

**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 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 põhisis 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 bevacizumabiga. Tegu on ravimiga, millel puudub registreeritud näidustus silmasiseseks süsteks, kuid mis kliiniliste uuringutega on tõestanud oma efektiivsust antud näidustustel. Bevacizumabi rahastamisega on Haigekassa kergendanud oluliselt patsientide omaosalust.

Siiski on olemas kliiniline kontingent patsiente kes antud rahastamiskeemi juures peavad oma ravi eest ise tasuma alternatiivse anti-VEGF ravimi eest või raha puudumisel ravist loobuma.

Taotleme ravi alustamiseks aflibertsepti või ranibizumabiga samu kriteeriumeid

(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 fluorestsüangiograafia 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.

Uuringute alusel on selliseid patsiente ca 15% ravisajatest (27,29). Mõnedel juhtudel on osutunud efektiivseks teise anti-VEGF ravimi kasutamine. Hetkel on neovaskulaarse maakula ealise degeneratsiooni patsiendid aga ilma alternatiivse kompenseeritava ravivõimaluseta.

Maakula 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. Maakula 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 (neovaskulaarne) AMD on põhjustatud patoloogiliste veresoonte kasvust (koroidea neovaskularisatsioon) makulasse (kollatähn - 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 märja AMD patsientidel põhjustada täielikku nägemiskaotust. Märj AMD on ägeda kuluga ja agressiivne, võib põhjustada nägemise kaotust 3-6 kuuga (normaalsest nägemisest pimedaksjäämiseni). Neovaskulaarset AMD 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. Hüpkõksia, oksüdatiivne stress ja muutused Bruchi membraanil põhjustavad VEGF-i kontsentratsiooni patoloogilise tõusu reetinas. Aktiveerunud proliferatsiooni ja ekstravaskulaarset 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*.

Märja AMD raviks on registreeritud kaks ravimit – Lucentis (ranibizumab) aastal 2007. ja 2012. aastal Eylea (aflibertsept).

Lucentis

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) seniildegeneratsiooni (*age-related macular degeneration, edaspidi AMD*) raviks; 2) diabeetilise makula ödeemi (*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. Ranibizumab on näidustatud raviks kõigi wAMD alatüüpide raviks.

Eylea

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 neovaskulaarse (märja) makula ealise degeneratsiooni (AMD) raviks ja võrkkesta tsentraalveeni oklusioonist (CRVO) tingitud makula ödeemi tõttu tekkinud halvenenud nägemise raviks.

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

Lucentis

Märja AMD korral on Lucentise'e kliinilist ohutust ja efektiivsust hinnatud paljudes uuringutes, millest neli on randomiseeritud, kontrollitud, topeltpimedad, platseebo- või aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringud kestvusega 24 kuud. Käesolevas taotluses on toodud andmed nimetatud 4 uuringu - MARINA, ANCHOR, PIER ja FOCUS kohta.

Uuringud **MARINA** süstiti minimaalselt klassikalise või varjatult, mitte-klassikalise soonkesta

neovaskularisatsiooni (edaspidi CNV) kahjustusega 716 patsiendile igakuiselt klaaskehasse Lucentis't annuses 0,3 mg (n=238) või 0,5 mg (n=240) või platseebot (n=238).

Uuringus **ANCHOR** said valdavalt klassikalise CNV kahjustusega 423 patsienti kas: 1) igakuiselt klaaskehasse Lucentis 0,3 mg süsti ja fotodünaamilist ravi (edaspidi PDT) platseeboga (n=140); 2) igakuiselt klaaskeha sisse Lucentis 0,5 mg süsti ja fotodünaamilist ravi platseeboga (n=140); või 3) klaaskeha sisse platseebosüsti ja fotodünaamilist ravi verteporfiiniga (n=143). Fotodünaamilist ravi platseebo või verteporfiiniga manustati koos esimese Lucentis'e süstiga ja seejärel iga kolme kuu tagant, kui fluorestseiniangiograafia näitas veresoonte kõrgenenud permeaabluse püsimist või taasteket. Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelites 1 ja 2 ja joonisel 1.

Tabel 1. 12. kuu ja 24. kuu tulemused uuringus FVF2598g (MARINA)

Näitaja	Kuu	Platseebo (n=238)	Lucentis 0,5 mg (n=240)
Nägemisteravuse langus <15 tähe võrra (%) ^a (nägemise säilitamine, esmane tulemusnäitaja)	Kuu 12	62%	95%
	Kuu 24	53%	90%
Nägemisteravuse paranemine ≥15 tähe võrra (%) ^a	Kuu 12	5%	34%
	Kuu 24	4%	33%
Nägemisteravuse keskmine muutus (tähed) (SD) ^a	Kuu 12	-10,5 (16,6)	+7,2 (14,4)
	Kuu 24	-14,9 (18,7)	+6,6 (16,5)

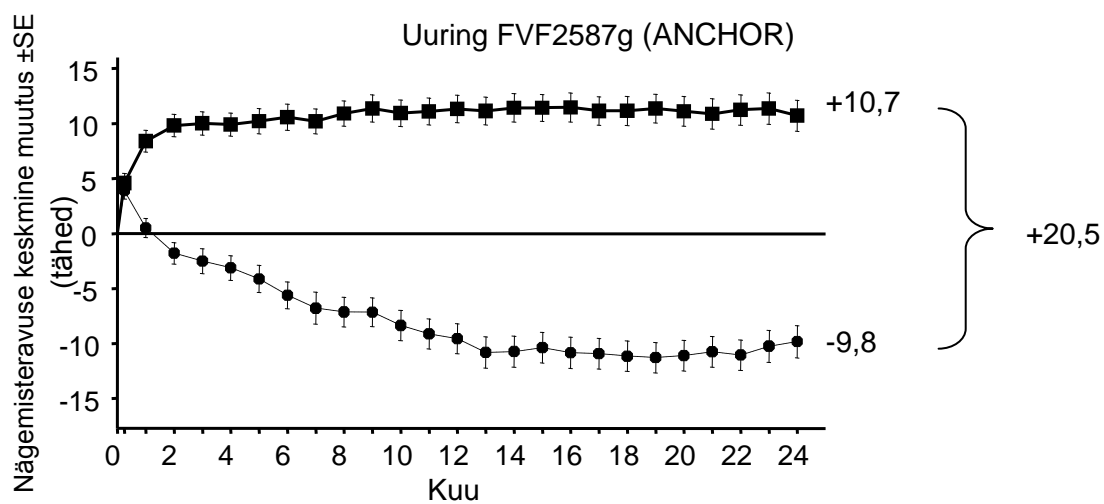
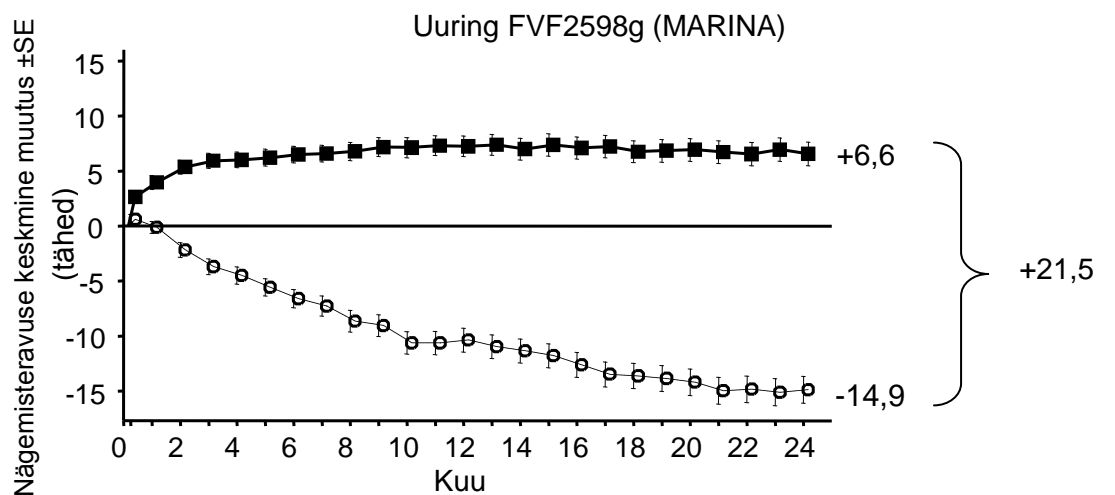
^a p<0,01

Tabel 2. 12. kuu ja 24. kuu tulemused uuringus FVF2587g (ANCHOR)

Näitaja	Kuu	Verteporfiini PDT (n=143)	Lucentis 0,5 mg (n=140)
Nägemisteravuse langus <15 tähe võrra (%) ^a (nägemise säilitamine, esmane tulemusnäitaja)	Kuu 12	64%	96%
	Kuu 24	66%	90%
Nägemisteravuse paranemine ≥15 tähe võrra (%) ^a	Kuu 12	6%	40%
	Kuu 24	6%	41%
Nägemisteravuse keskmine muutus (tähed) (SD) ^a	Kuu 12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)
	Kuu 24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)

^a p<0,01

Joonis 1. Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest 24. kuuni uuringus (MARINA) ja uuringus (ANCHOR)



- | | |
|---|---|
| <p>MARINA</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=240) ○ Platseebo (n=238) | <p>ANCHOR</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ LUCENTIS 0,5 mg (n=140) ● Verteporfiini PDT (n=143) |
|---|---|

Mõlema uuringu tulemused näitavad, et pidev ranibizumabi-ravi võib samuti olla kasulik patsientidele, kellel on parim kontrollitud nägemisteravus (edaspidi BCVA) langenud esimesel raviaastal 15 tähe võrra.

Uuring (PIER) oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, mille eesmärk oli hinnata Lucentis' e ohutust ja efektiivsust kõikide vormidega neovaskulaarse AMD-ga 184 patsiendil. Patsiendid said intravitreaalse süstena 0,3 mg (n=60) või 0,5 mg (n=61) Lucentis't või platseebot (n=63) üks kord kuus kolmel järjestikusel kuul, millele järgnes annuse manustamine iga 3 kuu järel. Alates uuringu 14. kuust oli platseebot saanud patsientidel lubatud üle minna ranibizumabile ning alates 19. kuust oli võimalik sagedasem ravi. PIER uuringus said Lucentis'ega ravitud patsiendid kokku 10 ravikuuri.

Uuringus oli esmane efektiivsuse tulemusnäitaja nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest 12. kuul. Pärast esialgset nägemisteravuse paranemist (pärast igakuist annustamist) langes kord kvartalis manustamisel patsientide nägemisteravus, 12. kuuks nägemisteravuse algväärtus taastus ja see toime püsis enamikul ranibizumabiravi saanud patsientidest (82%) 24. kuul. Andmed piiratud arvult isikutelt, kes läksid üle ranibizumabile pärast rohkem kui aasta kestnud platseebo kasutamist, näitasid, et ravi varajane alustamine võib olla seotud nägemisteravuse parema säilimisega.

Uuringutes MARINA ja ANCHOR kaasnes 0,5 mg Lucentis' e kasutamisel täheldatud nägemisteravuse

paranemisega 12.-l kuul paranemine ka eelnevalt määratletud teisese efektiivsuse tulemusnäitajas, Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) skooride järgi. Erinevusi Lucentis 0,5 mg ja kahe kontrollgrupi vahel hinnati p-väärtustega vahemikus 0,009 kuni <0,0001.

Uuringus **FOCUS** (predominantselt ja minimaalselt klassikalise CNV patsiendid) hinnati raviefekti Lucentis koos PDTga versus platseebo koos PDTga.

Lucentis' e ravi efektiivsust märja AMD korral on kinnitatud turustamisjärgsete AMD uuringutega. Kahe uuringu andmed (MONT BLANC, BPD952A2308 and DENALI, BPD952A2309) ei näidanud lisaefekti verteporfiini (Visudyne PDT) ja Lucentis' e kombineeritud manustamisel võrrelduna Lucentis' e monoterapiaga.

Eylea

Eylea registreeriti Euroopa Liidus 2012. aasta novembris.

Eylea (aflibercept) 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 103 uuringut, millest järgnevalt on kajastatud kahe registreerimise aluseks oleva uuringu VIEW1 ja VIEW2 tulemused. Mõlemad uuringud on publitseeritud artiklis

Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration, mis ilmus ajakirja *Ophthalmology* 2012. aasta detsembri numbris (*Volume 119, Issue 12, Pages 2537-2548, December 2012*)

Artikkel on leitav järgneval lingil <http://www.aajournal.org/article/S0161-6420%2812%2900865-2/fulltext>

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati märga AMD-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus. Kokku sai ravi 2412 patsienti, kellel hinnati efektiivsust (Eylea' ga 1817 patsiendil) kahes uuringus (VIEW1 ja VIEW2). Igas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1:1 saama ühte neljast annustamis skeemist:

- 1) Eylea manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast kolme algset igakuist annust (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (Eylea 0,5Q4) ja
- 4) ranibizumabi manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (ranibizumab 0,5Q4).

Uuringute teisel aastal said patsiendid jätkuvalt sama suurt annust, mis neile randomiseerimisel algselt määrati, kuid annustamis skeem muutus vastavalt nägemise ja anatoomiliste näitajate tulemuste hinnangule ja oli protokollis määratletud maksimaalselt 12-nädalase annustamisintervalliga.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks nende patsientide osakaal protokollis nõuetele vastavas rühmas, kellel nägemine säilis. See tähendab, kelle nägemisteravus vähenes 52. nädalaks võrreldes algnäitajaga vähem kui 15 tähe võrra.

Uuringus VIEW1 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,1%-l Eylea 2Q8 ravirühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab 0,5Q4 rühmas. Eylea-ravi osutus samaväärseks ja kliiniliselt võrdväärseks raviga, mida sai ranibizumab 0,5Q4 rühm.

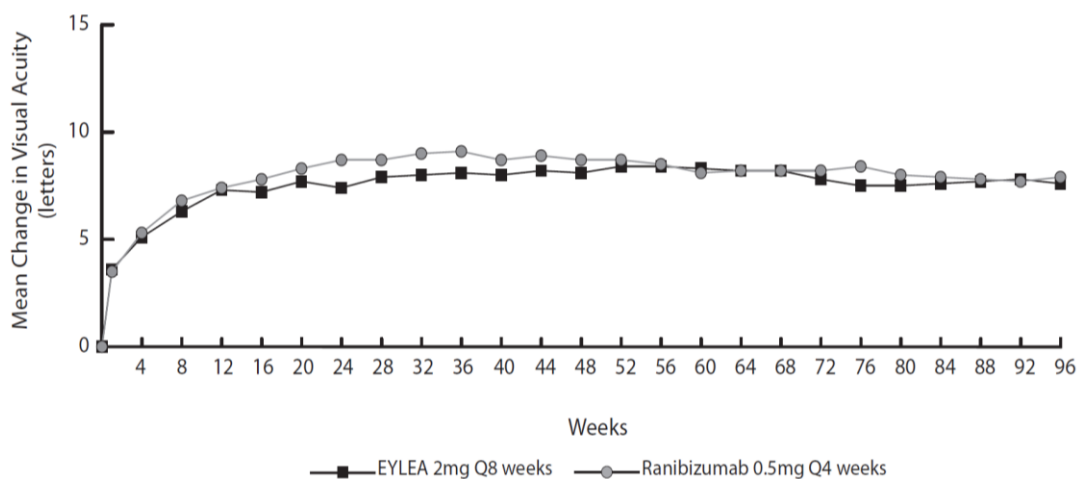
Uuringus VIEW2 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,6%-l Eylea 2Q8 ravirühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab 0,5Q4 rühmas. Eylea-ravi osutus samaväärseks ja kliiniliselt võrdväärseks raviga, mida sai ranibizumab 0,5Q4 rühm.

Tabel 3. Tulemusnäitajad 52. nädalal (esmane analüüs) ja 96. nädalal; koondandmed uuringutest VIEW1 ja VIEW2^{B)}

Tulemusnäitaja	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg iga 8 nädala järel pärast 3 algset igakuist annust) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg iga 4 nädala järel) (n = 595)	
	52. nädal	96. nädal ^{G)}	52. nädal	96. nädal ^{G)}
Keskmine süstide arv alates uuringu algusest	7,6	11,2	12,3	16,5
Keskmine süstide arv teisel aastal (52... 96. nädal)		4,1		4,6
Nägemisteravuse säilitanud patsientide osakaal (BCVA ^{A)} vähenemine <15 tähte) (PPS)	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i ^{A)} täheskoorina algnäitajatest	8,40	7,62	8,74	7,89
Erinevus LS-i ^{A)} keskmises muutuses (ETDRS-i tähed) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Patsientide osakaal, kellel nägemine paranes algnäitajast vähemalt 15 tähe võrra	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

- A) BCVA: ingl *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus
ETDRS: ingl *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel
LS: vähim ruutkeskmine, saadud ANCOVA-st
- B) Kõik patsiendid, täisanalüüsi rühm (ingl *Full Analysis Set*, FAS) ja LOCF (ingl *Last Observation Carried Forward*) kõikideks analüüsideks; va protokoll nõuetele vastav rühm (ingl *Per Protocol Set*, PPS), patsiendid, kelle nägemisteravus säilis 52. nädalaks.
- C) Erinevus on Eylea-rühma väärtus miinus ranibizumabi-rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib Eylea'd.
- D) Usaldusintervall (CI).
- E) Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.
- F) Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui -10%, ja näitab Eylea samaväärsust ranibizumabiga.
- G) Alates 52. nädalast kasutati kõigis rühmades modifitseeritud kvartaalset raviskeemi, mille järgi võis patsientidele ravimit manustada 4-nädalase intervalliga, kuid mitte harvem kui iga 12 nädala tagant, tuginedes eelnevalt määratletud kordusravi kriteeriumitele.

Joonis 2. Nägemisteravuse keskmine muutus algnäitajatest kuni 96. nädalani uuringute View 1 ja View 2 koondandmete põhjal



*) Uuringu algusest kuni 52. nädalani manustati Eylea'd iga 8 nädala tagant, esimesed 3 annust manustati kuuajalise intervalliga. Ranibizumabi manustati uuringu algusest kuni 52. nädalani annuses 0,5 mg iga 4 nädala tagant. Alates 52. nädalast kasutati kõigis rühmades modifitseeritud kvartaalset raviskeemi, kus patsientidele võis ravimit manustada 4-nädalase intervalliga, kuid mitte harvem kui iga 12 nädala tagant, tuginedes eelnevalt määratletud kordusravi kriteeriumitele

Patsientide osakaal, kelle nägemisteravus paranes 96. nädalaks algnäitajatest vähemalt 15 tähe võrra, oli Eylea 2Q8 rühmas 33,44% ja ranibizumab 0,5Q4 rühmas 31,60%.

Uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete analüüsis ilmsid Eylea kliiniliselt olulised muutused

algnäitajatest eelmäaratletud teise tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korrigeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

Eylea ja võrdlusravimi ranibizumabi vahel ei leitud 52. nädalal algnäitajatest kliiniliselt olulisi erinevusi NEI VFQ-25 koguskoori ja alamskaala muutustes (toimingud lähikauguses, toimingud kaugemas nägemisulatuses ja nägemisspetsiifiline sõltuvus). Tulemusnäitajad olid kõikide uuringute hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitaja, kahjustuse tüüp, kahjustuse suurus) kõikides uuringutes ja koondanalüüsis kooskõlas üldpopulatsioonide tulemustega. Uuringute teisel aastal oli efektiivsus üldiselt säilinud tuginedes 96. nädalal läbi viidud viimasele hindamisele.

Märja AMD-d iseloomustab patoloogiline koroidea neovaskularisatsioon (CNV). CNV-st tingitud vere ja vedelike leke võib põhjustada võrkkesta paksenemist või turset ja/või võrkkestaalust/-sisest hemorraagiat, mis toob kaasa nägemisteravuse kadumise. Patsientidel, keda raviti Eylea'ga (esimesel kolmel järjestikusel kuul üks süst kuus, seejärel üks süst iga kahe kuu järel) vähenes võrkkesta paksus varsti pärast ravi alustamist, samuti vähenes CNV-st põhjustatud keskmine lesiooni suurus sarnaselt tulemustele, mis ilmsid 0,5 mg ranibizumabi üks kord kuus manustamisel.

Uuringus VIEW1 näitas optiline koherentstomograafia (OCT) võrkkesta paksuse keskmist vähenemist (52. nädalal -130 ja -129 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg Eylea'd ja iga kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). Ka uuringus VIEW2 näitas optiline koherentstomograafia (OCT) võrkkesta paksuse keskmist vähenemist 52. nädalal (-149 ja -139 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg Eylea'd ja iga kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). CNV suuruse ja võrkkesta paksuse vähenemine uuringute teisel aastal üldiselt jätkus.

Tabel 4

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	MARINA	B	716, vt kirjeldus eespool	Silmasisene süst	Nägemise säilitamine <15 tähe võrra (%), nägemisteravuse paranemine, nägemisteravuse keskmine muutus	NA	Platseebo	24 kuud
2	ANCHOR	B	423		Nägemise säilitamine <15 tähe võrra (%), nägemisteravuse paranemine, nägemisteravuse keskmine muutus	NA	PDT, platseebo	24kuud
3	PIER	B	184		nägemisteravuse keskmine muutus	NA	platseebo	24 kuud
4	FOCUS	B	162		nägemisteravuse keskmine muutus	NA	PDT, platseebo	24 kuud
5	VIEW 1 Heier J.S., Brown D.M., Kaiser P.K., Nguyen Q.D. et al	B	1217 märja AMD patsienti -- vanus ≥ 50 - subfoveaalne CNV lesioon (kõik subtüübid), samuti jukstafoveaalne - CNV lesioon vähemalt 50%	Silma- Sisene süst	Patsientide osakaal protokollis nõuetele vastavas rühmas, kellel nägemine säilis (st. nägemisteravus vähenes 52. nädalaks võrreldes algnäitajaga vähem kui 15 tähe võrra)	Hinnati 52. uuringunädalal: 1.parima korrigeeritud nägemisteravuse muutus EDTRS skaalal 2. Patsientide hulk, kelle	Ranibizumab 0,5 mg iga 4 nädala järel	52. nädal 96. nädal

			- parim korrigeeritud nägemisteravus ETDRS skaalal vahemikus 73- 25.			nägemisteravus paranes 15 või enam tähte 3.Reetina paksuse muutus		
6	VIEW 2 Chong V., Korobelnik J.-F., Kirchhof B., Schmidt-Erfurth U et al.	B	1240 märja AMD patsienti: - vanus ≥ 50 - subfoveaalne CNV lesioon (kõik subtüübid), samuti jukstafoveaalne. - CNV lesioon vähemalt 50% - parim korrigeeritud nägemisteravus ETDRS skaal vahemikus 73- 25.	Silma- sisene süst	Patsientide osakaal protokollide nõuetele vastavas rühmas, kellel nägemine säilis (st. nägemisteravus vähenes 52. nädalaks võrreldes algnäitajaga vähem kui 15 tähte võrra)	Hinnati 52. uuringunädalal: 1. parima korrigeeritud nägemisteravuse muutus ETDRS skaalal 2. Patsientide hulk, kelle nägemisteravus paranes 15 või enam tähte 3.Reetina paksuse muutus	Ranibizumab 0,5 mg iga 4 nädala järel	52. nädal 96. nädal
7	Intravitreal Aflibercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration Chang, AA, Li, H et al	B	49 patsienti, kes eelnevalt anti-VEGF suhtes resistentsed. BCVA=60.5±16.2 ETDRS tähte; CRT=448.4±141.2 μ m	Silma- sisene süst	-patsientide osakaal, kellel ETDRS skaalal lisandus/ vähenes üle 5 tähte	-reetina paksuse muutus üle >150 μ m 24. näd. - 24. näd. BCVA ja CRT muutus võrreldes algnäitajaga -ohutus	NA	24. nädalat

Eeltoodud tabelis on uuring 7 (28) läbiviidud patsientidel, kes ei allunud esimese rea anti-VEGF ravile. Prospektiivses kontrollgrupita avatud kliinilises uuringus osales 49 patsienti, kes olid eelnevalt saanud anti-VEGF ravi ja kellel 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 algnäitajadega ($P < 0.001$). 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 alternatiivse anti-VEGF ravimiga.

Kuna Eylea sai müügiloo alles 2012 aasta lõpus, siis on publitseeritud prospektiivsete uuringute hulk väike. Samas püüavad uurijad leida kinnitust aflibertsepti efektiivsuse kohta ravile mittealluvatel juhtudel analüüsides retrospektiivseid andmeid. Järgnevas tabelis on ära toodud retrospektiivsed uuringud, kus kasutati aflibertsepti eelnevat anti-VEGF ravi saanud patsientidel (23,24,25,26). Uute prospektiivsete uuringute publitseerimisel esitame need täiendavalt.

	Kumar et al. ²³	Ho et al. ²⁴	Yonekawa et al. ²⁵	
Uuringu ülesehitus	Retrospektiivne analüüs-aflibertsepti efektiivsus refraktoorse wAMD patsientidel	Retrospektiivne võrdluseta ravile allumatu wAMD uuring	Retrospektiivne ülevaate uuring aflibertsept efektiivsuse määramiseks refraktoorse või ravile allumatu wAMD patsientidel.	Retrospektiivne võrdluseta ravile allumatu wAMD uuring
Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühi-iseloomustus	33 patsiendi 34 silma Eelnev ranibizumab-või bevacizumab-ravi: 28.6; VA=20/75; CFT=416±217 µm; PED=260±162 µm; PED diameeter=3265±1622 µm	85 patsiendi 96 silma 82 (85%) silmas esines vedelik vaatamata eelnevale bevacizumab ja/või ranibizumabi süstidele (eelnevalt keskm. 17 süsti); VA=20/50	94 patsiendi 102 silma, neist 68 ravi-refraktoorsed ja 34-s haiguse taasteke. Eelnevalt keskmiselt 20,4 bevacizumabi või ranibizumab süsti; VA=20/50; CMT=305 µm; süstide intervall 5.9 näd.	31 patsiendi 34 silma Eelnevalt keskmiselt 20,4 bevacizumabi või ranibizumab süsti; VA=20/50; CMT=305 µm; süstide intervall 5.9 näd.
Raviskeem ja jälgimine	2mg aflibertsept intravitreaalselt 2 mg, tulemusi analüüsiti peale 3. süsti ja peale 6. ravikuud	2mg aflibertsepti iga kuu esimesed 3 kuud, 4. süst 8. nädalat hiljem; tulemusi analüüsiti 4±1 kuud peale 1. aflibertsepti manustamist.	Keskmine aflibertsepti süstide arv oli 3.8; keskmine jälgimisperiod 18 nädalat	Vähemalt 3 manustamist iga 4-kuud kontrollitud 3. aflibertsepti manustamist.
Esmane tulemusnäitaja vs algnäitaja	6-kuul: VA=20/60 ($P=0.004$); CFT=248±171 µm ($P<0.001$); PED=214±142 µm ($P<0.001$); PED diameeter=2949±1653 µm ($P=0.04$)	Viimasel visiidil: 82 (85%) silmadest stabiilne VA; CFT muutus -18 µm ($P=0.06$); maakula mahu muutus -0.27mm ³ ($P=0.004$); 44 (54%) silmades oli täielik või osaline vedeliku kadu.	Stabiilne VA; oluliselt paranenud CMT ($P<0.001$); süstide intervalli pikendatud 5.9 nädalalt 7.3 nädalani ($P<0.001$)	Peale ravi stabiilne VA; oluliselt paranenud CMT ($P<0.001$); süstide intervalli pikendatud 5.9 nädalalt 7.3 nädalani ($P<0.001$)
Järeldus uuringust	Oluline nägemiseteravuse paranemine. Oluline anatoomiline paranemine silmades, kus eelnevalt oli subfoveallne vedelik	Enamuses aflibertseptiga ravitud juhtudel oli stabiilne VA ja anatoomiline paranemine.	Ravimi vahetamine aflibertsepti vastu andis stabiilse nägemiseteravuse, parandas anatoomilisi muutusi ja võimaldas pikendada süstide intervalli.	Ravimivahetamine aflibertsepti vastu andis stabiilse nägemiseteravuse, parandas anatoomilisi muutusi ja võimaldas pikendada süstide intervalli.

VA = nägemistervavus, visual acuity; CFT = central foveal thickness; PED = pigment epithelial detachment; CMT = central macular thickness.

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

Peamised ravijuhised märja AMD raviks on toodud tabelis 13. Tabelis on toodud algse ravijuhise kuupäev, uute andmete lisandumisel on ravijuhiseid hiljem täiendatud.

Table 13 wAMD ravijuhised.

Table 13. Summary of AMD Guidelines

Guideline	Years	Country
The American Academy of Ophthalmology (AAO)	1998 Sep (revised 2008 Sep)	US
American Optometric Association - Professional Association (AOA)	1994 (reviewed 2009)	US
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Technology Appraisal 155	2008 Aug	UK
The Royal College of Ophthalmologists (RCO)	2009 Feb	UK
Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration	Ruiz-Moreno et al., 2009	Spain
International Council of Ophthalmology/ International Federation of Ophthalmological Societies	2007 Apr	International

Enne ravi algust soovivad ravijuhised kinnitada diagnoosi silmapõhja uuringutega. Ravijuhised soovivad 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. Järgnevalt refereerime lühidalt raviga seotud aspekte.

Hetkel kehtivad ravijuhised soovivad märja AMD raviks järgnevaid meetodeid:

- Laserfotokoagulatsioon
- Fotodünaamiline ravi (PDT) Visudynega (verteporfin)
- VEGF-inhibiitorid
 - Lucentis (*ranibizumab*)
 - Macugen (*pegaptanib*)
 - Eylea (*aflibertsept*)
 - Avastin (*bevacizumab, off-label*)

Kuigi ravijuhistes on ära toodud ravi ka laserfotokoagulatsiooni ja PDT+Visudynega, juhitakse tähelepanu asjaolule, et need meetodid sobivad kasutamiseks ainult väga väikesel märja AMD subpopulatsioonil ja neil ei ole võimet ära hoida uue CNV teket, sest nende efektiivsus on madalam.

Ravijuhised kinnitavad, et esmavalikuraviks peavad olema VEGF-inhibiitorid. Euroopa ravijuhised (RCO, NICE, Hispaania [*SERV guidelines for wAMD*]) soovivad kasutada antiangiogeneetilisi ravimeid kõikide CNV subtüüpide korral, kaasarnvatud ekstrafoveaalse ja jukstafoveaalse lesiooni korral.

Aflibertsept peamistes ravijuhistes hetkel ei kajastu, sest ravim on registreeritud 2012.aasta novembris. Kuna uuringute tulemusel sai kinnitust, et aflibertsept on sama efektiivne kui ranibizumab märja AMD patsientidel, siis saab teda käsitleda sarnaselt ranibizumabiga.

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 Lucentist 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.

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. Ravim on lisatud soodusravimite nimekirja Austraalias, Jaapanis, Šveitsis, Inglismaal, Prantsusmaal, Rootsis, Belgias, Slovakkias ja Sloveenias.

2013 aastal on Eylead kasutatud Eestis 31 viaali, Lätis 30 viaali ja Leedus 5 viaali.

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

Kuna tegu on teenuse muutmise ja 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 muutmiseks. Kood 365R katab ravikulud bevacizumabiga, kuid jätab ravivõimaluseta patsiendid, kellel neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK kood: H35.32) ravi 3 järjestikuse anti-VEGF ravimi süstiga ei ole olnud efektiivne või kui patsient ei saa kasutada anti-VEGF ravi 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):

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	alternatiiv
1	2	3	4
1	Nägemisteravuse säilitanud patsientide osakaal	Ranibizumab 12.kuu - 95% 24.kuu – 90%	Platseebo 12.kuu – 62% 24.kuu – 53%
2	Nägemisteravuse säilitanud patsientide osakaal	Ranibizumab 12.kuu – 96% 24.kuu – 90%	Verteporfiin PDT 12.kuu – 64% 24.kuu – 66%
3	Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest	Ranibizumab	Platseebo
4	Nägemisteravuse säilitanud patsientide osakaal	Ranibizumab	Verteporfiin PDT
5,6 Uuringute koondandmed	Nägemisteravuse säilitanud patsientide osakaal	Aflibercept 52. nädal - 95,33% 96. nädal - 92,42%	Ranibizumab 52. nädal- 94,42% 96. nädal - 91,60%

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

Lucentis ja Eylea ravimi omaduste kokkuvõttes (lisatud taotlusele) on kõik kõrvaltoimed käsitletud. Mõlemil ravimil olid enamus kõrvaltoimetest kerged kuni mõõdukad.

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.

P tabeli uuringu järk nr.	3.2. Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	alternatiiv
1	<i>Kõrvaltoimeid ei esine rohkem kontrollgrupist</i>	<i>Ranibizumab</i>	Platseebo
2	<i>Kõrvaltoimeid ei esine rohkem kontrollgrupist</i>	<i>Ranibizumabt</i>	Verteporfiin PDT
3	<i>Kõrvaltoimeid ei esine rohkem kontrollgrupist</i>	<i>Ranibizumab</i>	Platseebo
4	<i>Kõrvaltoimeid ei esine rohkem kontrollgrupist</i>	<i>Ranibizumab</i>	Verteporfiin PDT
5	<i>Kõrvaltoimed samas suurusjärgus kui võrdlurupis</i>	Aflibercepti tõsised kõrvaltoimed: <i>Endoftalmiit 0%</i> <i>Reetina hemorraagia 0,7%</i> <i>Nägemisteravuse langus 0%</i> <i>Süsteemsed kõrvaltoimed: 16,4%</i>	Ranibizumabi tõsised kõrvaltoimed: <i>Endoftalmiit 1%</i> <i>Reetina hemorraagia 0,7%</i> <i>Nägemisteravuse langus 0,7%</i> <i>Süsteemsed kõrvaltoimed: 18,8%</i>
6	<i>Kõrvaltoimed samas suurusjärgus kui võrdlurupis</i>	Aflibercepti tõsised kõrvaltoimed : <i>Endoftalmiit 0%</i> <i>Reetina hemorraagia 0,3%</i> <i>Nägemisteravuse langus 1,6%</i> <i>Süsteemsed kõrvaltoimed: 12,4%</i>	Ranibizumabi tõsised kõrvaltoimed: <i>Endoftalmiit 0%</i> <i>Reetina hemorraagia 0,3%</i> <i>Nägemisteravuse langus 0,3%</i> <i>Süsteemsed kõrvaltoimed: 8,9%</i>

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 seonduvalt.

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;

Patsient saab toopilist antibiootikumravi protseduuripäeval. Vajadusel määrab raviarst 4 korda päevas 3 päeva enne ja 3 päeva pärast silmasisest süsti toopilise antibiootikumravi, millel on 50% soodustusmäär.

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 kuni 10% koodi 365R patsientide arvust, kellele teenust osutatakse.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal	Patsientide arv aastal	Patsientide arv aastal	Patsientide arv aastal
1	2	3	4	5
AMD				

5.1. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse mahuks prognoosime kuni 10% koodi 365R mahust.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal	Teenuse maht aastal	Teenuse maht aastal	Teenuse maht aastal
1	2	3	4	5
wAMD				

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.kohherent tomograafia, silmapõhja pildistamine ning fluorestseiniangiograafia ja silmapõhja indotsüaniin-roheline angiograafia vajadusel diferentsiaaldiagnostikaks. Kaks viimast nimetatud diagnostilist protseduuri tehakse vajadusel, siis kui eelnevate diagnostiliste vahenditega ei ole wAMD diagnoos kinnitunud. 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 lauhojda, silm loputatakse bovidiinjodiiniga ja füsioloogilise lahusega. Järgneb silmasisene süste läbi valgekesta. Silmasisese süste järgselt tilgutatakse silma antibiootikumi silmatilku.

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) 1025 EUR.

Eylea (hulgimüügi väljamüügihind koos käibemaksuga) on 887,26 EUR.

Mõlemad ravimitootjad (Novartis ja Bayer) on väljendanud valmidust hinna- ja riskijaotusskeemi läbiraakimisteks.

8.2. teenuse osutamise kaasnivate 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;

Ranibizumabi kohta on valdavalt teostatud kulukasulikkuse analüüse. Modelleeritud on ranibizumabi mõju elukvaliteedi paranemisele. Eesti oludele on neid raske adapteerida sisendandmete puudumise tõttu.

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) hinnang Lucentise kulutõhususele (www.nice.org.uk) oli positiivne. Komisjon tõdes, et ranibizumabi ravi kliiniline ja farmakoökoonoomiline kasu on neovaskulaarse AMD ravis tõestatud ja suurem kui pegaptaniibil.

Tootja poolt läbiviidud (*Data in file, Novartis*) kulutõhususe analüüsis oli kasutatud Markovi mudelit, mis on üles ehitatud jälgendamaks nägemise muutust subfoveaalse CNV-ga patsientidel.

Mudelil kasuati järgmist raviskeemi: ranibizumabi 0,5 mg esimesel aastal 8 süstet ja teisel aastal 6 süstet.

ICER (*base-case incremental cost-effectiveness ratios*) oli 10 aastase perioodi jooksul klassikaliste lesioonide korral £4 500 ranibizumabi grupis vs. verteporfin PDT ja £14800 ranibizumab vers. BSC (*best supportive care*). vs BSC oli £26 400 mitteklassikaliste okultsete lesioonide puhul, £25 800 minimaalselt klassikaliste lesioonide puhul, £12 000 kõigi lesiooni tüüpide puhul.

QALY väärtuseks on saadud predominantelt klassikaliste lesioonide puhul £30 000/QALY (NICE).

Eylea 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 Eylead kui lisandunud võimalust wAMD ravis, kui seda kasutatakse samade kriteeriumite järgi mis on kehtestatud NICE poolt ranibizumabile.

Ravimfirmas Bayer läbiviidud 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.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste 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	
<p>Teenus on suunatud haiguse ravimisele ja pimedaks jäämise ennetamisele. Patsientidel on oluline tsentraalse nägemise langus ühes või mõlemas silmas, mistõttu ka tööealiste inimeste töötamine on raskendatud või võimatu.</p> <p>Ravimi hinna tõttu on patsientide võimalus tasuda püsivalt teenuse eest väike. Siiski võib omaosalus olla üks võimalus, et tagada aflibertsepti või ranibizumabi-ravi kättesaadavus. Võimalik on rakendada riskijaotusskeemi, kus haigekassa võtab teenuse osutamise üle kui asendusravimi tõhusus patsiendil leiab kinnitust.</p>	
10. Esitamise kuupäev	
11. Esitaja nimi ja allkiri	

12. Kasutatud kirjandus
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cristina A. Augood, Johannes R. Vingerling, Paulus T. V. M. de Jong, Usha Chakravarthy, Johan Seland, Gisele Soubrane, Laura Tomazzoli, Fotis Topouzis, Graham Bentham, 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 2. Harding SP. Neovascular age-related macular degeneration: decision making and optimal management. Eye.2010;24:497–505. 3. 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 (2012) American Journal of Ophthalmology, 153 (4). 4. International Council of Ophthalmology/International Federation of Ophthalmological Societies http://www.icoph.org/ 5. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. Primera revisión Enero de 2012. www.serv.es 6. National Institute for Health and Clinical Excellence www.nice.org.uk 7. Retinologischen Gesellschaft, Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, Berufsverbands der Augenärzte, Neue Aspekte in der Therapie der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration: Kriterien der Wiederbehandlung bei der Anti-VEGF Therapie - Aktuelle Ergänzungsstellungnahme der Retinologischen Gesellschaft, des BVA und der DOG, December 2010, http://www.bdoc.info/pdf/AMD_Stellungnahme_2010.pdf 8. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., Korobelnik J.-F., Kaiser P.K., Nguyen Q.D., Kirshof B., (...), Schmidt-Erfurth U Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration (2012) Ophthalmology, 119 (12), pp. 2537-2548. 9. 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;145:239–48. 10. P. Mitchell Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. Br J Ophthalmol 2010;94:2-13 11. 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. 355(14),1419-1431 (2006). 12. 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).

13. 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.
14. 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
15. 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).
16. 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.
17. 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.
18. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, et al. **Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration.** *Ophthalmology* 2007;114:246–52.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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/aao/customcf/onlineprogram2008/tnt_getevtlongaaao02.cfm?subsystem=MTG&primary_id=AM08&secondary_id=PO247.
23. 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>
24. Ho VY et al **Age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vacular endothelial growth factor inhibitors.** *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):23-28.e2;
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664153>
25. 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>
26. 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>
27. 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.
28. 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
29. Freund, K, Sarah Mrejen, S et al **Current Strategies for the Management of Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration.** *Curr Ophthalmol Rep* DOI 10.1007/s40135-013-0034-0