

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Silmasisene ranibizumabi süst enneaegsus retinopaatia raviks
Taotluse number	1407
Kuupäev	mai 2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses olev näidustus on korrektne. Näidustatud oleksid ka erinevad täiskasvanute reetina patoloogiad, kuid antud taotluses soovitakse vaid üht näidustust.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

ROPi puhul on tegemist areneva reetina haigusega, mille kerged vormid lahenevad tavaliselt spontaanselt, kuid tõsisematel juhtudel võib haigus lõppeda nägemise täieliku kaotusega. Tõsine pöördumatu ROpi põhjustatud nägemise langus diagnoositakse maailmas aastas hinnanguliselt 28000-45000 vastsündinul .(1)

Haiguse iseloomustus taotluses on selle soovi mõistmiseks piisavalt põhjalik, käsitledes endas selle seisundi kõiki staadiume täpselt.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Uuring 1.

Usaldusväärne, avatud, randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, milles osales 225 patsienti (lõpetas 214). Uuringu eesmärk oli võrrelda kaht erinevat ranibizumabi doosi ning konventsionaalset reetina laserravi ja nende efekti ROpi. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli ellujäämine ilma aktiivse retinopaatiata, ebasoodsate struktuurimuutuste puudumine või vajadus teistsuguse raviviisi järele 24. nädala möödudes või enne seda.

Kokkuvõte:

225 participants (ranibizumab 0.2 mg n=74, ranibizumab 0.1 mg n=77, laser therapy n=74) were randomly assigned. 214 infants were assessed for the primary outcome (n=70, n=76, n=68, respectively). Treatment success occurred in 56 (80%) of 70 infants receiving ranibizumab 0.2 mg compared with 57 (75%) of 76 infants receiving ranibizumab 0.1 mg and 45 (66%) of 68 infants after laser therapy. The odds ratio (OR) of treatment success following ranibizumab 0.2 mg was 2.19 (95% CI 0.99–4.82, p=0.051), and following ranibizumab 0.1 mg was 1.57 (95% CI 0.76–3.26); for ranibizumab 0.2 mg compared with 0.1 mg the OR was 1.35 (95% CI 0.61–2.98). One infant had an unfavourable structural outcome following ranibizumab 0.2 mg, compared with five following ranibizumab 0.1 mg and seven after laser therapy.

Taotluses on välja toodud tulemusnäitajad, usaldusvahemikud, tõenäosuse näitajad. Samuti on märgitud uuringus leitud tuisistused.

Tegu on antud valdkonnas värskeima uuringuga, mille valim on eelnevatest märgatavalt suurem ja meetodika täpsem, seetõttu ei ole kõrvutamiseks tuua ühtegi arvestatavalt võrdväärset uuringut.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Võimalikud kõrvaltoimed on taotluses ära toodud lähtuvalt eelmises punktis käsitletud uuringule. Nendest reetina- ja konjunktiivihemorraagia on süütud kõrvaltoimed ning ROP on allolev põhihaigus. Võimalikest okulaarsetest tüsistustest võib lisaks taotluse tekstis ja kaasavas tabelis äratoodule lisada sarvkesta erosiooni ning klaaskeha verevalumi. Ka need ei ole nägemist jäädavalt ohustavad. Väljatoodud silmaväliseid kõrvaltoimeid ei saa saajaprotsendiliselt pidada protseduurist tingituks.

Okulaarsetest taotluses väljatoodud kõrvaltoimetest vajavad ravi erosioonid (silmasalv), konjunktiivit (silmatilghad/salv), katarakt (kirurgia), endoftalmiit (intravitreaalsed süstid/kirurgia)

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Lõiku ei ole täidetud, sest eelnevalt välja toodud kliiniline uuring on tõenduspõhine.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses on ära toodud ainus arvestatav alternatiivne raviviis. Laserravi eelis võrreldes taotletava teenusega on selle mitteinvasiivsus, mis minimeerib infektsiooniriski. Risk klaaskeha hemorraagia tekkimiseks kaasneb ka laserraviga. Samas on ta aeganõudvam, mis omakorda nõuab rohkem vilumust teostajalt. Protseduuri paremaks ja kindlamaks teostamiseks on vajalik üldanesteesia, kuid niigi raskes üldseisundis enneaegsetel ei ole see sageli võimalik ning lokaalanesteesias teostatud laserravi ei pruugi olla piisav ja täpne.

Alternatiivselt on lisaks kasutatud ka intravitreaalset bevacizumabi, kuid nagu taotluses välja toodud, on tegu *off-label* ravimiga. Taotluses on viidatud ka antud ravimiga tehtud BEAT-ROP uuringule⁽³⁾, milles samuti leitud parem efektiivsus kui laerravi korral.

ROPi raviks on kasutatud ka krüoteraapiat. Uuringute kohasel vähenes risk ebasoodsale lõpptulemusele selle meetodiga vaid 20% ja soodsa lõpptulemusega juhtudest alla 20% said parema nägemisteravuse kui 0.5.⁽²⁾ See ravimeetod ei ole tänapäeval enam piisavas kasutuses, et seda arvestatavaks alternatiiviks pidada.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kaks peamist ROPi ravi tänapäeval suunavat uuringut on RAINBOW ja ETROP *study*. Teine neist on ligi 20 aastat vana, seega ajast, mil anti-VEGF ei olnud veel oftalmoloogias sel määral kasutatud, ja alternatiiviks oli vaid laserravi. Ainsaks alternatiiviks on ta ka praegu. Taotluses kirjeldatud ETROPi juhised laserraviks on korrektsed.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Eelistatuim oleks süsti teostamine operatsioonitoas, kuid sõltuvalt patsiendi seisundist tulevad kõne alla ka protseduuride tuba ja palat. Tingimused kiireks esmaabi andmiseks peavad olema olemas.

Lokaalanesteesias teostatava süste korral on lisaks vajalik toopiline analgeetikum. Protseduuri läbi viimiseks on vajalikud nii õde kui arst – esimene teostab taotluses näidatud silma ja selle ümbruse puhastamist, linaga katmist, lauhoidja asetamist. Süsti teeb arst. Kuna tegu on enamasti keerulisemate juhtudega, võib kogu protseduurile kuluda ka 30 minutit.

Lisaks vahetule süstijärgsele antibiootikumtilgale on näidustatud analoogne järelravi nädala jooksul.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Täiendused allolevalt. Muus osas taotluses olevad andmed piisavad.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.1.1. Piirkondlik haigla ja keskhaigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.2.1. Üldreeglina statsionaarne

9.3. Raviarve eriala

9.3.1. Oftalmoloogia või pediatría, kuna samal ajal viibib vastsündinu tõenäoliselt neonatoloogia osakonnas.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.4.1. Maht on hinnatud seni Eestis keskmiselt esinevate ROP juhtude arvu põhjal. Kuna silmasiseseid süste tehakse igapäevaselt ja suurel hulgal täiskasvanud patsientidel, siis kvaliteetse teenuse osutamine ei sõltu süstitud vastsündinute hulgast, praktika on piisav.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluses esitatud andmed on korrektsed, täpsed.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Kuna taotluses on prognoositavate juhtude osas arvesse võetud eelmistel aastatel ITK Silmakliinikus ravitud patsientide hulk, kuid osa ROP-patsiente on ka Tartu Ülikooli Kliinikumis ravil, siis või prognoos olla aastas Eesti peale kokku mõne haige võrra suurem.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.1.1. Kui patsient on statsionaarsel ravil teises osakonnas, siis oftalmoloogia poolt vaid 7263.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

12.2.1. Sama, mis eelmises alapunktis.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

12.3.1. Teenus asendaks osaliselt võrkkesta laserravi, kodeeritult 7807.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

12.4.1. Uusi ravijuhte ei lisandu.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.5.1. Lisaks taotluses toodud oftalmoloogi visiitidele ka üks originaal silmatilku antibiootikum-deksametasoon. Kui peaks olema vaja kordussüst, siis ka kordusvisiit ja uued silmatilgad.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.6.1. Sama, mis eelmises alapunktis. Silmatilgad võivad olla vaid deksametasoon.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

12.7.1. Patsientideks on lapsed

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

- 1) Teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav ka bevacizumabi süstetega, kuid mõnevõrra madalama tulemuslikkusega. Samuti on tegu *off-label* ravimiga.
- 2) Teenus on suunatud haiguse ravimisele.
- 3) Kuna üksikisikule on ravim võrdlemisi kallis, siis enamasti nad sellest loobuvad, otsustatakse *off-label* ravimi või laserravi kasuks.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäolised, kuna tegu on enneaegsetel patsientidel rakendatava invasiivse protseduuriga ja see ei tooks kasu ühestki aspektist.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Mõju puudub.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kohaldamise tingimused on taotluse alguses ära toodud meditsiiniline näidustus. Täiendavad tingimused pole vajalikud.

17. Kokkuvõte

Teenust taotletakse enneaegsus retinopaatia raviks I tsoonis ja/või II tsooni 2. ja/või 3.staadiumi ning kaasuva Plus haiguse raviks ning APROP (agressiivse posterioorse ROPi) raviks. Teenus on kliiniliselt tõestatud ja uuringutes välja toodud suurema efektiivsuse ning sarnase ohutusprofiiliga võrreldes alternatiivse raviviisiga. Kohaldamiseks on piisav eeltoodud meditsiiniline näidustus, täiendavaid tingimusi ei ole tarvis rakendada, sellest teenuse kasutamise optimaalsus ei muutuks.

18. Kasutatud kirjandus

1. Blencowe H. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res.* 2013; **74**: 35-49

2. Subhadra J. Technical aspects of laser treatment for acute retinopathy of prematurity under topical anesthesia. *Indian Journal of Ophthalmology* 2010 Nov-Dec; 58(6): 509–515. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2993981/>
3. Mintz-Hittner HA. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *New Engl J Med* 2011. Feb 17;364(7):603-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21323540>

Täiendavalt palume taotlus(t)e osas anda hinnang järgmistele punktidele:

- 1) *Kuidas suhestub taotletav teenus oftalmoloogia uuringute/protseduuride teenuste nimekirjaga üldiselt? (kirjale on manusena lisatud hetkel kehtiv oftalmoloogia protseduuride ja uuringute nimekiri ning nimekiri teenustest, mille lisamiseks loetellu on esitatud taotlus).*

Seostub hetkel kehtiva teenusega- Intravitreaalne ravimi manustamine – 7271.

- 2) *Kas tegemist peaks olema eraldiseisva teenusega/uuringuga või on tegemist mõne teise teenuse (nt vastuvõtt) alla kuuluva diagnostilise tegevusega, mis kuulub orgaaniselt haige objektiivse uurimise protsessi (analoogia vererõhu mõõtmine, kopsude kuulatlemine)?*

Tegemist peaks olema eraldiseisva teenusega, kuna puudutab spetsiaalselt teatud gruppi enneaegseid vastsündinud, keda muus osas ravitakse oftalmoloogia eriala väliselt.

- 3) *Kas taotletav teenus võiks olla koondatud ühise nimetaja alla mõne teise teenusega?*

Taotletav teenus on koondatav seni kehtiva teenuse – 7271 – alla. Taotlus on esitatud uuele, seni riiklikult mitte rahastatud ravimile koos juba olemasoleva teenusega ja kasutamiseks vaid ühe kindla diagnoosi puhul.