

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

<b>1. Taotluse algataja</b>	
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	<a href="mailto:veiko.reigo@itk.ee">veiko.reigo@itk.ee</a> ; <a href="mailto:katrin.hannus@itk.ee">katrin.hannus@itk.ee</a>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Veiko Reigo, Katrin Hannus</i> <i>ITK Silmakliinik</i> <i>Ravi tn. 18, Tallinn</i>
<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>365R</i>
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 <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid

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

<sup>2</sup> 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.

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

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

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

<sup>6</sup> 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;

#### Diabeetiline retinopaatia ja diabeetiline maakula ödeem

Diabeetiline maakula ödeem (edaspidi DME) on diabeetilise retinopaatia alatüüp. Pikaajaline diabeet kahjustab silma võrkkestas olevaid väikeseid veresoone, mistõttu nägemine halveneb ja võib täielikult kaduda. Veresoonte kahjustuse raskusaste on otseses sõltuvuses diabeedi kestvusest. Diabeetiline retinopaatia on I tüüpi diabeedi korral pimedaksjäämise peamine põhjus. Sageli esineb retinopaatia ka II tüüpi suhkruhaigust põdevatel inimestel.

Diabeetiline retinopaatia jaotatakse kaheks staadiumiks:

#### 1. *Taustaretinopaatia*

Taustaretinopaatia on diabeetilise retinopaatia kõige varajasem vorm ja see esineb harva enne 8.-10. haigusaastat. Suhkruhaiguse 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 aladele, kus veresoon lõhkes, tekivad häirunud verevarustusega alad ja hiljem armkude. Nendes piirkondades on häiritud ka võrkkesta töö. 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 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. Taustaretinopaatia korral võib esineda ka maakula ödeem, mis põhjustatud samuti veresoonte lekkimisest, põhjustades olulist nägemiskadu.

#### 2. *Proliferatiivne retinopaatia*

Katkenud veresoonte asemele hakkab 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 sulavad iseenesest, suuremad võivad vajada vitrektoomia operatsiooni (vitreoretinaalne kirurgia, kood 080901, maksumus 1686,75 EUR).

Kahjustatud veresoonte suurenenud läbilaskvuse tõttu võib tekkida maakula turse. Kuna maakula vastutab terava nägemise eest, siis selle tagajärjel nägemine tuhmub.

Proliferatiivses staadiumis tekkinud muutused on pöördumatud, mis ilma anti-VEGF ravita lõpeb silma kui organi ilmajäämisega.

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

Diabeetilist maakula ödeemi diagnoositakse 1-3% diabeetihaigetest, kuni 30% isikutest, kes on diabeeti põdenud rohkem kui 20 aastat ja kes pole adekvaatset ravi saanud. 20-30% DME patsientidest esineb mõõdukas nägemiskaotus. Diabeetilise maakula ödeemi korral on struktuuralsed ja füsioloogilised muutused reetina kapillaarides. Veresoonte leke põhjustab ka maakula turset, mis progresseerub kahjustab nägemist.

Kui DME kahjustus ulatub tsentraalse maakulani (fovea), siis võib see viia nägemise halvenemiseni. Nägemise langus DME puhul on tõsisem kui patoloogia asub tsentraalse maakula (fovea) piirkonnas. Eristatakse kahte diabeetilise maakula ödeemi vormi, mida klassifitseeritakse vedeliku asukoha järgi maakulis: fokaalne DME ja diffuusne DME.

DME tõsidus sõltub erinevatest faktoritest: diabeetilise retinopaatia raskusaste, diabeedi põdemise aeg, diabeedi tüüp, hüpertensiooni raskusaste ja ravile allumatus, vedelikupeetus, hüpoalbumineemia või madal proteiini tase kehavedelikes, hüperlipideemia.

#### Teenuse kood RHK-10 järgi

Teenuse osutamise näidustuseks on RHK-10 haiguste klassifikatsiooni alusel hetkel Eestis kood H35.3 *Makula e. tähni ja tagapooluse degeneratsioon*.

Oftalmoloogide Selts esitas 5.veebruar 2009.aastal Sotsiaalministeeriumile ettepaneku oftalmoloogiliste haiguste, sealhulgas silmapõhja tagapooluse degeneratsioon H35.3, täiendavaks kodeerimiseks. Loodame, et esitatud täiendus hakkab kehtima 2013.aastal ja annab lisaks oftalmoloogidele ka haigekassale täpse ülevaate haiguse erivormide esinemissageduse kohta.

Uue koodi kehtima hakkamisel hakatakse DMEd kodeerima täpsema koodiga H35.35 *Maakuli tsüstoidne turse* (põhjuseks antud juhul diabeetiline retinopaatia).

Samade patsientide terviseandmed on kodeeritud samuti haiguse algpõhjuse e suhkurtõve koodiga E10-E14.

Näiteks I tüüpi diabeet: silma haaratus E10.3, näiteks teise tüüpi diabeet: silma haaratus E11.3

Diabeetilist proliferatiivset retinopaatia kodeeritakse H35.2, diabeetilist retinopaatiat H 36.0.

Lisaks sellele esitas Eesti Oftalmoloogide Selts 11. jaanuaril 2013. aastal Haigekassale taotluse silmasisese süsti kompenseerimiseks anti-VEGF ravimiga, mis on rahuldatud alates 1. jaanuar 2014 : anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks (koodiga 365R tähistatud tervishoiuteenus rakendatakse neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK kood: H35.32), silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia raviks.

Kuna kliinilisest aspektist on anti-VEGF ravitoime puudulikkuse korral asendusraviks diabeetikutel hormoonravi, siis alates 2014. aastast on Haigekassa poolt lisatud uue teenusena (teise rea valikuna) silmasisene süst hormoonpreparaadiga (kood 366R) 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.

Hetkel on käimas mitmeid väiksemaid uuringuid kus võrreldakse bevacizumabi ja ranibizumabi toimet ning bevacizumabi asendamist ranibizumabiga kui esimese toime diabeetilisele maakuli tursele puudub või on mittetäielik.

Siinjuures mõned viited alustatud uuringutele:

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=DME+ranibizumab+after+bevacizumab+&Search=Search>

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01845844>

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01292798?term=ranibizumab+after+bevacizumab&rank=37>

Viimase viite all olev uuring on disainitud *medical retina* ringkondades kõrgelt hinnatud professionaalide poolt (dr. Dante Pieramici). Tegemist on väikese valimiga ning avatud uuringuga, kuid 30th ASRS Annual Meeting'ul (2012) ette kantud esmaste tulemuste järgi võib osa bevacizumab ravile mittealluvatest diabeetilistest maakuli tursetest olla ravitavad ranibizumabiga. Uuringute leotelu ei ole lõplik ning tõsisemate tõendite ilmnemisel, arvestades hormoonpreparaatide oluliselt tõsisemat kõrvaltoimete profiili, tuleb kaaluda ranibizumabi asetamist teise rea preparaadiks diabeetilisele maakuli turse ravil.

Koroidaalse neovaskularisatsiooniga müoopia (edaspidi CNV PM) on üheks juhtivaks nägemiskahjustuse

põhjuseks üle maailma ja on üheks sagedasemaks nägemisepuude põhjustajaks 20-50 aastaste inimeste seas. Patoloogiline müopia esineb 27-33%-l müopiaga patsientidest, esinemissageduseks loetakse 0,2 kuni 0,4% populatsioonist. Patoloogilist müopiat diagnoositakse juhul kui esineb üks järgnevatest haigustunnustest: refraktsioonihäire vähemalt -6 dioptrit, teljepikkuse vähemalt 26,5mm või patoloogilisele müopiaale iseloomulikud muutused silmapõhjas, nt korioretinaalne atroofia. CNV PM areneb 5-11%-l patoloogilise müopiaga patsientidest kahjustades enam naisi (67%), mis võib olla seotud östrogeeni retseptori ekspressiooniga CNV korral. 30% patsientidest, kellel on CNV ühes silmas, areneb 8 aasta jooksul haigus ka teises silmas. Ravita on CNV PM prognoos halb. Raske müopia (rohkem kui -6 dioptrit) võib põhjustada nägemise langust või pimedaksjäämist 5 aasta järel. Esineb otsene seos raske müopia ja müoopilise maakula degeneratsiooni vahel.

Patoloogiline müopia on seotud silmamuna progresseeruva ja ülemäärase pikenemisega. Kollageenkiud muutuvad ebanormaalseks põhjustades mitmeid degeneratiivseid muutusi skleeras, koroideas ja võrkkestas. Mitmete müoopilise funduse leesionide seas on makulaarne koroidaalne neovaskularisatsioon enim nägemist ohustavaks komplikatsiooniks raske müopiaga patsientidel. Koroidaalne neovaskularisatsioon ilmneb kui silma koroidala toodab uusi veresooni, mis kasvavad läbi sarvkoet ja lekivad või veritsevad reetinasse. Selle haiguse patogeneesi mehhanismid ei ole veel lõplikult selged. Teatakse, et oluline roll on vaskulaarsel 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 korioidaalse neovaskularisatsiooni stimulatsioonis. Reetina pigmentepiteelis leiduv suures kontsentratsioonis VEGF tagab reetina pigmentepiteeli ja fotoretseptorite adekvaatse verevarustuse. Hüpoksia, 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.

Nägemisteravus oleneb CNV lokalisatsioonist; subfoveolaarse haaratusega kaasneb VA 20/40 ja 20/100. Nägemisteravuse langus on järk-järguline ja progresseeruv põhjustatuna korioretinaalsest atroofiast. CNV-ga toimetulekus on olulisim säilitada olemasolev või peatada nägemisteravuse langus. Ravita võib nägemise langus või pimedaksjäämine ähvardada 5 aasta jooksul.

Näidustatud ravi EU-s piirdusid kuni 2013.a maini verteporfiiini fotodünaamilise teraapiaga. 31.mai 2013 andis Euroopa Ravimiamet (CHMP) heakskiidu ravimile Lucentis (ranibizumab) patoloogilisest müopiast tingitud sekundaarsest soonkesta neovaskularisatsioonist tekkinud nägemiskahjustuse raviks, mille Euroopa Komisjon 4.juulil 2013 kinnitas.

#### Lucentis (ranibizumab)

DME raviks on registreeritud üks ravim – Lucentis (ranibizumab) alates jaanuarist 2010.

Patoloogilise müopia (PM) näidustus registreeriti samale ravimile alates juulist 2013.

DME ja PM osas ei ole läbi viidud sama ulatusega võrdlevaid uuringuid bevacizumabi ja ranibizumabi vahel nagu seda on tehtud AMD korral. Seega pole piisavalt tõestatud offlabel ravimi bevacizumab samaväärne toime näidustusega ravimiga ranibizumab.

Lucentis (ranibizumab) on inimesele omaseks muudetud monoklonaalse antikeha fragment, mis on toodetud *Escherichia coli* rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Lucentis on näidustatud täiskasvanutele:

- 1)maakula 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.

4) Patoloogilisest müopiast (PM) tingitud sekundaarsest soonkesta neovaskularisatsioonist (*choroidal neovascularisation - CNV*) tekkinud nägemiskahjustuse raviks.

Käesolev taotlus puudutab näidustust DME ja patoloogilisest müopiast (PM) tingitud sekundaarsest soonkesta neovaskularisatsioonist tekkinud nägemiskahjustuse ravi.

Teiste näidustuste osas on esitatud eraldi taotlus, mis on kooskõlas ravimite registreeritud näidustustega.

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

#### DME-st tingitud nägemiskahjustuse ravi

Lucentis<sup>®</sup> efektiivsust ja ohutust on hinnatud erineva kvaliteedi ja disainiga kliinilistes uuringutes sõltuvalt püstitatud uuringu eesmärgist.

On olemas kaks vähemalt 12 kuud kestnud randomiseeritud topeltmaskeeritud platseebo või aktiivse võrdlusravimiga uuringut diabeetilisest kollastähni tursest tingitud nägemishäirega patsientidel. Nendes uuringutesse värvati kokku 496 patsienti (336 aktiivse ravimi ja 160 kontrollrühma), kusjuures enamikul oli II tüüpi diabeet; 28-l ranibizumabravi saanud patsiendil oli I tüüpi diabeet.

II faasi uuringus D2201 (RESOLVE) sai 151 patsienti ravi ranibizumabiga (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) või platseeboga (n=49) üks kord kuus klaaskehasiseste süstetena kuni eelnevalt määratletud ravi lõpetamise kriteeriumide saavutamiseni. Mis tahes ajal uuringu vältel pärast esimest sütet lubati algset ranibizumabi annust (0,3 mg või 0,5 mg) kahekordistada. Mõlemas ravis lubati pärast 3. kuud vajadusel kasutada laserfotokoagulatsiooni. Uuringul oli kaks osa: uurimuslik osa (esimesed 42 patsienti, keda analüüsiti 6.-1 kuul) ja kinnitav osa (ülejäanud 109 patsienti, keda analüüsiti 12.-1 kuul).

Uuringu kinnitavas osas (2/3 patsientidest) olulised lõpptulemused on toodud tabelis 1.

**Tabel 1 Uuringu D2201 (RESOLVE, kogu uuringupopulatsioon) tulemused 12. kuul**

Tulemusnäitaja	Ranibizumab kokkuvõetult (n=102)	Platseebo (n=49)
Keskmine BCVA <sup>b</sup> muutus võrreldes algasemega (tähed) alates 1. kuust kuni 12. kuuni (SD) (esmane tulemusnäitaja)	+7,8 (7,72)	-0,1 (9,77)
Keskmine BCVA muutus 12 <sup>a</sup> kuul (tähed) (SD)	+10,3 (9,14)	-1,4 (14,16)
BCVA paranemine ≥10 tähte 12 <sup>a</sup> kuul (%)	60,8	18,4
BCVA paranemine ≥15 tähte 12. kuul (%)	32,4	10,2
p-väärtus	0,0043	

<sup>a</sup>p<0,0001

BCVA<sup>b</sup> – parim kontrollitud nägemisteravus

III faasi uuringusse D2301 (RESTORE) kaasati maakula ödeemist tingitud nägemiskahjustusega randomiseeritud 345 patsienti, kes said, kas 0,5 mg ranibizumabi intravitreaalse süste monoterapiana ja plaatseebo laserfotokoagulatsiooni (n=116), 0,5 mg ranibizumabi ja laserfotokoagulatsiooni kombinatsiooni (n=118) või platseebosüsteid ja laserfotokoagulatsiooni (n=111). Ravi ranibizumabiga algas kord kuus tehtavate intravitreaalsete süstetega ja jätkus, kuni vähemalt kolmel järjestikusel igakuisel mõõtmisel oli nägemisteravus stabiilne. Kui täheldati DME süvenemisest tingitud parima kontrollitud nägemisteravuse

(BCVA) langust, alustati ravi uuesti. Laserfotokoagulatsioon tehti uuringu alguses ranibizumabi süstega samal päeval, kuid vähemalt 30 minutit enne seda, seejärel ETDRS-i kriteeriumite alusel vajaduse järgi.

Olulised lõpptulemused on summeeritud tabelis 2

**Tabel 2 12. kuu tulemused uuringus D2301 (RESTORE)**

Tulemusnäitaja, võrreldes algväärtusega	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + laser n=118	Laser n=110
BCVA <sup>b</sup> keskmiste muutuste keskmine 1.-st kuust 12 <sup>a</sup> . kuuni (±SD)	6,1 (6,4)	5,9 (7,9)	0,8 (8,6)
Paranemine ≥10 tähe võrra või BCVA ≥84 <sup>a</sup> (%)	37,4	43,2	15,5
Paranemine ≥15 tähe võrra või BCVA ≥84 (%)	22,6	22,9	8,
p-väärtus	0,0032	0,0021	

<sup>a</sup>p<0,0001

BCVA<sup>b</sup> – parim kontrollitud nägemisteravus

0,5 mg Lucentis'ega saavutatud nägemisteravuse paranemisega 12.-l kuul kaasnes ka patsientide positiivne hinnang enamikele nägemisega seotud funktsioonidele, mida mõõdeti Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) punktisummade alusel. Selle küsimustiku teiste alaskaalade puhul ravierinevusi kindlaks ei tehtud. Erinevust 0,5 mg Lucentis'e ja kontrollrühma vahel hinnati VFQ-25 kombineeritud punktisumma p-väärtustega 0,0137 (ranibizumab mono) ja 0,0041 (ranibizumab+laser).

Mõlemas uuringus kaasnes nägemise paranemisega kollastähni turse pidev vähenemine, mida mõõdeti võrkkesta keskosa paksusena (central retinal thickness, CRT).

Uuring RESTORE näitas, et 12. ravikuul 37%-l ranibizumabi monoterapiat saanud patsientidest ja 43%-l ranibizumab plus laserravi saanud patsientidest paranes BCVA 10 või enama tähemärgi võrra, ainult laserravi saanutest oli see 15,5% (p<0,0001).<sup>□</sup>

Uuringu READ-2 (prospektiivne, randomiseeritud) andmetel paranes ranibizumab-ravi saanud patsientidest 46% ravitulemus 10 tähemärgi võrra, mis oli oluliselt parem võrreldes laserfotokoagulatsioon saanutega (5%; p<0,01).

Uuring DRCR.net ehk *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (organiseeritud *US National Institutes of Health* poolt, 52 keskust USAs) tulemus näitas, et peale 1 aasta ravi oli BCVA paranemine 10 või enama tähemärgi võrra 47% ranibizumab+deferred focal/grid (edaspidine fokaalne/grid) laserravi saanud patsientidest ja 51% ranibizumab+prompt focal/grid (kohene-vahetu fokaalne/grid) laserravi saanud patsientidest. Ainult laserravi saanutest oli nimetatud paranemine 28%-l patsientidest (p<0,001 mõlemad ravigrupid vs laserravi). Pärast 1 aasta ravi oli 3% ranibizumab+ deferred focal/grid laserravi saanud patsientidest ja 3% ranibizumab + prompt focal/grid-laserravi saanud patsientidest BCVA halvenemine 3% ja võrdlusena sama näitaja 13% ainult laserravi saanud patsientidest. Peale 2 aastast ravi olid patsientide alagruppide tulemused analoogsed.

**Tabel 3**

Jr k nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet <sup>7</sup>	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloolumus	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	<i>Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema <b>RESOLVE</b> study</i> Massin P et al <i>Diabetes Care, Vol 33, no 11, Nov 2010</i>	B	151	Silmasisene süst	Keskmine BCVA muutus võõrreldes algtaasemega alates 1.kuust kuni 12.kuuni	Keskmine BCVA muutus 12.kuul (tähed) (SD), PKNT paranemine $\geq 10$ tähte 12. kuul (%); PKNT paranemine $\geq 15$ tähte 12. kuul (%)	Platseebo	12 kuud
2	<i>Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for DME <b>RESTORE</b> Study</i> Mitchell P et al, <i>Ophthalmology, Vol 118, no4, April 2011</i>	B	345	Silmasisene süst	Parima kontrollitud nägemisteravuse (BCVA) keskmiste muutuste keskmine 1-st kuust kuni 12.kuuni	Paranemine $\geq 10$ tähe võrra või BCVA $\geq 84^a$ (%);Paranemine $\geq 15$ tähe võrra või BCVA $\geq 84$ (%)	Platseebo laserfoto koagulatsioon	12 kuud
3	<i>Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (<b>READ-2</b>) Study</i> American Academy of Ophthalmology, 2010	B	126	Silmasisene süst	Keskmine BCVA muutus võõrreldes algtaasemega 24.kuul	Fovea paksuse muutus	Laserfoto koagulatsioon	24 kuud
4	<i>Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for DME, <b>DRCR.net</b> Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, American Academy of Ophthalmology, 2010</i>	B	691	Silmasisene süst	Parima kontrollitud nägemisteravuse (BCVA) muutus 1.aastal	Ohutus	Laserfoto koagulatsioon	12 kuud

Lucentis'e kliinilist ohutust ja efektiivsust PM-st tingitud sekundaarsest CNV-st tekkinud nägemise halvenemisega patsientidel on hinnatud 12 kuud kestnud randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud keskses uuringus F2301 (RADIANCE). Selle uuringu eesmärgiks oli hinnata kahte erinevat annustamisrežiimi: 0,5 mg ranibizumabi intravitreaalse süstena võrreldes verteporfiini PDT-ga (vPDT, Visudyne photodynamic therapy). 277 patsienti randomiseeriti järgmistesse rühmadesse:

- 1. rühm (ranibizumab 0,5 mg, annustamisrežiim lähtuvalt „stabiilsuse” kriteeriumist, mille korral puuduvad BCVA-s (parim kontrollitud nägemisteravus) muutused võrreldes kahe igakuise eelneva nägemisteravuse kontrolliga).
- 2. rühm (ranibizumab 0,5 mg, annustamisrežiim lähtuvalt „haiguse aktiivsuse” kriteeriumist, mille korral on nägemise halvenemine intra- või subretinaalse vedeliku tõttu või CNV kahjustusest tingitud aktiivse

lekkimise tõttu, mida hinnatakse OCT või FA-ga).

- 3. rühm (vPDT – patsientidel lubati pärast 3. kuud kasutada ravi ranibizumabiga).

12-kuulise uuringu jooksul said patsiendid keskmiselt 4,6 süstet (vahemikus 1-11) 1. rühmas ja 3,5 süstet (vahemikus 1-12) 2. rühmas. 2. rühmas, mis on soovitatav annustamine, vajasisid 50,9% patsientidest 1 kuni 2 süstet, 34,5% vajasisid 3 kuni 5 süstet ja 14,7% vajasisid 6 kuni 12 süstet 12-kuulise uuringuperioodi jooksul. 62,9% 2. rühma patsientidest ei vajanud süsteid uuringuperioodi viimasel 6 kuul.

Uuringu RADIANCE olulisemad tulemused on kokku võetud järgnevas tabelis

Tabel 3. kuu ja 12. kuu tulemused uuringus (RADIANCE)

	1. rühm Ranibizumab 0,5 mg „nägemise stabiilsus” (n=105)	2. rühm Ranibizumab 0,5 mg „haiguse aktiivsus” (n=116)	3. rühm vPDT <sup>b</sup> (n=55)
<b>3. kuu</b>			
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 3. kuuni võrreldes algväärtusega <sup>a</sup> (tähed)	+10,5	+10,6	+2,2
Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes:			
≥10 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	61,9%	65,5%	27,3%
≥15 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	38,1%	43,1%	14,5%
<b>12. kuu</b>			
Süstete arv kuni 12. kuuni:			
Keskmine	4,6	3,5	N/A
Mediaan	4	2,0	N/A
Keskmine BCVA muutus 1. kuust 12. kuuni	+12,8	+12,5	N/A



võrreldes algväärtusega (tähed)

Patsientide suhtarv, kelle nägemisteravus paranes:

≥10 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	69,5%	69,0%	N/A
≥15 tähe või saavutasid ≥84 tähe BCVA-s	53,3%	51,7%	N/A

a  $p < 0,00001$  võrreldes vPDT kontrolliga

b Võrdlev kontroll kuni 3. kuuni. Patsientidel, kes olid randomiseeritud vPDT rühma, lubati saada ravi ranibizumabiga pärast 3. kuud (3. rühmas said 38 patsienti ravi ranibizumabiga pärast 3. kuud)

Nägemise paranemisega kaasnes tsentraalse võrkkesta paksuse vähenemine.

Patsientide poolt kirjeldatud kasusid vaadeldi ranibizumabiga ravitavas rühmas võrreldes vPDT-ga ( $p$ -väärtus  $< 0,05$ ) arvestades Riikliku Silmainstituudi (NEI) nägemisfunktsiooni küsimustiku (VFQ-25) kombineeritud punktisummat ja erinevaid alaskaalasid - üldine nägemine, lähiaktiivsus, vaimne seisund ja nägemisspetsiifiline sõltuvus. Võimalikud skoorid on 1 kuni 100ni, kusjuures kõrgem skoor näitab paremat patsiendi tervislikku seisundit. Uuringu andmetel registreeriti kolmandaks kuuks kliiniliselt ja statistiliselt oluline NEI VFQ-25 skoori paranemine mõlemas ranibizumab'i ravirühmas võrrelduna vPDTga.

Lisaks on näidustusel CNV PM toimeainega ranibizumab teostatud 6 mitte-randomiseeritud uuringut pikkusega keskmiselt 8 kuud kuni 17 kuud. REPAIR uuring oli mitmekeskuselise II faasi uuring, ülejäänud 5 uuringut olid prospektiivsed uuringud (Calvo-Gonzalez 2011, Lalloum 2010, Ouhadj 2010, Silva 2010, Vadala 2011).

Vt lisaks ka uuringud kliinilise efektiivsuse ja ohutuse kohta (taotlus haigekassale esitatud 10. jaanuar 2013)

- 1) makula neovaskulaarse (märja) seniil degeneratsiooni (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.

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

DME puhul on Euroopas kasutusel vastava riigi oftalmoloogide ühingu poolt koostatud ja heakskiidetud ravijuhised ja konsensusdokumendid.

Käesoleva taotlusele on lisatud hiljuti Ühendkuningriigis väljaantud ravijuhiseid, kuna nendes on arvestatud lisaks kliinilisele tõendus põhisele ka raviviisi rahalist mõju ravikindlustusele. Mõlemad juhised soovivad kasutada ranibizumabi DME raviks.

The Royal College of Ophthalmologists Diabetic Retinopathy Guideline 2012 December (eelmise taotlusega lisatud)

<http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451&sectionTitle=Clinical+Guidelines>

National Institute for Health and Clinical Excellence

Macular oedema (diabetic) – ranibizumab TA237 (eelmise taotlusega lisatud)

<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/RanibizumabForDiabeticMacularOedemaACD.jsp>

Ranibizumab-ravi on kulutõhus ja aktsepteeritud raviviis paljudes EU riikides, samuti USA-s ja Austraalias.

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, ravi on saanud ka patsiendid, kelle diagnoos ei ole DME, vaid nt makula neovaskulaarse seniildegeneratsiooni (wAMD) ravi). Euroopas, Ameerikas, Austraalias on Lucentist turustatud alates aastast 2007. Ravimit kompenseerib ravikindlustus nii haiglateenuse kui jaemüügi apteekide kaudu, olenevalt riigist.

2013.a kasutati Lucentist järgmiselt (MAT- *moving annual total*, seisuga oktoober 2013)

Riik	Viaale (MAT OCT 2013)
Austria	5 614
Belgium	38 694
Czech Republic	5 815
Denmark	37 101
Finland	1 542
France	413 502
Germany	224 741
Greece	23 365
Hungary	2 850
Ireland	10 805
Italy	73 733
Netherlands	14 153
Norway	6 176
Portugal	7 009
Slovakia	12 889
Spain	50 431
Sweden	23 819
Switzerland	109 755
United Kingdom	242 672

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

Rahvusvahelistes DME ravijuhistes on alternatiivina soovitatud laserravi (focal, focal/grid fotokoagulatsiooni), PM ravijuhistes on alternatiivina soovitatud fotodünaamilist ravi verteporfiiniga (vPDT, Visudyne – Eestis on ravim registreeritud, kuid kasutusel ei ole) .

Uuemates DME ravijuhistes on VEGF inhibiitoreid nimetatud DME ravi uueks standardraviks. Vt The Royal College of Ophthalmologists Diabetic Retinopathy Guideline 2012 December (eelmise taotlusega lisatud)

<http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451&sectionTitle=Clinical+Guidelines>

NICE patoloogilise müoopia (PM) ravijuhised: <http://guidance.nice.org.uk/TA298/Guidance/pdf/English>

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

Eesti Oftalmoloogide Selts esitas 2013.aasta jaanuaris Haigekassale tervishoiuteenuse taotluse „*Silmasisene süst anti-VEGF ravimiga*“ mille tulemusena alates 2014. aastast kompenseerib Haigekassa anti-VEGF ravimeid (kood 365R). Haigekassa ressursside optimaalse kasutamise eesmärgil on kompenseerimise aluseks võetud bevatsizumab (Avastin).

Käesolev taotlus on esitatud ravimi hinna kompenseerimiseks DME ja PM diagnoosiga patsientidele.

Taotletav teenus on seotud Raviteenuste loetelus oleva teenusega Vitreoretinaalne kirurgia, kood 080901, maksumus 1686,75 EUR. Taotletav teenus vähendab nimetatud teenuse kasutamist.

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):

DME puhul on ranibizumabi toimet võrreldud platseebo ja laserraviga:

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saada tulemus	Taotletav teenus	Alternatiiv 1
1	2	3	4
1	Keskmine BCVA muutus võõrreldes algtasemega alates 1.kuust kuni 12.kuuni  Vt ka tabel 1	Ranibizumab +7,8	Platseebo - 0,1
2	Parima kontrollitud nägemisteravuse (BCVA) keskmiste muutuste keskmine 1-st kuust kuni 12.kuuni  Vt ka tabel 2	Ranibizumab 6,1	Laserravi 0,8
3	Keskmine BCVA muutus võõrreldes algtasemega 24.kuul  vt ka tabel 3	Ranibizumab 7,7	Laserravi 5,1
4	BCVA muutus 10 või enama tähemärgi võrra 12.kuul (patsientide %)	Ranibizumab+laser Vastavalt 47% ja 51%	Laserravi 28%

CATT ja IVAN (*non-inferiority* uuringud (maakula ealise degeneratsiooni „märja“ vormi patsientidel teostatud) on näidatud, et teatud patsientide gruppidel on ranibizumabi ohutusprofiil parem kui bevatsizumab'il: müokardi infarkti põdenud, atrerio-trombootiliste haigustega patsientidel (*Carneiro et al. Ophthalmologica 2011; 225: 211-221*).

Kuna laserravi verteporfiiniga pole Eestis kasutatav ega kompenseeritav, siis antud võrdlus ei ole asjakohane.

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

Enamik Lucentis' e manustamise järgselt teatatud kõrvaltoimetest on seotud intravitreaalse süstimisega protseduuriga.

Kõige sagedamini teatatud Lucentis' e süsti järgsed silma kõrvaltoimed on: silmavalu, silma hüperemia, silmasisese rõhu tõus, vitreiid, klaaskeha irdumine, võrkkesta hemorraagia, nägemishäired, klaaskeha hõljumid, konjunktiivihemorraagia, silmaärritus, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, blefariit, kuiv silm ja silma sügelus.

Kõige sagedamini teatatud mitte silma kõrvaltoimed on peavalu, nasofarüingit ja artralgia.

Harva teatatud, kuid tõsisemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad endoftalmiit, pimedus, võrkkesta irdumine, võrkkestarebend ja iatrogenne traumaatiline katarakt .

Kuseteede infektsiooni esines üksnes DME patsientidel (ei esinenud AMD patsientidel).

Patsiente informeeritakse nendest potentsiaalsetest kõrvaltoimetest ja juhendatakse, et nad teavitaksid oma arsti kui neil tekivad sümptomid nagu silmavalu või suurenenud ebamugavus, silmade punetuse süvenemine, hägune või halvenenud nägemine, suurenenud väikeste osakeste hulk nägemisväljas või suurenenud valgustundlikkus.

Vt ka Ravimi omaduste kokkuvõtte 4.8 (lisatud taotlusele)

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;

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;

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

Arvestades Eesti Haigekassa piiratud ressursse teeme ettepaneku võimaldada ravi analoogsele NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) taotluses nimetatud patsientide alagrupile.

Teeme ettepaneku võimaldada ravi alustamist järgmistel tingimustel:

- 1) võrkkesta keskosa paksus 400 µm või rohkem (põhineb RESTORE uuringu alagrupi analüüsil)
- 2) diabeet on kompenseeritud (hea glükeemilise kontrolliga pts) ja patsient saab adekvaatset diabeediravi
- 3) ravitoime puudub või patsient ei saa kasutada esmavaliku anti-VEGF ravi (bevatsizumabiga) kõrvaltoimete või vastunäidustuste tõttu ja on saanud vähemalt 3 järjestikust süstet.

Tuginedes AS Ida-Tallinna Keskhaigla Silmakliiniku statistikale, mida on laiendades Eesti oludele, on kriteeriumitele vastavate patsientide maksimaalne arv

1. raviaastal 25 DME patsienti; 15 PM patsienti

2. raviaastal 50 DME patsienti (nende seas 25 esmast patsienti); 20 PM patsienti

3. raviaastal 75 DME patsienti (nende seas 25 esmast patsienti); 25 PM patsienti

4. raviaastal 65 DME patsienti (nende seas 40 esmast patsienti); 30 PM patsienti.

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

Teenuse mahu arvestamisel on võetud arvesse, et

- 1) patsiendid hakkavad ravi saama erineval ajal aastas,
- 2) reetinaspetsialistid hindavad ravi efektiivsust ja jätkavad seda üksnes küllaldase ravivastuse korral (vt *The Royal College of Ophthalmologists Diabetic Retinopathy Guideline 2012*),
- 3) Ravi sagedus on individuaalne (vt Ravimi omaduste kokkuvõtte ja *DRCR network* uuringu järgi

keskm 7 süsti esimesel aastal, 2-3 süsti teisel aastal, 1-2 süsti kolmandal aastal, seega patsiendi maksimaalne süstete arv kolmel järgneval aastal on keskmiselt 12 süstet.

Sisaldab DME näidustust, prognoos on hinnanguline lähtuvalt viimaste aastate trendist.

PM diagnoosiga patsientidel on teenuse mahu arvestamise aluseks võetud arvesse, et

- 1) patsientide arv on tagasihoidlik ja need hakkavad ravi saama erineval ajal aastas,
- 2) reetinaspetsialistid hindavad ravi efektiivsust ühe kuu möödudes peale esimese süste tegemist,
- 3) kui jälgimisel visiidil avalduvad haiguse tundemärgid, nt vähenevad nägemisteravus ja/või tekkinud kahjustuse nähud, on soovitatav edasine ravi,
- 4) enamus patsiente vajavad esimese aasta jooksul ühte või kahte süstet (12. kuud kestnud uuringu RADIANCE jooksul said patsiendid sõltuvalt uuringu rühmadest keskmiselt 5 süstet),
- 5) intervall kahe annuse vahel ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2015	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018
1	2	3	4	5
DME	175	25	300	330
PM	75	100	125	150

## 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.koherenttomograafia, silmapõhja pildistamine ja fluerestseiniangiograafia. Fluerestseiniangiograafiat teostatakse vajadusel kui OCT uuringuga ei selgu piisavat informatsiooni diabeetilise retinopaatia ravisooatumise kohta. 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. 1 tunni möödumisel süstest kontrollitakse silmasisest rõhku.

<b>7. Nõuded teenuse osutajale</b>
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); Regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, eriarstiteenuse osutaja.
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; Puhta protseduuride toa olemasolu.  Teenuse osutaja peab olema võimeline pakkuma vastava diagnoosiga patsientidele ka alternatiivseid/täiendavaid ravivõimalusi. Minimaalselt peab teenuse osutajal olema võrkkesta laserravi võimalus.  Laserraviks vajalikud minimaalsed vahendid: <ul style="list-style-type: none"> <li>• silmapõhja laseri aparaat</li> <li>• laserraviks vajalikud luubid</li> </ul> Ning peab olema võimalus ravitulemust hinnata.  Ravitulemuste hindamiseks vajalikud minimaalsed vahendid <ul style="list-style-type: none"> <li>• optiline koherentne tomograaf (OCT)</li> <li>• fluorestsiniangiograaf (FAG)</li> </ul>
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; Süsti teostab väljaõppe saanud silmaarst. Teenust osutavas asutuses peab töötama silmapõhja haigustega tegelev silmaarst.
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.

<b>Kulutõhusus</b>
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Ravimitootja on esitanud järgmised andmed ravimi (teenuse) maksumuse kohta: Lucentis 10 mg/ml süstelahus Üks vial sisaldab 2,3 mg ranibizumabi 0,23 ml lahuses. 0,23 ml steriilset lahust (klorobutüülkummist) korgiga vialis (I tüüpi klaas), 1 tõmbi otsaga filternõel (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), 1 süstlanõel (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) ja 1 süstal (polüpropüleen) (1 ml). Pakendis on 1 vial.  Käesoleval ajal on Lucentis' e hulgimüügi väljamüügihind (koos käibemaksuga) 1025 EUR, kuid tootja on kinnitanud, et soodustuse jõustumisel on võimalik hinna märkimisväärne korrigeerimine. Lisanduvad süsti teostamisega seotud kulud vastavalt HK poolt kinnitatud tervishoiuteenuste loetelule (2014).  <i>Intravitreaalne süst e. silmasisene süst protseduurina, arvestamata ravimit</i>
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;  Ranibizumabi kohta on valdavalt teostatud kulukasulikkuse analüüse. Eesti oludele on neid raske kohandada sisendandmete puudumise tõttu.

Eesti Oftalmoloogide Selts palub haigekassal arvestada NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) esitatud Lucentis' e kulutõhususega, kuna taotlus on esitatud samale patsientide alagrupile, kellel ravi ranizumabiga kuluefektiivsem.

Tsentraalne reetina paksus	ICER per QALY gained (ranibizumab vs laser)	ICER per QALY gained (ranibizumab vs laser)
	BSE (best-seeing eye)	Bilateraalne
≥ 400 mikromeetrit	<b>€ 10,623*</b>	<b>€ 15,935</b>
< 400 mikromeetrit	€ 34,523	€ 51,785
300-400 mikromeetrit	€ 30,700	€ 46,049
< 300 mikromeetrit	€ 56,256	€ 84,384

\*Euroopa Keskpanga GBP kurss (seisuga 27.12.2013) - 0,836

8.3. ajutise töövõimetus hüpoteetiliste kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendusmaterjalide uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;  
Töövõimetus 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

Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine (piiratud mahus) on suunatud haiguse ravikvaliteedi parandamisele ja pimedaks jäämise ennetamisele. Patsientidel on oluline tsentraalse nägemise langus ühes või mõlemas silmas, mistõttu ka tööealiste inimeste töötamine on raskendatud või võimatu.

Ravimi hinna tõttu on patsientide võimalus tasuda teenuse eest väike. Siiski võib omaosalus olla üks võimalus, et tagada ranibizumab ravi kättesaadavus. Tuleks kaaluda riskijaotuskeemi rakendamist, kus haigekassa võtab teenuse osutamise üle kui asendusravimi tõhusus patsiendil leiab kinnitust.

10. Esitamise kuupäev	31.12.2013
11. Esitaja nimi ja allkiri	Veiko Reigo

## 12. Kasutatud kirjandus

- 1) Mitchell P, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-625
- 2) Mitchell P, RESTORE extension study group, 2-year Safety And Efficacy Outcome Of Ranibizumab 0.5 mg In Patients With Visual Impairment Due To Diabetic Macular Edema (DME): An Interim Analysis Of The Restore Extension Study. *ARVO* 2012.
- 3) Mitchell P, RESTORE extension study group, 2-year Safety And Efficacy Outcome Of Ranibizumab 0.5 mg In Patients With Visual Impairment Due To Diabetic Macular Edema (DME): An Interim Analysis Of The Restore Extension Study. *ARVO* 2012
- 4) Pascale M, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): *Diabetes Care*, Volume 33, Number 11, Nov 2010
- 5) Nguyen Q N et al. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study, *Ophthalmology* 2010;117:2146–2151
- 6) The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema *Ophthalmology* 2010;117:1064–1077
- 7) *National Institute for Health and Clinical Excellence*  
<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/RanibizumabForDiabeticMacularOedemaACD.jsp>
- 8) The Royal College of Ophthalmologists Diabetic Retinopathy Guideline 2012 December  
<http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451&sectionTitle=Clinical+Guidelines> (lisatud 2013 a. taotlusega)
- 9) Wolf S, et al. RADIANCE: A Randomised Controlled Study of Ranibizumab in Patients with Choroidal Neovascularization Secondary to Pathologic Myopia. *Ophthalmology* 2013. Available online 8 Dec 2013:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642013009482>
- 10) Fong A, et al. Long-term Effectiveness of Ranibizumab for Age-related Macular Degeneration and Diabetic Macular Oedema. *Clinical Interventions in Aging* 2013;8 476-483
- 11) NICE Ranibizumab for treating choroidal neovascularisation associated with pathological myopia  
<http://publications.nice.org.uk/ranibizumab-for-treating-choroidal-neovascularisation-associated-with-pathological-myopia-ta298>