

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Oftalmoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Ravi tn 18, Tallinn AS Ida-Tallinna Keskhaigla Silmakliinik</i>
Telefoni- ja faksinumber	6207130 faks 6207132
E-posti aadress	veiko.reigo@itk.ee ; katrin.hannus@itk.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Veiko Reigo, Katrin Hannus</i> <i>ITK Silmakliinik</i> <i>Ravi tn. 18, Tallinn</i>
2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	365R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Vt p 3.1</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Alates 2014 aastast on Haigekassa tervishoiuteenuste nimekirjas teenus koodiga 365R *Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord*, mis katab ravikulud bevacizumaabiga.

Tegu on ravimiga, millel puudub registreeritud näidustus silmasiseseks süsteks, kuid mis kliiniliste uuringutega on tõestanud oma efektiivsust antud näidustustel. Siiski on olemas kliiniline kontingent patsiente kes antud rahastamisskeemi juures peavad oma ravi eest ise tasuma alternatiivse anti-VEGF ravimi eest või raha puudumisel ravist loobuma. Uuringute alusel on selliseid patsiente ca 15% ravisaajatest (*Freund 2013, Ehlken 2014*). Nendel juhtudel on osutunud efektiivseks teise anti-VEGF ravimi kasutamine. Hetkel on **neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni** patsiendid on aga ilma alternatiivse kompenseeritud ravivõimaluseta.

Alates 2014. aastast on Haigekassa poolt lisatud uue teenusena (teise rea valikuna) silmasisene süst hormoonpreparaadiga (kood 366R, hind 184,34 eur) mida rakendatakse silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia raviks juhul, kui ravi kolme järjestikuse anti-VEGF ravimi süstiga ei ole olnud efektiivne või kui patsient ei saa kasutada anti-VEGF ravi kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu.

Käesolevaga taotleme ravimite ranibizumab (Lucentis) ja aflibertsept (Eylea) lülitamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus olevasse teenusesse 365R vastavalt:

(30) Koodiga 365R tähistatud tervishoiuteenus rakendatakse neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK kood: H35.32), silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia raviks.

(31) Ravi alustamiseks anti-VEGF ravimiga peavad olema täidetud järgmised tingimused:

- 1) diagnoos on pandud optilise koherentstomograafia ja/või fluorestsiniangiograafia meetodil ning kliiniliste tunnuste järgi;
- 2) visus 0,1 või parem;
- 3) visus alla 0,1, kui haiguse sümptomid on kestnud vähem kui 3 kuud või kui tegemist on paremini nägeva silmaga.

Punkti 32 muudatus oleks järgnev: (32) ravi bevacizumabiga lõpetatakse või asendatakse aflibertsepti- või ranibizumabiga, kui 3 järjestikuse süstega ravitoime puudub või tekib ravimiga seotud põletik, või kui patsient ei saa kasutada bevacizumabi kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu.

DME ravi alustamiseks võib lisaks kehtestada alljärgneva tingimusi: kliiniliselt oluline DME patsiendil, kelle diabeet on kompenseeritud ja patsient saab adekvaatset diabeediravi.

Kliiniliselt oluline DME on defineeritud kui: reetina paksenemine $\geq 500\mu\text{m}$ maakula tsentrist, esinevad kõvad

eksudaadid 500µm maakula tsentrist koos reetina tsentraalse paksenemisega või esineb reetina paksenemine ≥ 1 diski diameetri maakula tsentrist.

Lucentis (ranibizumab) on inimesele omaseks muudetud monoklonaalse antikeha fragment, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Lucentis on näidustatud täiskasvanutele: 1) makula neovaskulaarse (märja) seniil degeneratsiooni (*age-related macular degeneration*, edaspidi AMD) raviks; 2) diabeetilisest makula ödeemist (*diabetic macular oedema*, edaspidi DME) tingitud nägemiskahjustuse raviks; 3) võrkkesta veeni oklusioonist (RVO) tingitud makula ödeemi tõttu tekkinud nägemise halvenemise ravi [haruveeni RVO (BRVO) või tsentraalveeni RVO (CRVO)] raviks; 4) Patoloogilisest müoopiast (PM) tingitud sekundaarsest soonkesta neovaskularisatsioonist (*choroidal neovascularisation* - CNV) tekkinud nägemiskahjustuse raviks.

Eylea (aflibertsept) on rekombinantne sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga. Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Aflibertsept toimib lahustuva retseptorina, mis seob VEGF-A-d ja PlGF-i suurema afiinsusega kui nende loomulikud retseptorid, ja suudab seega takistada viimaste seondumist VEGF-i retseptoritega ning nende aktiveerumist.

Eylea on näidustatud täiskasvanutel: 1) neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni raviks; 2) võrkkesta tsentraalveeni oklusioonist (CRVO) tingitud makula ödeemi tõttu tekkinud halvenenud nägemise raviks; 3) diabeetilisest makula ödeemist (DME) tingitud halvenenud nägemise raviks

Makula ealine degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD) on maailmas väga levinud haigus ja see on peamine pimeduse põhjus üle 50-aastaste inimeste seas (WHO andmed). Maailmas on AMD eri vormidesse haigestunud umbes 30 miljonit inimest. Makula degeneratsioon esineb kas mitteneovaskulaarse (kuiva) või neovaskulaarse (märja) vormina. Märj AMD (wAMD) moodustab 10-20% kõikidest AMD vormidest ja on raske nägemiskahjustuse põhjuseks 90% juhtudel.

Kuiv AMD vorm võib haiguse progresseerudes üle minna märjaks vormiks. Märj AMD (wAMD) on põhjustatud patoloogiliste veresoonte kasvust (koroidea neovaskularisatsioon) makulasse e. kollatähni (teravalt nägev koht silmapõhjas). Need patoloogilised veresooned lasevad verd ja vedelikku läbi põhjustades võrkkesta kahjustusi ja düsfunktsioone, mille tulemusena tekivad nägemisvälja keskel pimedad alad. See võib wAMD patsientidel põhjustada täielikku nägemiskaotust. Märj AMD on ägeda kuluga ja agressiivne, võib põhjustada nägemise kaotust 3-6 kuuga (normaalsest nägemisest pimedaksjäämiseni). wAMD saab angiograafilise pildi alusel jaotada kolmeks alatüübiks: predominantset klassikaline, minimaalselt klassikaline ja varjatult neovaskulaarne.

Neovaskularisatsiooni patogeneesis on oluline roll vaskulaarse endoteeli kasvufaktoril (VEGF), mis on väga spetsiifiline mitogeen endoteeli rakkudele. VEGF on struktuurilt polüpeptiid, mis reguleerib angiogeneesi, veresoonte läbilaskvust ning põletikulisi protsesse. Samuti mängib VEGF võtmerolli koroidea abnormaalse neovaskularisatsiooni stimuleerimisel. Reetina pigmentepiteelil leiduv suures kontsentratsioonis VEGF tagab reetina pigmentepiteeli ja fotoretseptorite adekvaatse verevarustuse. Hüüpoksia, oksüdatiivne stress ja muutused Bruchi membraanil põhjustavad VEGF-i kontsentratsiooni patoloogilise tõusu reetinas. Aktiveerunud proliferatsiooni ja ekstravaskulaarruumi rõhu tõusu tõttu formeerub fibriin tagab endoteeli rakkude kasvu ja migratsiooni, mille tulemusel tekib patoloogiline neovaskularisatsioon.

Teenuse osutamise näidustuseks on RHK-10 haiguste klassifikatsiooni alusel Eestis kood on **H35.32** *Neovaskulaarne (märj) makula ealine degeneratsioon.*

Silma võrkkesta haruveeni (BRVO) või tsentraalveeni (CRVO) tromboos.

CRVO puhul esineb võrkkesta isheemia, mis käivitab VEGF-i, mis omakorda destabiliseerib rakkudevahelisi tiheliiduseid ning soodustab endoteelirakkude proliferatsiooni. VEGF i aktiveerumist seostatakse vere võrkkesta barjääri lagunemisega ning sellest tingitud vaskulaarse läbilaskvuse suurenemine põhjustab võrkkesta ödeemi, endoteelirakkude kasvu stimulatsiooni ja neovaskularisatsiooni. Hiljuti on CRVO raviks lisandunud mitmeid meetodeid, sh. intravitreaalsed korikosteroidid, hormoonimplantaadid ja anti-VEGF ravimid. Hetkel on enimkasutatud raviks anti-VEGF ravi kuna see on ohutum kui hormoonravi andes vähem katarrakti ja silmasisese rõhu tõusu.

Diabeetiline retinopaatia ja diabeetiline maakula ödeem.

Diabeetiline retinopaatia on diabeedi tüsistus. Pikaajaline diabeet kahjustab silma võrkkestas olevaid väikeseid veresooni, mistõttu nägemine halveneb ja võib täielikult kaduda. Veresoonte kahjustuse raskusaste on otseses sõltuvuses diabeedi kestvusest. Diabeetiline retinopaatia on I tüüpi diabeedi korral peamine pimedaksjäämise põhjus. Sageli esineb retinopaatia ka II tüüpi suhkruhaigust põdevatel inimestel. Diabeetiline retinopaatia jaotatakse kaheks staadiumiks: taustaretinopaatia ja proliferatiivne retinopaatia. *Taustaretinopaatia* on diabeetilise retinopaatia kõige varajasem vorm ja see esineb harva enne 8.-10. haigusaastat. Suukruhaiguse tõttu on kiirendatud ateroskleroosi teke kõikides veresoontes, sealhulgas ka silmapõhja arterioolides. Ateroskleroos lõhub ja nõrgendab veresoone seina ning seetõttu tekivad sinna aneurüsmid. Skleroosi tagajärjel väheneb ka veresoonte seinte elastsus ning kõrge vererõhu mõjul võivad need lõhkeda. Silmapõhja tekivad verevalumid ning aladel, kus veresoon lõhkes, tekib isheemia ja hiljem armkude. Nendes piirkondades on häiritud ka võrkkesta funktsioon. Kahjustunud arterioolide seinad muutuvad läbilaskvamaks ning sealt imuvad silmapõhjale veres ringlevad rasvad ja valgud. Silmapõhja moodustuvad nendest kogumikud, mis häirivad nägemist. Taustaretinopaatia korral võivad esineda vastavalt kas mikroaneurüsmid, mis sageli rebenevad ja lekivad verd; reetina verevalumid, mis on tekkinud silmapõhja lekkinud verest; kõvad eksudaadid, kolesterooli või rasvade deposiidid, mis on verelekkete tulemusena silmapõhja jäänud; maakula isheemia, väikeste veresoonte sulgumine silmapõhjas. Taustretinopaatia korral võib esineda ka maakula ödeem, mis põhjustatud samuti veresoonte lekkimisest, põhjustades olulist nägemiskadu.

Proliferatiivse retinopaatia korral hakkab katkenud veresoonte asemele võrkkesta pinnale tekkima uus veresoonte võrgustik. Nendega koos moodustub armkude, mis rebib võrkkesta pigmentepiteeli küljest lahti ning selle tõttu häirub võrkkesta töö. Vahel võivad uued veresooned puruneda ja veri valgub silma klaaskehasse, mis häirib nägemist. Väiksemad verevalumid resorbeerivad iseenesest, suuremad võivad vajada vitrektoomiat (vitreoretinaalne kirurgia, kood 080901, maksumus 1686,75 EUR). Kahjustatud veresoonte suurenenud läbilaskvuse tõttu võib tekkida maakula turse. Kuna maakula vastutab terava nägemise eest, siis turse tagajärjel nägemine ähmastub. Proliferatiivses staadiumis tekkinud muutused on pöördumatud, mis ilma anti-VEGF ravita lõppeb silmast kui organist ilmajäämisega.

Retinopaatia võib esineda noortel I tüüpi diabeetikutel, samuti dieediga kompenseeritud suhkruhaigetel, tabletravil olevatel suhkruhaigetel ja kompenseeritud suhkruhaigetel, kes on diabeeti põdenud kaua.

Diabeetiline maakula ödeem (DME) on diabeetilise retinopaatia alatüüp. DME võib esineda igas retinopaatia staadiumis või isoleerituna ilma tüüpiliste retinopaatiliste muutusteta.

DME esinemine põhjustab alati nägemise langust. DME korral toimuvad struktuuralsed ja füsioloogilised muutused reetina kapillaarides. Tekivad väikeste veresoonte seinte muutused - tõuseb veresoonte seinte läbilaskvus ja veresoontest hakkab lekkima vedelik ja lipiidid. Veresoonte leke põhjustab ka maakula paksenemist e. turset, kus reetina kihtide vahele kogub eksudaat (vedlik ja lipiidid- tekib eksudatsioon). Maakula turse kahjustab tsentraalset ja detailset nägemist. Kui DME kahjustus ulatub foveani, siis on nägemiselangus markantne. Kui DME püsib kauem (mitu kuud), siis võivad reetina rakkudes toimuda

pöördumatud muutused, sh. rakkude atroofia, mis põhjustab pöördumatu nägemise languse.

Eristatakse mitut DME vormi: fokaalne, difuusne, segatüüpi ja isheemiline DME. DME tõsidus sõltub erinevatest faktoritest: diabeetilise retinopaatia raskusaste, diabeedi kestuse aeg, diabeedi tüüp, hüpertensiooni raskusaste ja ravile allumatus, vedelikupeetus, hüpoalbumineemia või madal proteiini tase kehavedelikes, hüperlipideemia jne.

DME on peamine nägemisekaotuse põhjus diabeedihaigetel ja on peamine pimedaksjäämise põhjus tööelisel elanikkonnal arenenud riikides esinedes 7% üle 18-aastastel diabeedihaigetel (Ciulla 2003; Ding and Wong 2012; IDF, 2011). Ravimata DME korral kaotab 50% DME patsientidest üle 2 rea nägemisteravusest (*visual acuity-VA*) 2 aasta jooksul (Bandellot 2012, Ciulla 2003).

Hiljutiste globaalsete uuringute andmetel leiti, et diabeediga patsientidel vanuses 20-79 aastat on diabeetilise retinopaatia (DR) üldine esinemissagedus 35% ja DME esinemissagedus 7,5%. Samuti selgus uuringust, et need esinemissagedused on suuremad I tüüpi diabeedi korral võrreldes 2 tüüpi diabeediga, vastavalt: DR 77% vs. 25% ja DME 14% vs. 6% (Yau 2012). Mitmed teised uuringud näitasid, et kliiniliselt oluline DME esineb 2,77%- 7,6% diabeediga patsientidest (Giuffrè 2004; Gulliford 2010; Ling 2002; McKay 2000; Minassian 2012).

Kuna DME esineb olulisel määral ka tööelisel elanikkonnal, on nägemisekaotuse mõju väga oluline ning tuleb teha kõik, et nägemisteravust nendel patsientidel säilitada. DME patsientidel halveneb oluliselt nägemisega seotud elukvaliteet (*vision-related quality of life - VRQOL*) ja tervisega seotud elukvaliteet (*health-related quality of life - HRQOL*) võrreldes DME mitte-põdevate patsientidega, kellel on muu silmapatoloogia (Hariprasad et al., 2008; Okamoto et al., 2010). Nägemiskaotus põhjustab toimetulekuraskusi, sotsiaalset isoleeritust, depressiooni, ja kõrvalejäämist igapäevasest elust (Owen 2006, Kempen 2012).

Teenuse aluseks oleva haiguse koodiks on RHK-10 klassifikatsiooni alusel hetkel Eestis kasutusel kood H35.3.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Maakula ealine degeneratsioon (AMD)

Lucentis (ranibizumab) - kahjuks on tootja pidanud vajalikuks mitte uurida süstemaatiliselt ranibizumab'i efektiivsust võrreldes vastavat näidustust mitte omavate ravimitega. Suuremahulisi randomiseeritud võrdlusuuringuid teise valiku ravimina pärast bevatsizumab'i kasutamist ei ole publitseeritud. Seoses sellega uuringute ja kogutud andmete maht ranibizumab'i teise rea valikuna on suhteliselt piiratud, nt märksõnadega „*ranibizumab after bevacizumab amd*“ PubMed'ist leitud kokku 105 publikatsiooni.

Vaatamata sellele, et bevacizumab on käesolevast aastast patsientidele kättesaadav, ei saavuta kõik patsiendid soovitud ravitulemust (nn „*nonresponders*“). Ajakirjas *Nature Eye* Saksa aurorite poolt avaldatud artiklis on soovitatud vahetada anti-VEGF ravimit (Ehlken 2014) - positiivseid tulemusi on märgitud nii bevacizumab'ilt ranibizumab'ile üleminekul kui ka vastupidi.

Ranibizumab'i kasutamine teise rea ravimina annab võimaluse teatud komplikatsioonide ärahoidmiseks – näitena võiks mainida mittenakkusliku eesmise uveidi üksikjuhtude esinemist bevatsizumab'i kasutamisel (Mozayan 2013) kuid mitte ranibizumab'i kasutades (Antonopoulos 2011). Kuna randomiseeritud prospektiivsed uuringud sellel teemal puuduvad siis sellise suhteliselt harvaesineva komplikatsiooni vältimine võiks olla üks oluline eesmärk ranibizumab'i kasutamisel peale bevacizumab'i.

Samas on uuritud kõikide anti-VEGF ravimite süsteemset farmakokineetilist ja farmakodünaamilist toimet (Avery 2014) ja leitud, et ranibizumab eristub teistest kasutatavatest ravimitest selle poolest, et kaob väga kiiresti vereringest. Teised uuritud anti-VEGF ravimid aflibertsept ja bevatsizumab omavad suuremat süsteemset toimet ja produtseerivad vereplasma vaba VEGF-i langust.

Oluline on silmas pidada teatud ranibizumab'i eeliseid kõrvaltoimete esinemissagedusel võrrelduna bevacizumab'iga, mida on kinnitanud mitmed uuringud (Xiao-Yu Zhang et al. 2014). [CATT](#) uuringu

tulemused kinnitasid tõsiste süsteemsete kõrvaltoimete sagedasemat esinemist bevacizumab'i patsientidel võrreldes ranibizumab'iga – põhiliselt seotud hospitaliseerimiste arvu suurenemisega (*The CATT Research group, 2011*)

Eylea registreeriti Euroopa Liidus 2012. aasta novembris. Eylea (aflibertsept) uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „aflibercept” ja “macular degeneration“ ja otsingukriteeriumiks oli täistekstina kättesaadavad inglise keelsed artiklid. Otsingu tulemusel leiti 149 uuringut. Kahe registreerimise aluseks oleva uuringu VIEW1 ja VIEW2 tulemused on publitseeritud artiklis ***Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration***, mis ilmus ajakirja *Ophthalmology* 2012. aasta detsembri numbris (*Heier 2012*) Artikkel on leitav järgneval lingil <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2812%2900865-2/fulltext>.

Samuti otsiti PubMed-ist inglise keelseid täistekstina kättesaadavaid aflibertsepti artikleid kasutades otsingu märksõnades „aflibercept” ja “macular degeneration“ ja „previously treated“. Otsingu tulemusel leiti 7 artiklit. Lisaks leiti üks artikkel kasutades otsingusõna „incomplete“.

Alljärgnevalt on äratoodud 3 prospektiivse aflibertsepti teise rea uuringu lühikirjeldus.

Allolevas tabelis 1 uuring 4 (*Avery 2014*) on läbiviidud patsientidel, kes ei allunud esimese rea ravile anti-VEGF ravile. Prospektiivses kontrollgrupita avatud kliinilises uuringus osales 49 patsienti, kes olid eelnevalt saanud anti-VEGF ravi ja kellele puudus raviefekt. Uuring toimus augustis-oktoobris 2012 ja patsiente jälgiti 24 nädalat. Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid saanud anti-VEGF ravi vähem kui 6 kuud tagasi ja vaatamata ravile püsis neil sub- ja/või intraretinaalne vedelik. Parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA, *best-corrected visual acuity*) oli 35 ja 90 vahel ETDRS skaalal. 24-nädalase perioodi jooksul manustati patsientidele 2mg aflibertsepti vastavalt raviskeemile - 0, 4, 8, 16. ja 24. nädalal. Kõigil patsientidel jälgiti parimat korrigeeritud nägemisteravust ETDRS skaalal, mõõdeti silmasisest rõhku ja igal visiidil tehti OCT. Aflibertsepti-ravi tulemusel paranes nii nägemisteravus kui ka reetina paksus võrreldes algnäitudega ($P<0.001$). 24. nädalaks lisandus ETDRS skaalal 6,9 tähte ja reetina paksus vähenes 89.4 mm. Kokkuvõttes leitakse, et aflibertsept on efektiivne patsientidel, keda on eelnevalt ravitud anti-VEGF ravimiga.

Tabelis 1 toodud uuring 5 (*Wykoff 2014*) on prospektiivnesavatud ühehaaraline uuring, kus osalesid ravile raskesti alluva (*recalcitrant*) wAMD patsiendid, kes olid eelnevalt saanud raviks kümneid ranibizumabi süste. Uuringu eesmärk oli teada saada, kas aflibertsepti ravi säilitab või isegi parandab nägemisteravust ja anotoomilisi muutusi neil patsientidel, kes olid väga hästi kirjeldatud/jälgitud, kuna osalesid eelnevalt SAVE uuringus (NCT01025232). Uuringu tulemusel leiti, et neil eelnevalt ranibizumabi saanud ravile raskesti alluvatel patsientidel säilis aflibertsepti raviga keskmine nägemisteravus ja olulisel määral paranes silmapõhja anatoomia (reetina paksus).

Tabelis 1 nimetatud uuring 6 (*Singh RP 2014*) oli prospektiivne avatud ühehaaraline uuring, kus osalesid wAMD patsiendid, kes olid eelnevalt saanud vähemalt ühe ranibizumabi või bevatsizumabi süsti. Uuringu eesmärk oli hinnata aflibertsepti efektiivsust ja ohutust eelnevalt anti-VEGF ravi saanud wAMD patsientidel. Keskmiselt olid uuringusse kaasatud patsiendid saanud vähemalt 9 ravisüsti. Aflibertsepti ravi tehti vastavalt registreeritud annustamis skeemile. Uuringu tulemusel leiti, et aflibertsepti ravi järgselt ilmnes statistiliselt oluline paremine nii funktsionaalsetes kui anotoomilistes näitajates (parim korrigeeritud nägemisteravus, reetina tsentraalne paksus).

Lisaks on 2014 aastal publitseeritud ülevaateartikkel (*Broadhead 2014*). Ülevaateartiklis nimetatakse aflibertsepti paljulubavaks terapeutiliseks ravivõimaluseks raviresistentsetel wAMD juhtudel, kuna tal on tugevaim sidumisafiinsus anti-VEGF ravimite hulgas ning ta toimib rohkematele angiogeensetele faktoritele kui teised anti-VEGF ravimid, ning selle tulemusel võib nägemisteravus aflibertsepti süsti järgselt püsida stabiilsena üle 3 kuu.

Kuna Eylea sai müügiloo alles 2012 aasta lõpus, siis on wAMD teises reas kasutamisel publitseeritud prospektiivsete uuringute hulk väike, uute prospektiivsete uuringute publitseerimisel esitame need täiendavalt.

Tabel 1 wAMD 2 rea uuringud

Jr k nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. Ehlken C et al.		Retrospektiivne uuring 138 pt. nn „nonresponders“, kelle ravi muudetud bevacizumab'ilt ranibizumab'ile (n=114) või vastupidi (n=24)	Silmasisene süst	VA, reetina paksust enne ja pärast ravi vahetust. Lineaarse regressiooni analüüs näitas mõlema muutuse statistilist olulisust.	Tehtud ülevaade teistest uuringutest „nonresponderite“ anti-VEGF ravi muutmisel.	NA	NA
2	Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. Gasperini J et al.		Uuritud patsiente, kes said bevacizumab'i ja ranibizumab'i süste eesmärgiga selekteerida tahhüfülaksia esinemist, kokku uuriti 26 silma, neist 10 silma puhul kasutatud eelnevalt bevacizumab'i.	Silmasisene süst	Analüüsis selgus, et 6 silma ravi muutus bevacizumab'ilt ranibizumab'ile resulteerus positiivses tulemuses.	Uuritud velle 16 silma ravi muutust ranibizumab'ilt bevacizumab'ile : 6 silma ravitulemused paranesid peale 1 süsti ja 5 silma puhul peale 2 süsti.	NA	NA
3	Comparison of intravitreal bevacizumab followed by ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Stepien K et al.		Retrospektiivselt analüüsitud (peale ranibizumab'i registreerimist) 84 silma. Keskmine ravi kestis 7,3 kuud mõlema ravimi puhul.	Silmasisene süst	Eesmärgiks oli võrrelda ravitulemusi erinevate ravimitega AMD patsientidel: ei leitud erinevusi ravitulemustes (VA) ja süstide arvus.	NA	NA	14,6 kuud
4	Intravitreal Aflibercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Chang et al	B	49 patsienti, kes eelneva anti-VEGF suhtes resistentsed. BCVA=60.5±16.2 ETDRS tähte; CRT=448.4±141.2 µm	Silmasisene süst	-patsientide osakaal, kellel ETDRS skaalal lisandus/vähenes üle 5 tähte	-reetina paksuse muutus üle >150 mm 24. näd. - 24. näd. BCVA ja CRT muutus võrreldes algnäitajaga -ohutus	NA	24. nädalat
5	Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab		46 ravile raskesti alluva (recalcitrant) wAMD patsienti, kes eelnevalt saanud ranibizumabi (uuringu SAVE läbinud patsiendid)	Silmasisene süst	Keskmine BCVA muutus algväärtusest ETDRS -il, keskmine reetina tsentraalne paksuse (CRT) muutus algväärtusest	-aflibercepti süstide arv, - PRN süste vajanute %, - patsientide %, kellel polnud intraretinal, subretinal, or subretinal pigment	NA	6 kuud

	<i>injections (TURF trial). Wykoff et al</i>					<i>epithelial (RPE) vedelikku 6 kuul - patsientide %, kel vähenes >15 tähe BCVA</i>		
6	<i>A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. Singh et al</i>	B	<i>26 aktiivse subfoveaalse koroidaalse neovaskularisatsiooniga sek. wAMD patsienti, E-ETDRS skaalal nägemine 25–80 tähte, vähemalt 1 eelnev 1.25 mg bevacizumab või 0.5 mg ranibizumab süüst</i>	<i>Silma-sisene süüst</i>	<i>keskmine reetina tsentraalne paksuse (CRT) muutus algväärtusest 6. kuu vaheanallüüsil</i>	<i>Keskmine BCVA muutus algväärtusest ETDRS -il - maakula mahu ja keskmise reetina tsentraalne paksuse muutus algväärtusest, - patsientide % kellel lisandus või vähenes >15 tähe.</i>	NA	<i>12 kuud</i>

Silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboos (BRVO, CRVO).

Lucentis (ranibizumab) ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus BRAVO ja CRUISE. Mõlemad uuringud toimusid USA keskustes ja uuriti vastavalt 397 ja 392 patsienti ja mõlemad uuringud kestsid 12. kuud.

Suuremahulisi randomiseeritud võrdlusuuringuid teise valiku ravimina peale bevatsizumab'i ei ole publitseeritud. Seoses sellega uuringute ja kogutud andmete maht ranibizumab'i teise rea valikuna on suhteliselt piiratud, nt märksõnadega „*ranibizumab bevacizumab CRVO*“ PubMed'ist leitud kokku 9 publikatsiooni.

Ei õnnestunud leida ühtegi publikatsiooni ranibizumab'i kasutamise kohta peale bevacizumab'i.

Kaudsete tulemuste võrdlusel on leitud erinevused anti-VEGF ravi ja deksametasooni ohutusprofiilis: vt süstemaatilises ülevaateartiklis (*Pielen 2014*). Samas on mainitud, et anti-VEGF ravimeid peab sagedamini süstima.

Eylea (aflibertsept) ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus CRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga patsientidel. Kahes uuringus COPERNICUS ja GALILEO (*Boyer 2012, Brown 2013, Heier 2014, Holz 2013, Korobelnik 2014, Ogura 2014*) raviti ning hinnati efektiivsuse osas 358 patsienti (217 Eylea'ga). Patsientidel, keda raviti Eylea'ga (6 kuu jooksul, üks süste kuus), täheldati järjepidevat kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust [OCT abil hinnatud tsentraalne võrkkesta paksus (*central retinal thickness – CRT*)]. Keskmise CRT väärtuse paranemine püsis kuni 24. nädalani.

Aflibertsepti kasutamisel CRVO 2 rea ravina peale bevacizumabi ei ole veel publitseeritud palju uuringuid. Kuna aflibertsepti VEGF sidumisafinsus on kõrgem kui bevacizumabil ja ranibizumabil, on tegu paljulubava ravimiga. Hetkel on publitseeritud retrospektiivne uuring, kus osales 6 patsienti, kes said aflibertsepti teise rea ravina peale bevacizumab ja/või ranibizumab-ravi. Uuringu tulemused olid paljulubavad, kuna OTC uuringul taastus kiiresti reetina paksus ning samuti paranes nägemine. 2015 aastal peaks olema saadaval ka uuringu *NEWTON* (NCT01870427) tulemused - *A Single-center Open Label Study Evaluating Intravitreal Aflibercept Injection (IAI) for Previously Treated Macular Edema Associated With Central Retinal Vein Occlusions* (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01870427>).

Diabeetiline retinopaatia ja diabeetiline maakula ödeem (DME)

Lucentis'e ohutust ja efektiivsust on uuritud neljas randomiseeritud kliinilises uuringus: RESTORE, DRCR.net, RESOLVE ja READ-2.

RESTORE jätku-uuringus on kinnitatud ranibizumab'i efektiivsust ja samas ka kulutõhusust kuna süstide arv 3. aastat kestnud jälgimisperioodi jooksul vajadus korduvateks süstideks pidevalt langes.

Kuna eelpool mainitud uuringutes ei käsitleta ranibizumab'i kasutamist teise rea valikuna DME puhul siis otsitud vastavaid uuringuid märksõnadega „*ranibizumab bevacizumab DME*“ PubMed'ist ja leitud kokku 43 publikatsiooni.

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati DME-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (*Korobelnik 2014*). Kokku hinnati efektiivsust 862-l randomiseeritud ja ravitud patsiendil, kellest enamus põdesid II tüüpi diabeeti. Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) keskmine muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel. Nii Eylea 2Q8 kui Eylea 2Q4 rühma efektiivsuse näitajad olid statistiliselt oluliselt paremad võrreldes laser-ravi kontrollrühmaga. Teisel aastal täheldatud VISTA^{DME} uuringu tulemused vastasid 52. nädalal saadud esmastele ja teistele tulemusnäitajatele.

Aflibertsepti kasutamisel DME 2 rea ravina peale bevacizumabi ei ole veel publitseeritud palju uuringuid. Samas said näidustuse registreerimise aluseks olevate uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} vastavalt 36 (9%) ja 197 (43%) patsienti eelnevat anti-VEGF-ravi, mille manustamine lõpetati vähemalt 3 kuud enne uuringu algust. Ravitulemused patsientide alarühmas, keda raviti enne uuringu osalemist VEGF-inhibiitoriga olid sarnased patsientidega, keda ei olnud varasemalt VEGF-inhibiitoriga ravitud.

2014. aasta mais esitleti retrospektiivset uuringut DME patsientidel, kellel esines subretinaalne vedelik vaatamata ranibizumab ja /või bevacizumab ravile. Uuringus leiti, et 2 rea ravi aflibertseptiga tulemusel paranesid oluliselt anatoomilised muutused silmas (*Karth 2014*).

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Makula ealise degeneratsiooni (wAMD) ravijuhised.

2014. aasta veebruaris publitseeris Ühendkuningriigi silmaarstide ühendus *The Royal College of Ophthalmologists* oma seisukoha, mis käsitleb teise anti-VEGF kasutamist kui esimeses reas kasutatud anti-VEGF ei ole toimunud. Oma arvamusel soovivad nad kaaluda teise anti-VEGF kasutamist juhul kui:

- senini kasutatud anti-VEGF ravim ei ole näidanud kliinilist kasu vaatamata optimaalsele ravile;
- esmasvalikuna kasutatud anti-VEGF ei saa enam kasutada, näiteks allergilise reaktsiooni tõttu;
- edasisest ravist on võimalik saada lisakasu, st nägemise paranemist.

NICE hinnangul sobivad raviks ranibizumabi või afliberceptiga raviks wAMD patsiendid, kelle nägemine on >6/96ja eelnev ravi ei ole raviks sobimatus kriteeriumiks. Seisukoht on leitav järgneval lingil [seisukoht rcophth.ac.uk](http://www.rcophth.ac.uk).

Ravimite Lucentis ja Eylea on nimetatud wAMD standardraviks järgnevatel ravijuhistes:

1. 2014. aasta suvel publitseeriti Euroopa reetina spetsialiste wAMD ravijuhis *Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)*, mis nimetab anti-VEGF ravidena nii ranibizumabi kui ka aflibertsepti tõendus põhiseaste I (*evidence level I*) (*Schmidt-Erfurth 2014*).
2. *The Royal College of Ophthalmologists* 2013. aastal kaasaajastud wAMD ravijuhis on leitav järgneval lingil <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>
3. Saksamaa silmarstide ühenduste (*German Ophthalmology Association, German Retina Society, Professional Association of Ophthalmologists*) wAMD ravijuhis on kaasaajastatud detsembris 2013 ja leitav järgneval lingil:

http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_chorioidalen_Neovaskularisation_bei_Myopie_Dez._2013.pdf

Enne ravi algust soovitavad ravijuhised kinnitada diagnoosi silmapõhja uuringutega. Ravijuhised soovitavad ravi alustada võimalikult kiiresti peale haiguse diagnoosimist, ideaalne oleks kahe nädala jooksul peale sümptomite teket või lesiooni diagnoosimist. Samuti annavad ravijuhised detailseid soovitusi haiguse diagnoosimiseks ja jälgimiseks.

Hetkel kehtivad wAMD ravijuhised ütlevad, et esmavalikuraviks peavad olema anti-VEGF-inhibiitorid ja standardraviks on hetkel ranibizumab ja aflibertsept.

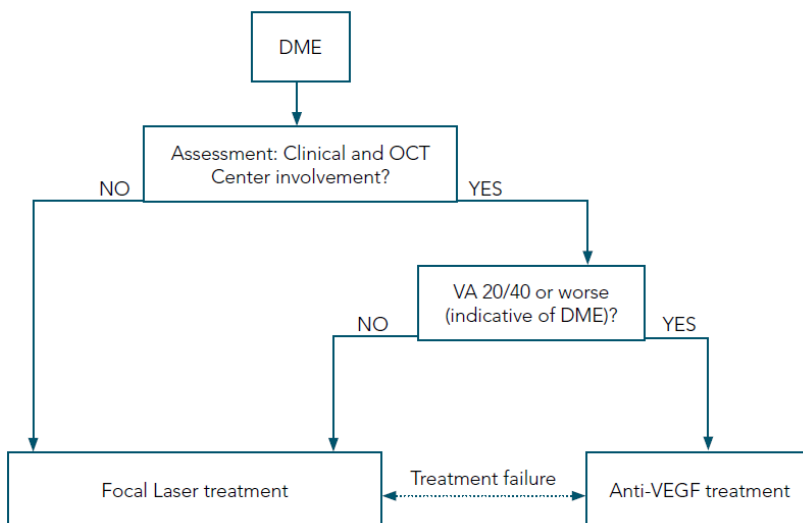
Silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi ravijuhised on kaasajastamata, viimased ravijuhised on aastast 2010.

Diabeetilise maakula ödeemi (DME) ravijuhised.

Kõik peale 2012 aastat publitseeritud ravijuhised nimetavad anti-VEGF ravimeid DME võtmeraviks. Järgnevalt toome ära need ravijuhised:

1. 2014 aasta veebruaris on kaasajastud *International Council of Ophthalmology (ICO)* ravijuhised <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesforDiabeticEyeCare.pdf>. ICO koondab 120 rahvuslikku erialaselti kogu maailmast. Järgnevalt joonis (*Figure 2*) ravijuhisest.

Figure 2: Treatment decision tree of DME based on Center-Involvement and Vision



DME=diabetic macular edema
VA=visual acuity

International Council of Ophthalmology | Guidelines for Diabetic Eye Care | Page 16

Ravijuhis soovitab anti-VEGF ravi DME juhtude korral, millega kaasneb nägemise langus. Ravi jätkamise otsus tuleb teha tulenevalt OTC ja nägemisuuringutest.

2. *The Royal College of Ophthalmologists* 2013. aastal kaasajastud diabeetilise retinopaatia ravijuhis on leitav järgneval lingil <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>. Ravijuhis nimetab anti-VEGF ravi uueks kuldstandardiks kuna selle tulemused on paremad kui laserravil (Level A).
3. Kanada 2013 aastal kaasajastatud ravijuhis *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guideline Expert Committee* (<http://guidelines.diabetes.ca/Browse/Chapter30>) soovitab kasutada

laser ja/ või farmakoloogilist ravi (Grade A, Level 1A).

4. Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni (*American Diabetes Association*) 2014 aasta jaanuaris ilmunud ravijuhis soovib anti-VEGF ravi DME raviks, leitav järgneval lingil:

http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S5.full.pdf+html

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Eestis on alates 2007.a väike hulk patsiente, kes on ise **Lucentis**'t finantseerinud (u. 10 pt. aastas). Euroopas, Ameerikas, Austraalias on Lucentist turustatud alates aastast 2007. Ravimit kompenseerib ravikindlustus nii haiglateenuse kui jaemüügi apteekide kaudu, olenevalt riigist. Valdavas enamuses Euroopa Liidu liikmesriikides on Lucentis ravikindlustuse poolt vähemalt osaliselt kompenseeritud, kompensatsioon puudub vaid Lätis, Maltal, Küprosel, Bulgaarias ja Austrias.

Eylea registreeriti USAs 18.novembril 2011, Austraalias 8.märtsil 2012, Jaapanis 28.septembril 2012 ja Euroopa Liidus 22.novembril 2012. Eestis tuli ravim turule 2013.aastal ning sellest ajast on kümned patsiendid finantseerinud oma ravi ise. Ravim on kompenseeritud Leedus, Tsehhis, Slovakkias, Sloveenias, Rootsis, Norras, Taanis, Soomes, Belgias, Austrias, Saksamaal, Itaalias, Iirimaa, Šveitsis, Inglismaal, Luksemburgis, Hollandis, Hispaanias, Portugalis, Austraalias ja Jaapanis. Enamuses riikides on ravim kompenseeritud läbi haiglavõrgu.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Kuna tegu on teenuse muutmisega taotlusega ja taotletakse alternatiivset ravivõimalust neile patsientidele, kellel ravi bevacizumaabiga ei ole sobiv või ei toimi, siis muud alternatiivid puuduvad.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Käesolev taotlus on esitatud tervishoiuteenuse koodi 365R- *Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord* - hinna ja rakendustingimuste muutmiseks. Kood 365R katab esimese rea ravi bevacizumaabiga, kuid jätab alternatiivse anti-VEGF ravi võimaluseta patsiendid, kellel ravi 3 järjestikuse bevacizumaabi süstiga ei ole olnud efektiivne või kui patsient ei saanud kasutada bevacizumaabi kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Oftalmoloogia eriala teenus.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Tabel 2 wAMD oodatavad ravitulemused

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	alternatiiv
1	2	3	4
1 <i>Ehlken C et al.</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	Silmasisene süst teise rea valikuna patsientidele, kes ei saavuta ravitulemust bevacizumab'iga	Kontrollgrupita uuring
2 <i>Gasperini J et al.</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	Silmasisene süst teise rea valikuna patsientidele, kes ei saavuta ravitulemust	Kontrollgrupita uuring

		bevacizumab'iga (tahhüfülaksia tõttu)	
3 <i>Stepien K et al.</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine		Kontrollgrupita uuring
4 <i>Chang et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	Aflibertsepti patsientide osakaal, kellel ETDRS skaalal lisandus > 5 tähe – 55% patsientidel, keskmiselt lisandus 6,9 tähte. Keskmine reetina tsentraalne paksuse (CRT) muutus algväärtusest – kõikidel visiitidel oluline paranemine. 24. nädalaks keskmine muutus 89,4 µm, 20% patsientidel paranemine üle 150-µm, 63% stabiilne CRT.	Kontrollgrupita uuring
5 <i>Wykoff et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	Keskmine BCVA muutus algväärtusest ETDRS skaalal +0.2 ETDRS tähte (vahemik –10 kuni +13, p=0,71) CRT muutus algväärtusest - kõikidel visiitidel oluline paranemine, vastavalt 1 kuul –23,6 µm ja –27,3µm 6 kuul.	Kontrollgrupita uuring
6 <i>Singh et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	CRT muutus algväärtusest - 38,6µm (p<0.001) 6. kuul, 50% oli leitav anotoomiline paranemine, lisaks 34,6% olid anotoomilised muutused stabiilsed. Keskmine BCVA muutus algväärtusest – paranemine ETDRS skaalal +5,9 tähte (p<0.001). 84,6% patsientidel paranes nägemine, ülejäänutel nägemisteravus ei langenud.	Kontrollgrupita uuring

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Lucentis ja Eylea ravimi omaduste kokkuvõttes on kõik kõrvaltoimed äratoodud. Mõlemil ravimil olid enamus kõrvaltoimetest kerged kuni mõõdukad. Ravimi omaduste kokkuvõtteid on leitavad lingil http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim_vet=inim

Lucentisel oli silmaga seotud kõrvaltoimetest enam konjunktiiv hemorraagiat, kuid selle esinemine varieerus uuringute lõikes ja esinemissagedus oli analoogne kontrollgrupiga. Rohkem esines ka silmasisese rõhu tõusu, klaaskeha hõljumeid võrrelduna platseeboga. Endoftalmiiti esines 1% ja 0,7% patsientidest vastavalt

MARINA ja ANCHOR uuringus.

Eylea kõige sagedasemad kõrvaltoimed (enam kui 5%) olid konjunktiiv hemorraagia, silmavalu, klaaskeha irdumine, katarakt, klaaskeha hõljumid ja silmasisese rõhu tõus.

Järgnevas tabelis 3 toodud punktis 3.2 nimetatud uuringute kõrvaltoimed.

Tabel 3. wAMD uuringute kõrvaltoimed

P tabeli uuringu jrk nr.	3.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alernatiiv
1 Ehlken C et al.		NA	Kontrollgrupita uuring
2 Gasperini J et al.		NA	Kontrollgrupita uuring
3 Stepien K et al.		NA	Kontrollgrupita uuring
5 Chang et al		Aflibertsepti tõsised kõrvaltoimed esinesid 4 patsiendil: Reetina hemorraagia- 2 pt Nägemisteravuse langus - 1 pt Tsüstoidne makulaarne ödeem (silm, mis ei olnud uuringus) - 1pt. Katarrakt – 1pt.	Kontrollgrupita uuring
6 Wykoff et al		Aflibertsept kõrvaltoimed : Silmaga seotud – 13% Kõik tõsised kõrvaltoimed- 24%	Kontrollgrupita uuring
7 Singh et al		Tõsised kõrvaltoimeid e6. ravikuuks ei esinenud	Kontrollgrupita uuring

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));
Patsiente informeeritakse eelnevalt potentsiaalsetest kõrvaltoimetest ja juhendatakse kuidas vastava kõrvaltoime osas reageerida. Tüsistuste ravi ei oma olulist tähtsust antud taotlusega seondult.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;
Peale silmasiset süsti tilgutab patsient silma antibiootikum-silmatilkasid, millel on 50% soodustus.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;
Kuna ravimi määramine on vaja dokumenteerida, ei esine ohtu väär-, ala- ja liigkasutamisel.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Patsientide vanuseline, sooline ja kehaehituslik isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

5. Vajadus

5.1 Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalset võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Patsientide arvuks prognoosime 15% koodi 365R patsientide arvust, kellele teenust osutatakse.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2016	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018	Patsientide arv aastal 2019
1	2	3	4	5
H35.3				

5.2 teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse mahuks prognoosime 15% koodi 365R mahust.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018	Teenuse maht aastal 2019
1	2	3	4	5
H35.3				

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Süstimine viiakse läbi protseduuride toas, mis on ette nähtud väiksemate operatsioonide sooritamiseks.

Operatsioonitoas peavad olema tingimused kiireks esmaabi andmiseks võimalike allergiliste reaktsioonide puhul, samuti on vajalik jälgimisruum patsiendi seisundi protseduurijärgseks jälgimiseks.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu; Protseduuri eelselt teostatakse järgmisi menetlusi: silmanägemise kontroll, silmapõhja vaatlus Volke luubiga, OCT e.koherent tomograafia, vajadusel silmapõhja pildistamine ja fluorestseiniangiograafia või silmapõhja indotsüaniin-roheline angiograafia. Vahetult enne protseduuri teostatavad menetlused: nägemise kontroll, silmarõhu kontroll, silmapupilli laiendus, silma ja silmapõhja vaatlus, antibiootikum-tilkade manustamine silma.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Silm tuimestatakse tuimestustilkadega, silmaümbrus pestakse bovidiinjodiiniga. Asetatakse steriilne näolina, asetatakse lauhoidja, silm loputatakse bovidiinjodiiniga ja füsioloogilise lahusega. Järgneb silmasisene süste läbi valgekesta. Silmasisese süste järgselt tilgutatakse silma antibiootikumi silmatilku. Pärast süstet kontrollitakse seisundit.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Teenuse osutajad on samad, mis 2014. aastast kehtima hakkavas tervishoiuteenuste loetelus koodil 365R:

Koodiga 365R tähistatud tervishoiuteenus rakendatakse neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK kood: H35.32), silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia raviks haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus või keskhaiglas.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Vajalik infrastruktuur on olemas, kuna silmasiseseid süste teostakse juba aastaid.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Teenuse osutamiseks vajaminev personal on nimetatud asutustes olemas ning ei vaja lisakoolitust.
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Minimaalne teenuse osutamise maht aastas ühe arsti kohta 120 silmasisest süsti.
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele; Teenuse osutaja valmisolek ravi osutamiseks on olemas ja personal ei vaja lisaväljaõpet.
8. Kulutõhusus
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Ravimitootjad on esitanud järgmised andmed ravimi (teenuse) maksumuse kohta: Lucentis (hulgimüügi väljamüügihind koos käibemaksuga) ■■■■■ EUR eur. Eylea (hulgimüügi väljamüügihind koos käibemaksuga) on ■■■■■ EUR eur. Mõlemad tootjad on kinnitanud valmidust vajadusel riskijagamise skeemide aruteluks.
8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni; Makula ealise degeneratsiooni (wAMD) kulutõhusus. Lucentise kohta on valdavalt teostatud kulukasulikkuse analüüse. Modeleeritud on ranibizumabi mõju elukvaliteedi paranemisele. Eesti oludele on neid raske kohandada sisendandmete puudumise tõttu. NICE (<i>Nationa Institute for Health and Clinical Excellence</i>) hinnang Lucentise kulutõhususele oli positiivne. Komisjon tõdes, et ranibizumabi ravi kliiniline ja farmakoökoonoomiline kasu on neovaskulaarse AMD ravis tõestatud ja suurem kui pegaptaniibil. Tootja poolt läbiviidud (<i>Data in file, Novartis</i>) kulutõhususe analüüsis oli kasutatud Markovi mudelit, mis on üles ehitatud jälgendamaks nägemise muutust subfoveaalse CNV-ga patsientidel. Mudelis kasuati järgmist raviskeemi: ranibizumabi 0,5 mg esimesel aastal 8 süstet ja teisel aastal 6 süstet. ICER (<i>base-case incremental cost-effectiveness ratios</i>) oli 10 aastase perioodi jooksul klassikaliste lesioonide korral £4 500 ranibizumabi grupis vs. verteporfin PDT ja £14800 ranibizumab vers. BSC (<i>best supportive care</i>). vs BSC oli £26 400 mitteklassikaliste okulaarsete lesioonide puhul, £25 800 minimaalselt klassikaliste lesioonide puhul, £12 000 kõigi lesiooni tüüpide puhul. QALY väärtuseks on saadud predominantset klassikaliste lesioonide puhul £30 000/QALY (NICE). NICE hinnang on järgneval lingil www.nice.org.uk/guidance/ta155 Eylea wAMD kulutõhususe hinnangu publitseeris NICE 24. juulil 2014 ja see on leitav järgneval lingil http://guidance.nice.org.uk/TA294/Guidance/pdf/English . NICE hinnang oli positiivne ja komisjon soovitas Eylea`d kui lisandunud võimalust wAMD ravis, kui seda kasutatakse samade kriteeriumite järgi mis on kehtestatud NICE poolt ranibizumabile. Kulutõhususe hinnangu Eyleale on andnud <i>The Scottish Medicines Consortium (SMC)</i> ning kiitnud selle kasutamise heaks wAMD näidustusel. Hinnang on leitav järgneval lingil scottishmedicines.Eylea . 20. oktoobril 2014 soovitas Kanada <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i> kasutada Eylea`d wAMD näidustusel, kuna ravim on efektiivne wAMD ravis ja ravi on soodsam kui ranibizumaabiga. Hinnang on leitav järgneval lingil: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0361-000_eylea_october_22_2014.pdf Saksamaal kulutõhusust hindava asutuse <i>German Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> hinnang Eylea`le on leitav järgneval lingil: https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Extract-of-dossier-assessment.pdf Ravimfirmas Bayer läbiviidud wAMD kuluefektiivsuse analüüsil, mis põhines UK andmetel ja oli võrdluses ranibizumabiga, leiti et Eylea on kulutõhus võrreldes ranibizumabi vastavalt vajadusele manustamisega. Samuti oli Eylea kasutamine soodsam kui pegaptanibi ja PDT+ verteporfini kasutamine. USAs läbiviidud ja uuringu VIEW1/2 tulemustel põhinevas kulutõhususe analüüsis leiti samuti, et Eylea manustamisel vastavalt

registreeritud annustamisskeemile (üle kahe kuu) oli aflibercept kulutõhusam ning kulu eelarvele oli väiksem kui ranibizumabil. Tulemus põhines sarnasel efektiivsusel kuid väiksemal vajalike kontrollvisiitide arvul.

Silma võrkkesta haruveeni (BRVO) või tsentraalveeni (CRVO) tromboosi kulutõhusus.

Lucentise NICE kulutõhususe hinnangu võib leida järgneval lingil: www.nice.org.uk/guidance/ta283
Kulutõhususe hinnangu Lucentis'ele on andnud Austraalia vastav ametkond PBAC (*The Pharmaceutical Benefit Scheme*) ja kiitnud heaks kasutamise järgmistel näidustustel:
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/ranibizumab-rvo-psd-07-2014.pdf>.

Eylea kulutõhususe hinnangu publitseeris NICE veebruaris 2014 (*NICE technology appraisals [TA305]*) ja ta soovib kasutada Eylea`d CRVO ravis. Hinnang on leitav järgneval lingil:
<http://www.nice.org.uk/guidance/ta305/resources/guidance-aflibercept-for-treating-visual-impairment-caused-by-macular-oedema-secondary-to-central-retinal-vein-occlusion-pdf>
10. novembril 2014 publitseeriti the Scottish Medicines Consortium (SMC) positiivne soovitus kasutada Eylea`d CRVO ravis (<https://www.scottishmedicines.org.uk/CRVO>)

Diabeetilise maakula ödeemi (DME) kulutõhusus.

Lucentise NICE kulutõhususe hinnangu võib leida järgneval lingil:
www.nice.org.uk/guidance/ta274/chapter/the-technology

10. novembril 2014 publitseeriti *Scottish Medicines Consortium* (SMC) positiivne hinnang kasutada **Eylea`d** DME ravis ja seda samadel tingimustel, mis on Lucentisel - BCVA (*best corrected visual acuity*) algväärtus ≤75 ETDRS tähte (<https://www.scottishmedicines.org.uk/DMO>). Eylea DME NICE kulutõhususe hinnang publitseeritakse 2015 aastal.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendusmateriale uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;
Töövõimetust süste järgselt ei kaasne.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega
Eriarsti visiiditasu piirmäär on 5 EUR, visiiditasu on võrdne kõikide samalaadsete teenuste puhul.

9. Omaosalus

Teenus on suunatud haiguse ravimisele ja legaalse pimeduse ennetamisele. Patsientidel on oluline tsentraalse nägemise langus ühes või mõlemas silmas, mistõttu ka tööealiste inimeste töötamine on raskendatud või võimatu. Tõenäoliselt puudub patsiendil võimalus tasuda teenuse eest ise. Siiski võib omaosalus olla üks võimalus, et tagada aflibertsepti või ranibizumabi-ravi kättesaadavus.

10. Esitamise kuupäev

30.12.14

11. Esitaja nimi ja allkiri

Veiko Reigo

12. Kasutatud kirjandus

1. *American Diabetes Association*, <http://care.diabetesjournals.org>
2. Augood A.C., Vingerling, Mati Rahu, et al. *Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE)*. *Arch Ophthalmol*. 2006 April; 124(4): 529–535. doi: 10.1001/archoph.124.4.529
3. Avery R, Castellarin A et al. *Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of*

- ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD.** *Br J Ophthalmol* 2014;98:1636–1641
4. Bakall B et al. **Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab.** *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):15-22.e1
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706500>
 5. Bandello F, Lattanzio R, Zucchiatti I, Del TC. **Pathophysiology and treatment of diabetic retinopathy.** *Acta Diabetol.* 2013;50(1):1-20
 6. Boyer D Heier J, Brown D M et al **Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: Six-month results of the phase 3 COPERNICUS study.** *Ophthalmology*, 119 (5), 1024-1032, 2012
 7. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. **Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.** *Ophthalmology* 2007;114:246–5
 8. Boyer DS, Chung CY, Tuomi L. **A Safety Overview of Ranibizumab in Patients With Wet AMD: ANCHOR, MARINA, PIER, and SAILOR Studies.** Abstract PO247 presented at the AAO/SOE Joint Annual Meeting, 8–11 November 2008, Atlanta
http://www.aao.org/aaocustomcf/onlineprogram2008/tnt_getevtlongaa02.cfm?subsystem=
 9. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, et al. **Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial.** *Arch Ophthalmol* 2009;127:13–21
 10. Broadhead GK, Hong T, Chang AA. **Treating the untreatable patient: current options for the management of treatmentresistant neovascular age-related macular degenerantion.** *Acta Ophthalmol.* 2014 Jun 12. doi: 10.1111/aos.12463
 11. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al; ANCHOR Study Group. **Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration.** *N Engl J Med.* 355(14),1432-44 (2006)
 12. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. **Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study.** *Ophthalmology* 2009;116:57–65
 13. Brown MD et al. **Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study.** *Am J Ophthalmol* 2013;155: 429–437
 14. **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guideline Expert Committee,**
<http://guidelines.diabetes.ca/>
 15. Chang AA, Li, H et al **Intravitreal Aflibercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration.** *Ophthalmology.* 2013 Oct 18. pii: S0161-6420(13)00795-1. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.035
 16. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. **Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial.** *Arch Ophthalmol* 2007;125:1460–9
 17. Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. **Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies.** *Diabetes Care.* 2003;26(9):2653-64.
 18. Ding J, Wong TY. **Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema.** *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):346-54
 19. Ehlken C, Jungmann S, Böhringer D, Agostini HT, Junker B, Pielen A. **Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD.** *Eye* (2014) 28, 538-545
 20. Freund, K, Sarah Mrejen, S et al **Current Strategies for the Management of Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration.** 2013 *Curr Ophthalmol Rep* DOI 10.1007/s40135-013-0034-0
 21. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. **An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration.** *Am J Ophthalmol.*2007 Apr;143(4):566-83
 22. **German Institute for Quality and Efficiency in Health Care,** <https://www.iqwig.de/>
 23. **German Ophthalmology Association, German Retina Society, Professional Association of Ophthalmologists,**
http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_chorioidalen_Neovaskularisation_bei_Myopie_Dez._2013.pdf

24. Giuffrè G, Lodato G, Dardanoni G. **Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in adult and elderly subjects: The Casteldaccia Eye Study.** *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2004;242(7):535-40
25. Gulliford MC, Dodhia H, Chamley M, McCormick K, Mohamed M, Naithani S, et al. **Socio-economic and ethnic inequalities in diabetes retinal screening.** *Diabet Med.* 2010;27(3):282-8.
26. Harding SP. **Neovascular age-related macular degeneration: decision making and optimal management.** *Eye.* 2010;24:497-505
27. Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. **Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema.** *Br J Ophthalmol.* 2008;92(1):89-92
28. Heier JS, Brown DM, Chong V., Korobelnik J.-F., et al **Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration.** *Ophthalmology* 2012, 119 (12) , pp. 2537-2548
29. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. **Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study.** *Arch Ophthalmol.* 124(11),1532-42 (2006). Erratum in: *Arch Ophthalmol.* 125(1),138 (2007)
30. Heier JS, Brown DM, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. **Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration.** *Ophthalmology* December 2012 Volume 119, Issue 12, Pages 2537-2548
31. Heier JS, Clark WL, Boyer DS et al., **Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: Two-year results from the COPERNICUS study.** *Ophthalmology* 2014, 121 (7),1414-1420.e1
32. Ho VY et al **Age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors.** *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):23-28.e2
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664153>
33. Holz FG, Roider J, Ogura Y, et al. **VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study.** *Br J Ophthalmol* 2013;97: 278-284
34. **International Council of Ophthalmology/International Federation of Ophthalmological Societies,** <http://www.icoph.org/>
35. **International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas**
36. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. **Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results.** *Am J Ophthalmol* 2007;144:850-7
37. Karth P, Moshfeghi D M, Leng T, **Aflibercept therapy for diabetic macular edema resistant to ranibizumab and bevacizumab.** ARVO 2014 Annual Meeting Abstracts: Abstract No 1775
38. Kempen GI, Ballemans J, Ranchor AV, van Rens GH, Zijlstra GA. **The impact of low vision on activities of daily living, symptoms of depression, feelings of anxiety and social support in community-living older adults seeking vision rehabilitation services.** *Qual Life Res.* 2012 Oct;21(8):1405-11
39. Korobelnik J F, Holz F G, Roider J et al., **Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: One-year results of the phase 3 GALILEO study.** *Ophthalmology* 2014, 121, 1: 202-208
40. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U et al., **Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema.** *Ophthalmology* 2014 Nov;121(11):2247-54. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.006.
41. Krebs I, Glittenberg C et al **Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration.** *Br J Ophthalmol.* 2013 Nov;97(11):1443-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303513- About 15% did not sufficiently respond to anti-VEGF treatment
42. Kumar N et al. **Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration.** *Retina.* 2013;33(8);1605-1612
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23549101>
43. Lalwani GA, Fung AE, Michels S, Dubovy SR, Feuer WJ Jr. , Puliafito CA, Rosenfeld PJ. **An OCT-guided variable-dosing regimen with ranibizumab (Lucentis) in neovascular AMD: two year results of the PrONTO study.** Fort Lauderdale, Fla. 2 year PrONTO results
44. Lim J.H., Wickremasinghe S.S., Xie J., Chauhan D.S., Baird P.N., Robman L.D., Hageman G.,

- Guymer R.H. **Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration.** *American Journal of Ophthalmology* 2012, 153 (4)
45. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. **Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme.** *Eye.* 2002;16(2):140-5
 46. McKay R, McCarty CA, Taylor HR. **Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the visual impairment project.** *Br J Ophthalmol.*2000;84(8):865-70
 47. Meyer CH, Eter N, Holz FG, et al. **Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Interim results from the SUSTAIN trial** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008
 48. Minassian DC, Owens DR, Reidy A. **Prevalence of diabetic macular oedema and related health and social care resource use in England.** *Br J Ophthalmol.* 2012;96(3):345-9
 49. Mitchell **Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials.** *Br J Ophthalmol* 2010;94:2-13
 50. Mozayan A, Farah, **Acute Anterior Uveitis Following Intravitreal Injection of Bevacizumab** *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2013 Volume 44. Issue 1:25-27
 51. **National Institute for Health and Clinical Excellence,** www.nice.org.uk
 52. Ogura Y, Roider J, Korobelnik J F et al., **Intravitreal aflibercept for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 18-month results of the phase 3 GALILEO study.** *American Journal of Ophthalmology* 2014, 158 (5), 1032-1038
 53. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, Hiraoka T, Oshika T. **Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders.** *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Feb;51(2):744-51
 54. Owen CG, Rudnicka AR, Smeeth L, Evans JR, Wormald RP, Fletcher AE. **Is the NEI-VFQ-25 a useful tool in identifying visual impairment in an elderly population?** *BMC Ophthalmol.* 2006 Jun 9;6:24
 55. Pielen A et al. **Efficacy and Safety of Intravitreal Therapy in Macular Edema Due to Branch and Central Retinal Vein Occlusion: a Systematic Review.** *PLoS ONE* 8(10) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3808377/pdf/pone.0078538.pdf>
 56. Rayess N et al. **Baseline Choroidal Thickness as a Predictor for Response to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema.** *American Journal of Ophthalmology* 2014, vol. 159, issue 1: 85-91
 57. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Scheneider S, et al. **Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1.** *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-4.
 58. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS et al Boyer DS, for the MARINA Study Group. **Ranibizumab for neovascular age related macular degeneration.** *N Engl J Med* 2006, 355(14),1419-1431
 59. Schmidt-Erfurth U, et al. **Three-year outcomes of individualised ranibizumab treatment in patients with diabetic macular oedema: the RESTORE extension study.** *Ophthalmology* 2014 Vol. 12, Issue 5, pages 1045-1053
 60. Schmidt-Erfurth U, et al. **Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).** *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144-1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
 61. **Scottish Medicines Consortium,** <https://www.scottishmedicines.org.uk>
 62. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat, AP, Kaiser PK. **A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis.** *Br J Ophthalmol.* 2014;98:i22-i27
 63. **The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,** <http://www.cadth.ca/>
 64. The CATT Research group. **Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration.** *N Eng J* 2011; 364:1897-1908, May 2011
 65. **The Royal College of Ophthalmologists Clinical Guidelines,** <http://www.rcophth.ac.uk/>
 66. Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. **Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial).** *Br JOphthalmol* 2014;98(7):951-5

67. Xiao-Yu Zhang et al. **Comparison of bevacizumab and ranibizumab in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis.** *Int J Ophthalmology* Vol. 7, No.2, Apr. 18,2014
68. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. **Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy.** *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64
69. Yonekawa Y et al. **Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration.** *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):29-35.e2
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668679>