała kryterium przynajmniej 2% różnicy w porównaniu do grupy kontrolnej.

⁸ działania niepożądane mające znaczenie kliniczne obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu, dlatego częstość ich występowania oraz stopień nasilenia wg skali NCI-CTCAE nie jest znany.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ekspert kliniczny prof. dr hab. n. med. Jerzy Windyga, ankietowany przez Agencję relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako:

- c) *Ponieważ skuteczność dostępnych sposobów leczenia u wybranych chorych na HHT jest bardzo niska, bewacyzumab stwarza szansę na poprawę kliniczną. Bez dodatkowych prób leczenia np. bewacyzumabem, pacjenci są skazani na transfuzję krwi w celu wyrównania ciągłych epizodów anemii.*
- d) *Korzyść przeważa nad ryzykiem związanym z działaniami niepożądanymi.*

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 02.04.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie polskich, ogólnoeuropejskich i ogólnoświatowych wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów (PTHiT), <http://www.pthit.pl/>;
 - Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, <https://hemostaza.edu.pl/wytyczne>;
 - Stowarzyszenie Chorych na Wrodzone Skazy Krwotoczne, <http://www.scwsk.org.pl/publikacje/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Hematology Association (EHA), <http://www.ehaweb.org>
 - European Thrombosis and Haemostasis Alliance (ETHA), <https://etha.eu/>;
 - European Reference Network For Rare Vascular Diseases Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia – Working Group (VASCERN HHT-WG) <https://vascern.eu/expertise/rare-diseases-wgs/hht-wg/>;
- światowe:
 - Cure Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (Cure HHT), dawniej HHT Foundation International, <https://curehht.org/>;
 - International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), <https://www.isth.org/>;
 - International Society of Hematology (ISH), <https://www.ishworld.org/>;

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- w języku polskim:
 - wrodzona naczyńniakowatość krwotoczna / choroba Rendu, Oslera i Webera / Rendu-Oslera-Webera oraz
 - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus;
- w języku angielskim:
 - hereditary hemorrhagic telangiectasia / Osler–Weber–Rendu syndrome (disease), oraz
 - european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno międzynarodowe wytyczne: HHT Foundation International⁹ – Faughnan 2009 dotyczące leczenia pacjentów z wrodzoną naczyńniakowatością krwotoczną (HHT). Ze względu na datę powstania w wytycznych nie odniesiono się do bewacyzumabu. Dlatego dodatkowo zdecydowano się uwzględnić sygnowany przez European Hematology Association (EHA) przegląd Kritharis 2018, dotyczące diagnozy i leczenia HHT, w tym zawierający algorytm leczenia anemii w przebiegu HHT. 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.

W wytycznych międzynarodowych HHT Foundation International – Faughnan 2009 nie odniesiono się do dalszych linii leczenia HHT po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (wlewy żelaza, u wybranych pacjentów terapia hormonalna lub antyfibrynolityczna). Warto jednak zwrócić uwagę, że zgodnie z komentarzem VASCERN HHT-WG¹⁰ z lipca 2017: „są to najnowsze, obszerne, międzynarodowe wytyczne dotyczące HHT, jednak mają 11 lat i ze względu na pojawienie się nowych dowodów są nieaktualne w niektórych aspektach”.

⁹ HHT Foundation International to poprzednia nazwa międzynarodowego stowarzyszenia Cure HHT

¹⁰ Vascular Disease European Reference Network (VASCERN) HHT Working Group

Według przeglądu EHA – Kritharis 2018 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. Z kolei francuskie wytyczne SFORL – Robard 2017 zalecają systemowe leczenie bewacyzumabem na końcu ścieżki terapeutycznej leczenia krwawień z nosa w HHT.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>HHT Foundation International – Faughnan 2009 (Świat)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia wrodzonej naczyniakowatości krwotocznej, ang. <i>hereditary hemorrhagic telangiectasia</i>, HHT)</u></p> <p><u>Krwawienia z nosa u pacjentów z HHT</u></p> <p>Panel ekspertów zaleca, aby w przypadku krwawienia z nosa związanego z HHT wymagającego interwencji chirurgicznej klinicyści rozważyli koagulację naczyń krwionośnych nosa jako opcję leczenia pierwszego rzutu. (Poziom dowodów: III; Siła zalecenia: słaba; Zgodność: 93%)</p> <p>Panel ekspertów zaleca, aby w leczeniu krwawień z nosa w przebiegu ciężkich stosowano tamponadę z materiałami lub produktami o niskim prawdopodobieństwie spowodowania ponownego krwawienia po jej usunięciu. (Poziom dowodów: III; Siła zalecenia: słaba; Zgodność: 93%)</p> <p><u>Krwotoki z przewodu pokarmowego u pacjentów z HHT</u></p> <p>Panel ekspertów zaleca doustną i/lub dożylną suplementację żelaza jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku łagodnej niedokrwistości i przewlekłych krwawień związanych z HHT. (Poziom dowodów: III; Siła zalecenia: słaba; Zgodność: 97%)</p> <p>Panel ekspertów odradza stosowanie wielu prób miejscowego leczenia endoskopowego ze względu na dodatkowe ryzyko zdarzenia niepożądane bez dodatkowych korzyści. (Poziom dowodów: III; Siła zalecenia: słaba; Zgodność: 90%)</p> <p>Panel ekspertów zaleca rozważenie ogólnoustrojowej terapii hormonalnej lub antyfibrynolitycznej u wybranych pacjentów z HHT aby ograniczyć krwawienie z przewodu pokarmowego. (Poziom dowodów: III; Siła zalecenia: słaba; Zgodność: 100%)</p> <p>Jakość dowodów naukowych*: III – opinie uznanych autorytetów oparte na doświadczeniu klinicznym, badaniach opisowych lub raportach komisji ekspertów.</p> <p>Siła rekomendacji**: słaba – należy dokonać wyboru interwencji w oparciu o konkretny przypadek, powinno się poinformować pacjenta o korzyściach/działaniach niepożądanych i przy podjęciu decyzji uwzględnić jego preferencje i system wartości.</p>
<p>EHA – Kritharis 2018 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące diagnozy i leczenia wrodzonej naczyniakowatości krwotocznej, (ang. <i>hereditary hemorrhagic telangiectasia</i>, HHT)</u></p> <p>Leczenie HHT jest dostosowywane do konkretnego pacjenta. Nie ma standardowych terapii medycznych, uwzględniając kilka randomizowanych badań klinicznych w tej dziedzinie. Leczenie może obejmować leczenie wspomagające, leczenie konkretnych zmian i leczenie systemowe.</p> <p><u>Krwawienia z nosa u pacjentów z HHT</u></p> <p>Zastosowanie leków antyfibrynolitycznych powinno zostać rozważone w przypadku gdy środki zapobiegawcze oraz leczenie miejscowe zawodzą. U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi krwawieniami można rozważyć kwas ε-aminokapronowy i kwas traneksamowy.</p> <p><u>Krwotoki z przewodu pokarmowego u pacjentów z HHT</u></p> <p>Jeśli to możliwe, należy wykonać miejscowe leczenie endoskopowe. Pacjenci z nawracającymi krwawieniami, z wieloma malformacjami tętniczo-żylnymi mogą wymagać dodatkowych środków farmakologicznych. Jak w leczeniu krwawień z nosa leki przeciwwangiogenne, przeciwwangiogenne i/lub inne środki hormonalne mogą zostać rozważone. Zaproponowano terapię okreotydem, jednak nie ma wielu danych potwierdzających jej skuteczność.</p> <p><u>Niedokrwistość z niedoboru żelaza z u pacjentów HHT</u></p> <p>Doustne preparaty żelaza mogą być zastosowane najpierw, ale zazwyczaj są niewystarczające u pacjentów z HHT z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym krwawieniem. W takim przypadku żelazo należy podawać dożylnie w regularnych odstępach czasu dopóki krwawienie nie ustaje. W przypadku ciężkich krwawień oraz braku wystarczającej skuteczności żelaza podawanego dożylnie należy rozważyć leki antyfibrynolityczne takie jak kwas traneksamowy. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie antyfibrynolityczne lub gdy leczenie jest przeciwwskazane rozsądne jest rozważenie leczenia bewacyzumabem.</p> <p>Schemat leczenia niedokrwistości z niedoboru żelaza:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) żelazo <i>p.o.</i> (siarczan żelaza(II) lub kompleks polisacharydowy żelaza) – cel: wysycenie transferyny> 20%, ferrytyny> 50 ng/ml; ponowna ocena co 6-8 tygodni; 2) żelazo <i>i.v.</i> (powtórzyć w razie potrzeby); 3) kwas traneksamowy <i>p.o.</i> 650-1300 mg 3 razy dziennie lub kwas ε-aminokapronowy <i>p.o.</i> co 4-8 godzin; 4) bewacyzumab <i>i.v.</i> 5 mg/kg co 2 tygodnie x 4 dawki. <p>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SFORL – Robard 2017 (Francja)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia krwawień z nosa u pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera</u></p> <p>W przypadku niepowodzenia leczenia miejscowego w uzyskaniu kontroli nad krwawieniami z nosa, zaleca się leczenie systemowe kwasem traneksamowym, pod warunkiem braku przeciwwskazań ze strony układu krążenia (siła rekomendacji: B).</p> <p>Systemowe podanie bewacyzumabu (Avastin) ma udowodnioną skuteczność, ale jest zarezerwowane dla specjalistycznych ośrodków (siła rekomendacji: B).</p> <p>Bewacyzumab jest rekombinowanym przeciwciałem monoklonalnym hamującym aktywność czynnika wzrostu śródbłonka naczyń (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>, VEGF), którego to poziom jest podwyższony we krwi pacjentów z chorobą Rendu-Oslera-Webera (poziom dowodów naukowych: 2).</p> <p>Systemowe podanie bewacyzumabu było stosowane w leczeniu malformacji tętniczo-żylnych i wiązało się z poprawą w zakresie kontroli krwawień z nosa: Bose 2009 (poziom dowodów naukowych: 4), Dupuis-Girod 2012 (poziom dowodów naukowych: 2).</p> <p>Poziom dowodów naukowych: każdą publikację oceniano w skali od 1 do 4 zgodnie z malejącym poziomem dowodów.</p> <p>Siła rekomendacji: każdą rekomendację oznaczano A, B, C lub jako opinię ekspertów, zgodnie z klasyfikacją the National Health Accreditation and Assessment Agency (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé: ANAES).</p>

* Klasyfikacja zgodna z Canadian Task Force on the Periodic Health Examination.

** wg systemu klasyfikacji zaleceń GRADE, Interpretacja siły rekomendacji w odniesieniu do lekarzy.

EHA – European Hematology Association; HHT – hereditary hemorrhagic telangiectasia; *i.v.* – dożylnie; *p.o.* – doustnie; SFORL – Société Franc, aise d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu wskazał: przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych + żelazo dożylnie, operacje laryngologiczne w obrębie jam 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.

Zgodnie z wnioskiem RDTL załączonym do zlecenia MZ u pacjentki stosowano wlewy dożylnie preparatu żelaza, preparaty krwiopochodne, doustne leki przeciwfibrinolityczne i uszczelniające naczynia krwionośne. Warto też zauważyć, że zabiegi laryngologiczne, przetoczenia KKCz, wlewy żelaza oraz leki antyfibrinolityczne w tym kwas traneksamowy są aktualnie finansowane ze środków publicznych w leczeniu krwawień i niedokrwistości, zatem nie stanowią komparatora w przypadku ratunkowego dostępu do technologii lekowych, gdzie wszystkie refundowane opcje terapeutyczne zostały już wykorzystane.

Leki estrogenowe nie są refundowane w leczeniu krwawień lub niedokrwistości w przebiegu HHT, jednakże wydają się nie stanowić komparatora dla bewacyzumabu stosowanego w ramach RDTL pod względem celu terapeutycznego i ich usytuowania w ścieżce terapeutycznej. W wytycznych HHT Foundation International – Faughnan 2009 są rekomendowane jako alternatywa dla leczenia przeciwfibrinolitycznego w leczeniu krwotoków do przewodu pokarmowego. Zgodnie z publikacją EHA – Kritharis 2018 terapia hormonalna, tj. estrogen i progestyny, bywa stosowana u pacjentów z HHT w celu redukcji powikłań krwawień, jednakże ze względu na potencjalne skutki uboczne nie jest to powszechna praktyka, ponadto wpływ terapii hormonalnej na poprawę parametrów hematologicznych jest dyskusyjny.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) o dawce 400 mg/16 ml (kod EAN: 5909990010493), który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego. (ICD-10: C18 – C20)” oraz B.50 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jajnika (ICD-10: C56, C57, C48)”.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 5. Ceny i koszty produktu leczniczego Avastin

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii* [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████ ^A	██████ (netto) /: ██████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	4921,56 ^B	19 686,24 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

* Koszt przy uwzględnieniu dawkowania z wniosku, tj. 1 fiol. po 16 ml zawierająca 400 mg bewacyzumabu (co prawdopodobnie odpowiada dawce 5 mg/kg m.c.) co 3 tygodnie, łącznie 4 fioleki

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt brutto 3 miesięcznej terapii wynosi ██████ zł. Koszt ten jest ██████ niż ten wyznaczony na podstawie 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).

Obecnie pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez EMA mają dwa leki biopodobne: Mvasi (data pozwolenia: 15.01.2018 r.) oraz Zirabev (data pozwolenia: 14.02.2019 r.). Leki te nie są refundowane w Polsce i nie odnaleziono informacji o ich cenie.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie nie więcej 50-100 osób. Ekspert oszacowania oparł na danych epidemiologicznych zakładając, że częstość HHT wynosi ok. 1/10 000, natomiast ciężki przebieg może dotyczyć około 2-3% wszystkich pacjentów.

Dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono uzyskane dane NFZ odnoszące się do liczebności pacjentów z ocenianym wskazaniem.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem choroby wg ICD-10: I78.0 Choroba Rendu-Oslera-Webera

Populacja	2017	2018	2019 (I półrocze)
Pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: I78.0			
liczba pacjentów ogółem	955	886	453
liczba pacjentów < 18 r.ż.	63	88	43
liczba pacjentów ≥ 18 r.ż.	892	798	410
Pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10: I78.0 i równoczesnym rozpoznaniem D50.0			
liczba pacjentów ogółem	27	30	14
liczba pacjentów < 18 r.ż.	0	0	0
liczba pacjentów ≥ 18 r.ż.	27	30	14

I78.0 Dziedziczne, krwotoczne rozszerzenie naczyń włosowatych (Choroba Rendu-Oslera-Webera)

D50.0 Niedokrwistość z niedoboru żelaza spowodowana (przewlekłą) utratą krwi

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. Należy przy tym zwrócić uwagę, że szacowana w ten sposób liczebność populacji jest zbliżona z uzyskaną na podstawie danych NFZ liczbą pacjentów, u których w danym roku sprawozdano zarówno HHT (I78.0), jak i niedokrwistość z niedoboru żelaza spowodowaną (przewlekłą) utratą krwi (D50.0). W związku z tym oszacowanie to należy uznać za najbardziej prawdopodobne. Dodatkowo jako wariant maksymalny populacji, w oparciu o stanowisko eksperta przyjęto liczebność 50 pacjentów (przyjęto mniejszą z wartości podanych przez eksperta, gdyż dane NFZ wskazują, że oszacowanie w oparciu o dane epidemiologiczne może być znacznie zawyżone).

Tabela 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii w populacji docelowej [PLN]:	
	27 pacjentów (wariant prawdopodobny) *	50 pacjentów (wariant maks.)
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
według obwieszczenia MZ z dnia 18 lutego 2020 r.	531 528	984 312

* Liczbę pacjentów określono w oparciu o dane NFZ za lata 2017-2019 oraz oszacowania eksperta dotyczące odsetka pacjentów z ciężkim przebiegiem HHT (grupy docelowej dla terapii bewacyzumabem)

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 27 pacjentów przez 3 miesiące wyniesie: ██████████ zł brutto. Przy założeniu maksymalnej liczebności populacji, tj. 50 pacjentów, koszty brutto ponoszone przez płatnika publicznego mogą wynieść ██████████ zł.

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: liczby dawek, wielkości dawki i 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 (szczegółowy rozdz. 3.1.3).

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Al-Samkari 2019 Al-Samkari, Hanny, et al. "An International Multicenter Study of Intravenous Bevacizumab for the Treatment of Chronic Bleeding and Anemia in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia: The Inhibit-Bleed Study." (2019): 1060-1060.
https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/1060/426810/An-International-Multicenter-Study-of-Intravenous (dostęp: 16.04.2020 r.)
- Buscarini 2019 Buscarini, Elisabetta, et al. "Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia." *Orphanet journal of rare diseases* 14.1 (2019): 28.
<https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-018-0982-4> (dostęp: 16.04.2020 r.)
- Rosenberg 2019 Rosenberg, T., et al. "Does severe bleeding in HHT patients respond to intravenous bevacizumab? Review of the literature and case series." *Rhinology* 57.4 (2019): 242-251.
https://www.researchgate.net/profile/Annette_Fialla/publication/331995576_Does_severe_bleeding_in_HHT_patients_respond_to_intravenous_bevacizumab_Review_of_the_literature_and_case_series/links/5d4d293092851cd046ad3bfa/Does-severe-bleeding-in-HHT-patients-respond-to-intravenous-bevacizumab-Review-of-the-literature-and-case-series.pdf (dostęp: 16.04.2020 r.)
- Vazquez 2020 Vázquez, Carolina, et al. "Bevacizumab for treating Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia patients with severe hepatic involvement or refractory anemia." *Plos one* 15.2 (2020): e0228486.
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228486> (dostęp: 16.04.2020 r.)

Rekomendacje kliniczne

- EHA – Kritharis 2018 Kritharis, Athena, Hanny Al-Samkari, and David J. Kuter. "Hereditary hemorrhagic telangiectasia: diagnosis and management from the hematologist's perspective." *Haematologica* 103.9 (2018): 1433-1443. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119150/> (dostęp: 17.04.2020 r.)
- HHT Foundation International – Faughnan 2009 Faughnan, M. E., et al. "International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia." *Journal of medical genetics* 48.2 (2011): 73-87.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19553198> (dostęp: 17.04.2020 r.)
- SFORL – Robard 2017 Robard, L., et al. "Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL)(short version). Specific treatment of epistaxis in Rendu-Osler-Weber disease." *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases* 134.1 (2017): 37-41.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729616301685?via%3Dihub> (dostęp: 17.04.2020 r.)

Pozostałe publikacje

- BABH (NCT03227263) BABH Study: Efficacy and Safety of Bevacizumab on Severe Bleedings Associated With Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia (HHT). A National, Multicenter Phase III Study ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03227263 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03227263> (dostęp: 08.04.2020 r.)
- ChPL Avastin Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin (data ostatniej aktualizacji przez EMA, 11.03.2020 r.)
- MP – Taylor 2015 Taylor S, Rampton D. Leczenie niedokrwistości z niedoboru żelaza – zagadnienia praktyczne. Definicja niedokrwistości z niedoboru żelaza. *Med. Prakt.*, 2015; 6: 12–24 (dostęp: 21.04.2020 r.)
- MP Interna – Zawilska 2018 Medycyna Praktyczna – Interna. Zawilska K. Skazy krwotoczne naczyniowe. 6 sierpnia 2018
<https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.15.18> (dostęp: 20.04.2020 r.)
- Orphanet 2019 Hereditary hemorrhagic telangiectasia. Expert reviewer(s): VASCERN-HHT (EUROPEAN REFERENCE NETWORK FOR VASCULAR DISEASES) – Last update: January 2019
[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=236&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Osler-Rendu-Weber-syndrome-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)%20concerned=Rendu-Osler-Weber-disease&title=Rendu-Osler-Weber-disease&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=236&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Osler-Rendu-Weber-syndrome-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)%20concerned=Rendu-Osler-Weber-disease&title=Rendu-Osler-Weber-disease&search=Disease_Search_Simple) (dostęp: 20.04.2020 r.)

- PRAC 2019 EMA. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Minutes of PRAC meeting on 11-14 February 2019 EMA/PRAC/216303/2019 15 March 2019. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-prac-draft-agenda-meeting-11-14-february-2019_en.pdf (dostęp: 21.04.2020 r.)
- Robert 2020 Robert, Florian, et al. "Future treatments for hereditary hemorrhagic telangiectasia." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 15.1 (2020): 1-10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945546/> (dostęp: 20.04.2020 r.)
- Shovlin 2000 Shovlin, Claire L., et al. "Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome)." *American journal of medical genetics* 91.1 (2000): 66-67. https://www.genomicsengland.co.uk/wp-content/uploads/ninja-forms/shovlinetal_amimedgenet2000.pdf (dostęp: 20.04.2020 r.)
- VASCERN 2016-2020 Vacular Disease European Reference Network (VASCERN). Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT-WG). Copyright VASCERN 2016-2020. <https://vascern.eu/expertise/rare-diseases-wgs/hht-wg/#1461009818851-652ad78e-485c> (dostęp: 20.04.2020 r.)
- VASCERN HHT-WG 2017 Vacular Disease European Reference Network (VASCERN) HHT Working Group, Approved Comment July 2017; <http://vascern.eu/expertise/rare-diseases-wgs/hht-wg/#1461863416564-e3ef504c-1da0> (dostęp: 17.04.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 05.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	hereditary hemorrhagic telangiectasia[Title/Abstract]	1910
2	hereditary hemorrhagic telangiectasia[MeSH Terms]	3225
3	HHT[Title/Abstract]	1923
4	(hereditary hemorrhagic telangiectasia[Title/Abstract]) OR hereditary hemorrhagic telangiectasia[MeSH Terms] OR HHT[Title/Abstract]	4497
5	(Rendu[Title/Abstract]) OR Osler[Title/Abstract] OR Weber[Title/Abstract]	8515
6	(disease[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]	3744315
7	((((Rendu[Title/Abstract]) OR Osler[Title/Abstract]) OR Weber[Title/Abstract])) AND ((disease[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract])	4205
8	((((hereditary hemorrhagic telangiectasia[Title/Abstract]) OR hereditary hemorrhagic telangiectasia[MeSH Terms] OR HHT[Title/Abstract])) OR (((Rendu[Title/Abstract]) OR Osler[Title/Abstract] OR Weber[Title/Abstract])) AND ((disease[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))	7604
9	(bevacizumab) OR Avastin	17893
10	(((((hereditary hemorrhagic telangiectasia[Title/Abstract]) OR hereditary hemorrhagic telangiectasia[MeSH Terms] OR HHT[Title/Abstract])) OR (((Rendu[Title/Abstract]) OR Osler[Title/Abstract] OR Weber[Title/Abstract])) AND ((disease[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND ((bevacizumab) OR Avastin)	129
11	(((((hereditary hemorrhagic telangiectasia[Title/Abstract]) OR hereditary hemorrhagic telangiectasia[MeSH Terms] OR HHT[Title/Abstract])) OR (((Rendu[Title/Abstract]) OR Osler[Title/Abstract] OR Weber[Title/Abstract])) AND ((disease[Title/Abstract]) OR syndrome[Title/Abstract]))) AND ((bevacizumab) OR Avastin) Filters: English; Polish	118

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 05.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	hereditary hemorrhagic telangiectasia.ab,kw,ti	2770
2	exp hereditary hemorrhagic telangiectasia/	4971
3	HHT.ab,kw,ti	3389
4	(Rendu or Osler or Weber).ab,kw,ti	9488
5	(disease or syndrome).ab,kw,ti	5193693
6	4 and 5	4939
7	1 or 2 or 3 or 6	9946
8	(bevacizumab or Avastin).af	58724
9	7 and 8	299
10	limit 9 to english language	289
11	limit 10 to polish	0
12	10 or 11	289

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 05.04.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(hereditary hemorrhagic telangiectasia):ti,ab,kw	77
2	MeSH descriptor: [Telangiectasia, Hereditary Hemorrhagic] explode all trees	36
3	(HHT):ti,ab,kw	96
4	(Rendu):ti,ab,kw OR (Osler):ti,ab,kw OR (Weber):ti,ab,kw	755
5	(disease):ti,ab,kw OR (syndrome):ti,ab,kw	453564
6	#4 AND #5	344
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6	433
8	(bevacizumab) OR (Avastin)	6018
9	#7 AND #8	34