

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Bispetsiifiline (Anti-VEGF ja Anti-Ang-2) antikeha faritsimab: silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord
Taotluse number	1600
Kuupäev	25.05.2024

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Nägemiskao mõttes räägime Diabeetilisest maakula tursed (diabetic macular edema) DME) tingitud nägemiskahjustusest.

Diabeetiline retinopaatia on sagedasim nägemislanguse põhjus diabeetikutel.

Diabeetiline maakuli ödeem ehk kollatähni turse on diabeetilise retinopaatia tagajärg, mis võib tekkida haiguse igas staadiumis. Diabeetiline retinopaatia on kõige sagedasem nägemislanguse põhjus diabeediga patsientide seas ja **ühtlasi ka peamine pimedaks jäämise põhjustaja tööeliste seas**. International Council of Ophtalmology diabeetilise retinopaatia ravijuhistes toodud andmetel esineb ligikaudu ühel kolmest (34,6%) diabeetikust diabeetilise retinopaatia ükskõik mis vorm, seda nii USAs, Austraalias, Aasias kui ka Euroopas. Lisaks on märgatud, et umbes ühel inimesel kümnest (10,2%) on nägemist ohustav diabeetiline retinopaatia, proliferatiivne diabeetiline retinopaatia ja/või kollatähni turse. (1)

OCT uuringupõhine metaanalüüs näitab, et DME üldine levimus maailmas on 5,47%, madala kuni keskmise sissetulekuga riikides on levimus 5,81% ja kõrge sissetulekuga riikides 5,14%. Eestile üle kantuna tähendab see ligikaudu 3600 DME patsienti (Eesti kuulub OECD riikides 17. kohale), mis globaalset juurdekasvu arvestades võib 2030. aastaks kasvada kuni 5300 patsiendini. Keskse nägemise kaotamine piirab DME-ga patsientide võimet täita tööks, igapäevaeluks, kaasuvate haigustega toimetulekuks ja iseseisvuse säilitamiseks olulisi ülesandeid ning on seotud suurema sotsiaalse isolatsiooni, depressiooni ja halva vaimse tervisega (2)

Kasutusel olevad intravitreaalsed anti-VEGF ravimeetodid (bevatsizumab) kujutavad endast märkimisväärset

koormust patsientidele, hooldajatele, arstidele ja tervishoiusüsteemile, sest optimaalse pikaajalise

nägemistulemuse saavutamiseks ja säilitamiseks on vajalikud sagedased süstimid ja patsiendi

jälgimisvisiidid (3)

DME on põletikulise komponendiga multifaktoriaalne haigus, mida anti-VEGF ravimite toimetulekuga

täielikult ei kata. Seetõttu on oluline kasutusele võtta uuenduslikud ravivõimalused, mis tagavad tõhusa

haiguse kontrolli ning püsiva efektiivsuse vähemate süstimis- ja jälgimisvisiitidega.

(4)

DME ravis on tähtsad silmasiseste süstide osas tähtsad nii anti-VEGF kui ka triamsinolooni näitel hormoonpreparaadid, kuna lisaks VEGF poolt tekitatud tüsistustele tekitavad DME-d ka teised põletikulised molekulid, mis lekiivad diabeedi poolt haaratud võrkkesta veresoonte kaudu. Mõlemad, nii Anti-VEGF kui ka hormoonpreparaadid on tähtsad, kuigi hormoonpreparaatide puhul on sagedasteks kõrvalmõjudeks katarakti teke ning silmarõhu tõus (5).

Faricimab annaks seega võimaluse ravida DME-d patsientidel, kellele ainult anti-vegf ravi ei ole piisav või kellel on tõsised kõrvalmõjud silmasisestest hormoonpreparaatidest. Nägemisteravuse parandamise poolest ei ole faricimab parem kui teised uusimad anti-vegf preparaadid DME ravis, küll aga parandaks see patsientide elukvaliteeti ning vähendaks meditsiinisüsteemi koormust, kuna süste ei ole vaja nõnda tihti teha (6)

On arvukaid uuringuid, mis näitavad, et süste ei ole faricimabi puhul vaja nii tihti teha, kuna tegemist ei ole ainult Anti-VEGF preparaadiga, vaid see sisaldab ka anioipoetin-2 (Ang2) osa, mis stabiliseerib veresooni, vähendades nende leket (7).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Diabeet võib põhjustada mitmeid tüsistusi, mis tulenevad nii haigusest endast kui ka selle ravist. Osa neist tüsistustest on õigeaegse ning asjakohase abiga ärahoitavad. Väikeseid veresooni haaravad diabeedi tüsistused on retinopaatia, nefropaatia ja neuropaatia, mis on põhiosas pöördumatu iseloomuga ning viivad süvenedes vastavalt raskete silma-, neeru-, ja närvisüsteemi kahjustusteni. Diabeetiline retinopaatia (DR) on üks levinumaid diabeedi tüsistusi, mis on tööealise elanikkonna seas peamisi pimedaks jäämise põhjusi. DR on tingitud silma väikeste arterite kahjustustest ja ahenemisest ning haigus haarab tavaliselt mõlemat silma. Haiguse esimeses, mitteproliferatiivses faasis ei ole patsientidel tavaliselt kaebusi, kuid osa patsientidest võivad oma vaateväljas näha veretilkasid, täppe või laike, nägemine võib olla udune või moonutatud. Selles faasis on haigus leitav ainult silmapõhja uuringutega, kus ilmnevad väikesed arterite laiendid. Haiguse proliferatiivses faasis toimub uute ebanormaalsete veresoonte areng. Need veresooned on haprad ja võivad puruneda, põhjustades silmas klaaskehasisest verejooksu ja nägemisteravuse häireid kuni pimedaks jäämiseni. Eelnevale tuginedes nimetatakse haiguse kahjustuse astmeid mitteproliferatiivseks (NPDR) ja proliferatiivseks DRiks (PDR). NPDRil eristatakse omakorda kolme astet ja lisaks on olemas raske aste ehk preproliferatiivne DRina (PPDR).

Ülemaailmne DRi levimus diabeetikute seas on hinnanguliselt 34,6%, millest nägemist kahjustav DR moodustab 10,2%. Diagnoosi saamise hetkel on 1. tüüpi diabeedi (T1D) patsientide seas DRi levimus väiksem (0–3%) kui 2. tüüpi diabeedi (T2D) diagnoosi saanute seas (6,7–30,2%), kuid T1D patsientide seas on üldine DRi ja PDRi levimus suuremad kui T2D patsientide seas. 20 aastat pärast diagnoosi saamist on pea kõigil T1D ja 60%-l T2D patsientidel tekkinud retinopaatia. Maakuli turse levimus T1D patsientide seas oli 4,2–7,9% ja T2D patsientide seas 1,4–12,8%.

2006. aastal Väike-Maarja piirkonnas läbi viidud uuringu hinnangul oli T2D levimus Eesti täiskasvanud rahvastiku seas (25–70 eluaastat) 8,7%. 2008.–2009.

aastal kolmes Eesti maakonnas läbi viidud uuringus esines Eesti täiskasvanud rahvastiku seas (20–74 eluaastat) diabeet 7%-l. Rahvusvahelise Diabeedi Föderatsiooni 20 (IDF) hinnangul oli 2017. aastal Eestis diabeedi levimus 5,7%. Eesti tervisestatistika andmetel on diabeedi (E10–E14) esmajuhtude arv viimase 6 aasta jooksul kasvanud (vt tabel 5). T1D esmajuhtude arv on püsinud stabiilne, mis näitab, et tõus on tulnud valdavalt T2D esmajuhtude arvelt.

Tabel 5. Diabeedi esmasjuhtude vanuseline jaotus 2011.–2016. aastal Eestis [104]

Aasta	T1D		T2D		Diabeet kokku	
	Esmasjuhud	sh alla 15 a %	Esmasjuhud	sh 45 a ja vanemad %	Esmasjuhud	sh 45 a ja vanemad %
2011	743	19	5404	92	6436	84
2012	564	25	5161	92	6087	85
2013	562	25	5330	90	6261	85
2014	552	24	5428	91	6442	85
2015	499	10	6139	93	7087	89
2016	566	12	6272	92	7385	87

(8)

Diabeetiline maakuli ödeem ehk kollatähni turse on diabeetilise retinopaatia tagajärg, mis võib tekkida haiguse igas staadiumis. Diabeetiline retinopaatia on kõige sagedasem nägemislanguse põhjus diabeediga patsientide seas ja ühtlasi ka peamine pimedaks jäämise põhjustaja tööeliste seas. International Council of Ophthalmology diabeetilise retinopaatia ravijuhistes toodud andmetel esineb ligikaudu ühel kolmest (34,6%) diabeetikust diabeetilise retinopaatia ükskõik mis vorm, seda nii USAs, Austraalias, Aasias kui ka Euroopas. Lisaks on märgatud, et umbes ühel inimesel kümnest (10,2%) on nägemist ohustav diabeetiline retinopaatia, proliferatiivne diabeetiline retinopaatia ja/või kollatähni turse. (1)

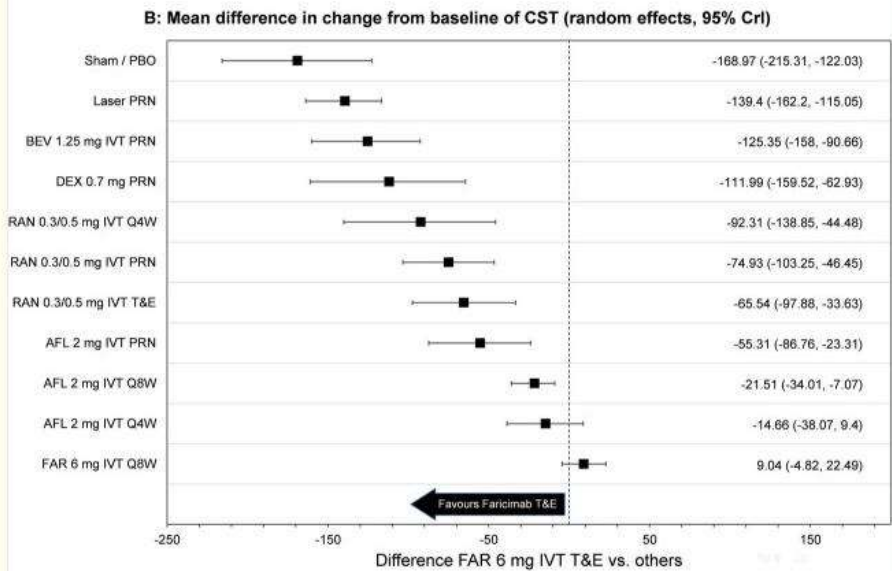
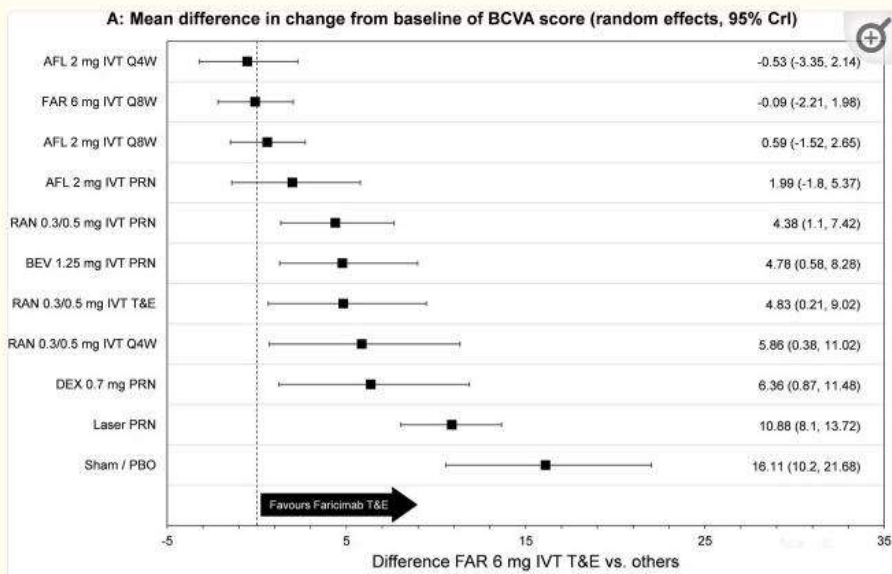
OCT uuringupõhine metaanalüüs näitab, et DME üldine levimus maailmas on 5,47%, madala kuni keskmise sissetulekuga riikides on levimus 5,81% ja kõrge sissetulekuga riikides 5,14%. Eestile üle kantuna tähendab see ligikaudu 3600 DME patsienti (Eesti kuulub OECD riikides 17. kohale), mis globaalset juurdekasvu arvestades võib 2030. aastaks kasvada kuni 5300 patsiendini. Keskse nägemise kaotamine piirab DME-ga patsientide võimet täita tööks, igapäevaeluks, kaasuvate haigustega toimetulekuks ja iseseisvuse säilitamiseks olulisi ülesandeid ning on seotud suurema sotsiaalse isolatsiooni, depressiooni ja halva vaimse tervisega (2)

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

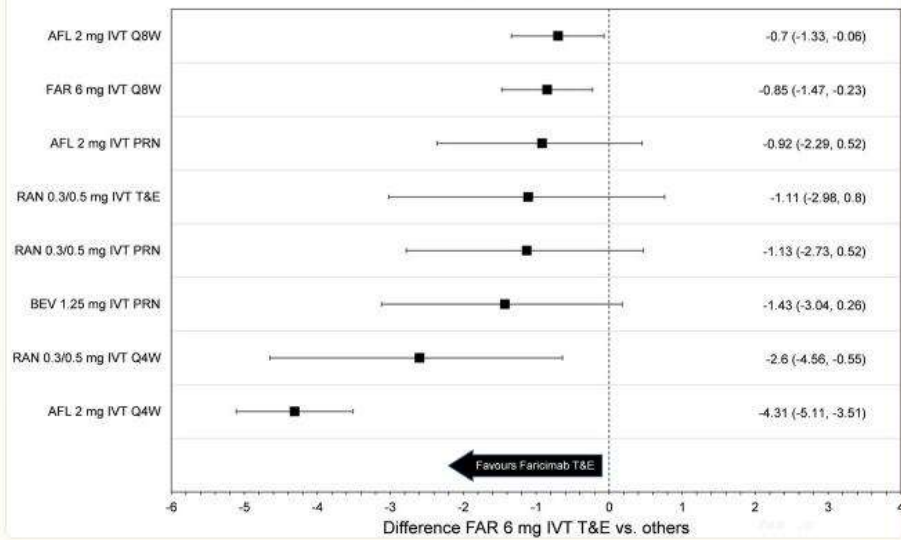
Vaadatud uuringuid taotluses:

Süstemaatiline kirjanduse ülevaade (Systematic Literature Review, SLR) ja võrgustiku meta-analüüs (Network Meta-Analysis, NMA) uurimaks faritsimabi tõhusust, kestvust ja ohutust ravi-ja-pikenda (treat and extend, T&E) meetodil kuni 16 nädalase raviintervalliga (Q16W), võrreldes teiste praegu kasutatavate vaskulaarse endoteeli kasvufaktori vastaste (anti-VEGF) ravimitega DME ravis. - Watkins et al. Comparative Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Advances in Therapy*. 2023; 40,5204–5221.

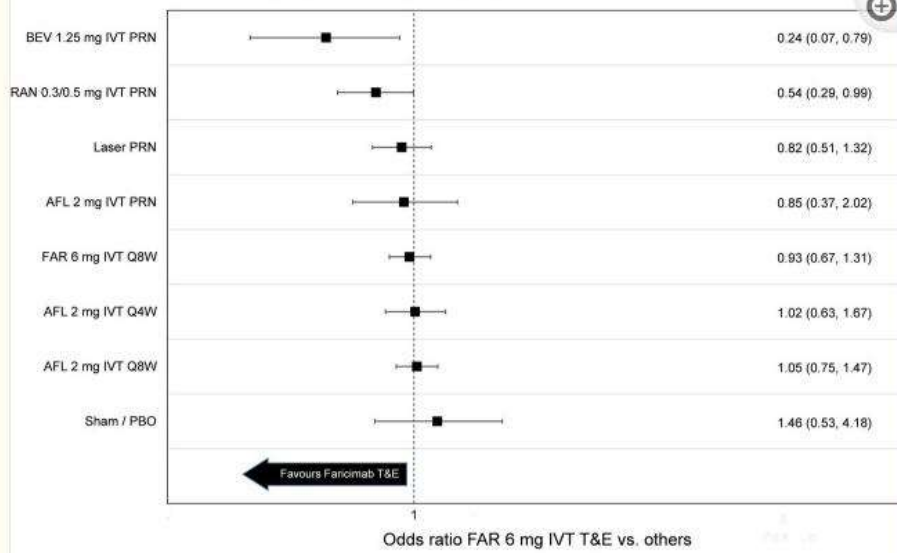
Antud uuring on hea, sest võrdleb faricimabi toimet teiste DME raviks kasutatavate silma süstitavate ravimite toimega. Uuring näitas, et faricimabil on võrreldes teiste ravimitega kolm põhilist eelist, mõju kestab kaua, on oluliste kõrvaltoimeteta ning eemaldab hästi maakulist vedelikku. Võrreldes juba turul saadaval oleva afriliberceptiga (brändinimetus Eylea) olid võidud nägemisteravuse osas marginaalsed. Uuringu puudus oli see, et ei analüüsinud vajalike süstide sageduse osas kortikosteroidpreparaate nagu Vitreal-S, kuigi on teada, et ka neid võib süstida DME ravis pika intervalli tagant hea raviefektiga, sarnaselt faricimabiga. (9)(10) Seega võib antud uuringu puhul öelda, et faricimab on hea variant kui tahta DME ravis afriliberceptist (Eylea) pikemat toimet ning vältida kortikosteroidpreparaate nendest tulenevate kõrvaltoimete tõttu. Lisaks on faricimabil sarnaselt afriliberceptiga oluliselt parem efekt nägemisteravuse parandamises ja maakuli ödeemi vähendamises võrreldes praegu Eestis laialdaselt kasutusel oleva bevacizumabiga (Avastin). Uuring tõi välja, et kortikosteroidi preparaate jäeti võrreldes teiste preparaatidega oluliselt tihemini raviskeemis pooleli justnimelt kõrvaltoimete tõttu, milleks on katarakti teke ja silmarõhu tõus.

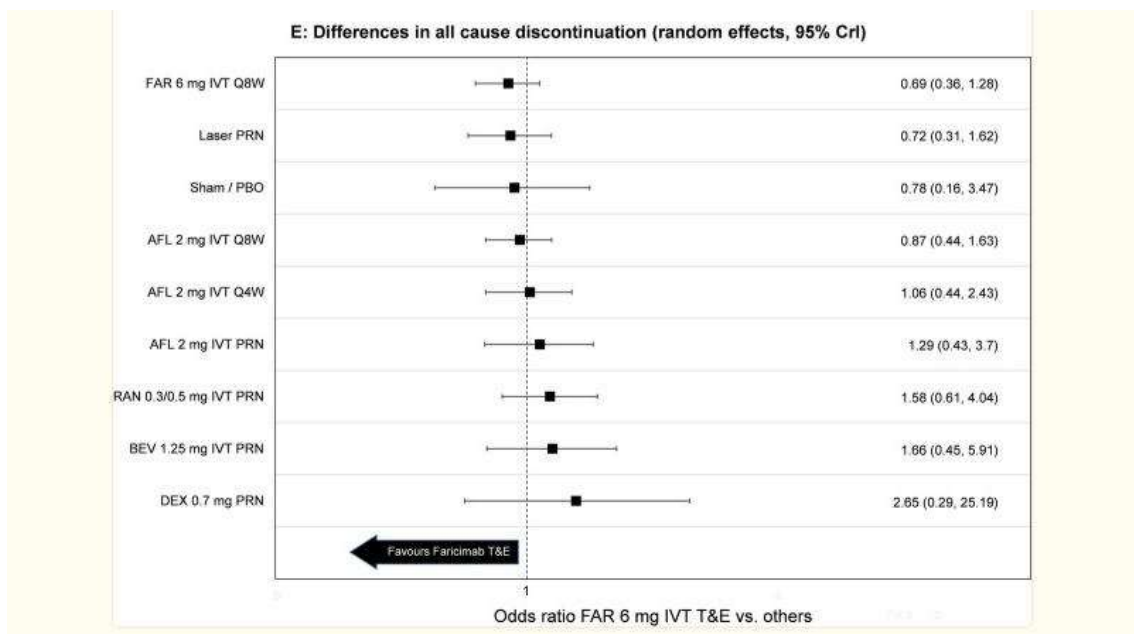


C: Differences in mean number of injections (random effects, 95% CrI)



D: Differences in ocular adverse events (random effects, 95% CrI)



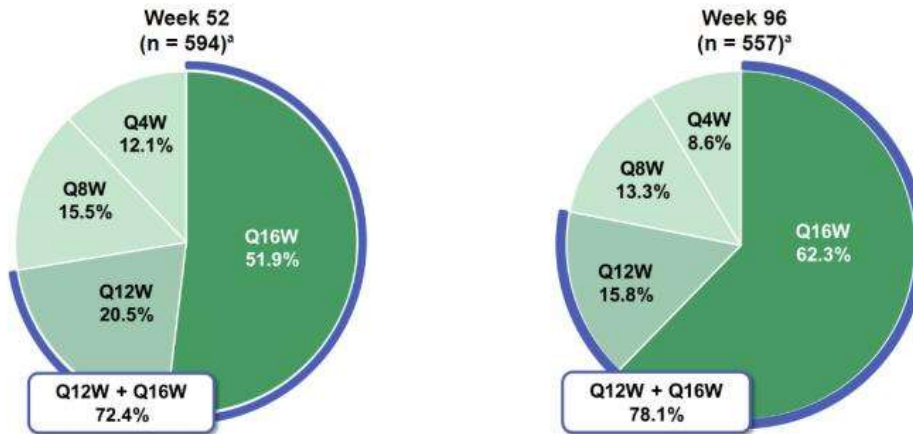


YOSEMITE & RHINE esmaste tulemuste publikatsioon - Wykoff et al; Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. The Lancet, 2022;399:741-755

Antud uuring vaatas faricimabi efekti, mis puudutab nägemisteravust ning süstimise intervalli vajadust aastate lõikes. Eeliseks on seega see, et näitab, kui tihti peaks faricimabi DME patsiendile aastate lõikes süstima, kas see on ohutu ning kuidas see mõjutab nägemisteravust. Uuringus võrreldakse ka efekti afillibertseptiga (Eylea). Uuringu tulemused, kus näidatakse, et pikemas perspektiivis võib paljusid DME patsiente ravida ainult kolme faricimabi süstiga aastas, on usaldusväärsed. Võrreldes afillibertseptiga nägemisteravuse osas eelist ei ole, küll aga on muljetavaldav süsteintervalli erinevus – 8 nädalat afillibertsepti puhul ja 16 nädalat faricimabi puhul, et saavutada nägemisteravuse osas sarnane efekt.

Uuringu puudus on võrdluse puudumine silmasiseste kortikosteroidpreparaatidega (Vitrealt-S ehk triamsinoloon atsetoniid) ning bevacizumabiga (Avastin).

YOSEMITE/RHINE Pooled



2. BCVA muutus uuringusilmas aja jooksul (kuni 100 nädalat).

Teisene tulemusnäitaja	YOSEMITE 2. aasta			RHINE 2. aasta		
	2. aasta (92., 96., 100. nädala keskmine)			2. aasta (92., 96., 100. nädala keskmine)		
	Faritsimab Q8W (N=262)	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 270)	Aflibertsept Q8W (N =259)	Faritsimab Q8W (N=259)	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 282)	Aflibertsept Q8W (N =254)
ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (95% CI)	10,7 (9,4; 12,1)	10,7 (9,4;12,1)	11,4 (10,0;12,7)	10,9 (9,5; 12,3)	10,1 (8,7; 11,5)	9,4 (7,9; 10,8)

**Loewenstein et al, Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: 2-Year Results Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials. - YOSEMITE ja RHINE täiendavaid (kahe aasta/100 nädalat) tulemusi presenteeriti märtsis 2023
Vilniuses toimunud EURETINA Winter kongressil postrina:**

Tegemist on eelmise uuringu kõige uuemate leidudega, kahjuks mind ennast ei olnud EURetina talvisel kohtumisel, seega ei oska seda allikat kommenteerida. Ka internetis ei leidu antud EuRetina talvisel kongressil postrina leitud tulemusi eraldi.

SLR ja NMA: Watkins et al. Comparative Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in the Treatment of Diabetic Macular Edema: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. Advances in Therapy. 2023; 40,5204–5221.

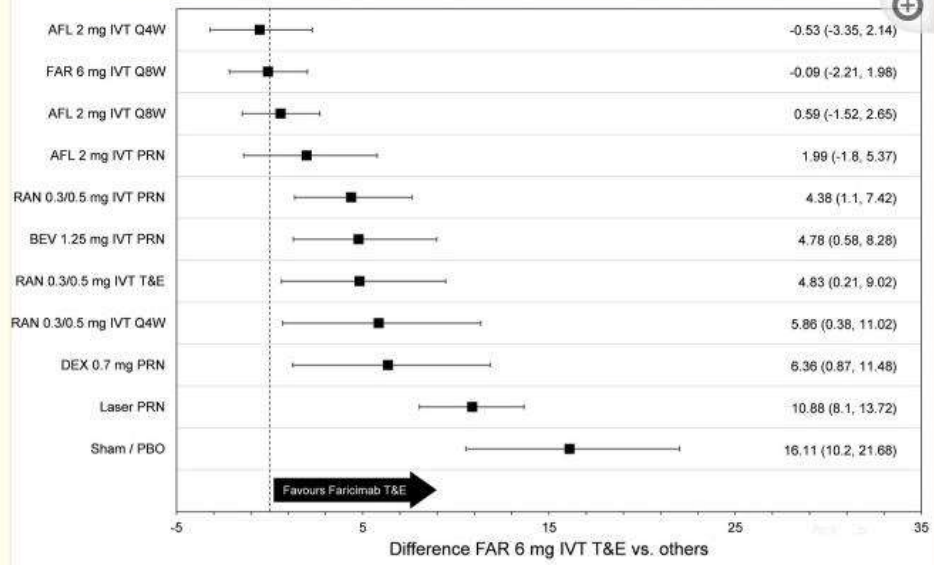
Tegemist on metanalüüsiga, võrdlemisi uuega, kuna ka ravim on uus. Uuriti faricimabi mõju DME-le ning võrreldi seda afliberceptiga, ranibizumabiga, bevacizumabiga, silmasisese kortikosteroidraviga ning silmapõhja kõrvetava laserraviga. Uuringu tulemustes vaadati muutust nägemisteravuses, maakuli ödeemi langust, süstimise intervalli, kõrvaltoimeid ning tõenäosust, et patsient jätab ravi pooleli. Analüüsi leide 12 kuu jooksul.

Uuring näitas, et faricimab toob endaga kaasa parema maakuli ödeemi vähenemise kui teiste ravimite puhul. Nägemisteravuse tõusu osas leiti olulised erinevused ranibizumabi ning bevacizumabi (Avastin)-ga võrreldes (erinevus nägemisteravuses 4-5 tähte), kuid mitte võrreldes afliberceptiga (erinevus nägemisteravuses vaid kaks tähte). Süstimise osas leiti, et faricimabi puhul oli süstimise sagedus väiksem kui teistel ravimitel (0.92 kuni 1,43 süsti vähem aastas).

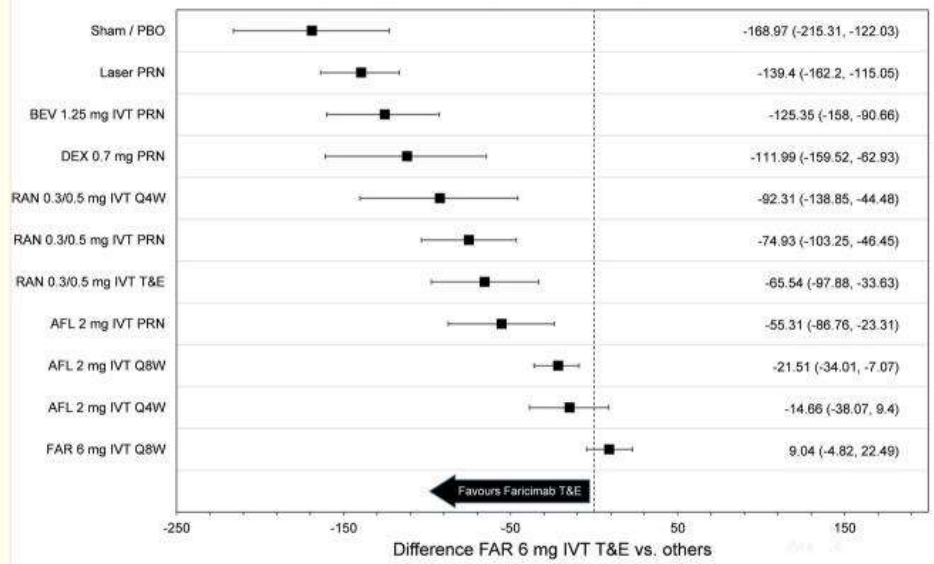
Kuigi võib tunduda, et nägemisteravuse osas on muutused väikesed, siis tuleb arvesse võtta, et paljud uuringusse kaasatud haiged olid juba varem saanud aastaid ravi teiste ravimitega ja seega oli neil ka välja kujunenud varasem kahjustus, mis võib seletada seda miks nägemisteravuse tõus isegi faricimabi ja afliberceptiga üsna tagasihoidlik oli. Maakuli ödeemi (sinna alla käib ka DME) parem ravi ehk nn. anatoomilise leiu ravi annab viiteid sellele, et kui ravi kohe alustada faricimabiga, siis võib prognoos nägemise osas olla parem, sest on teada, et krooniline maakuli ödeem, mida ei suudeta hästi ravida, põhjustab pikemas perspektiivis pöördumatut nägemiskahju (11) Seda võimalikku faricimabi eelist nn. ravimniiivisete DME patsientide ravis peab näitama aja jooksul tekkiv kliiniline kogemus ja tulevikus tehtavad uuringud.

Uuringu miinuseks on asjaolu, et ei sisalda faricimabi süste iga 16 nädala tagant, mis võiks anda ehk isegi paremaid tulemusi süsteintervalli osas faricimabi kasuks. Veider on ka see, et süstimise intervalli tabelist on taaskord välja jäetud DEX ehk kortikosteroidpreparaadid, mis samuti võiksid demonstreerida pikemat ehk head süsteintervalli.

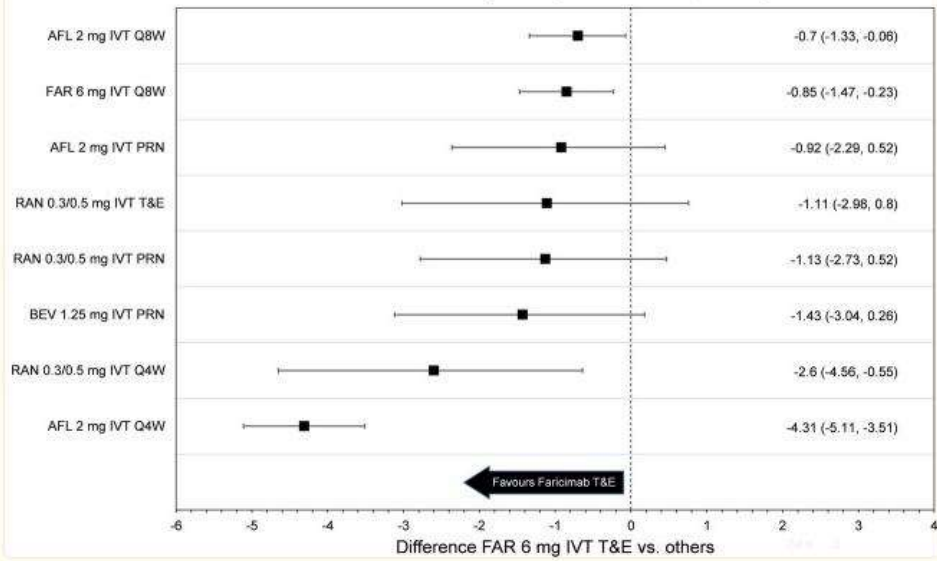
A: Mean difference in change from baseline of BCVA score (random effects, 95% CrI)



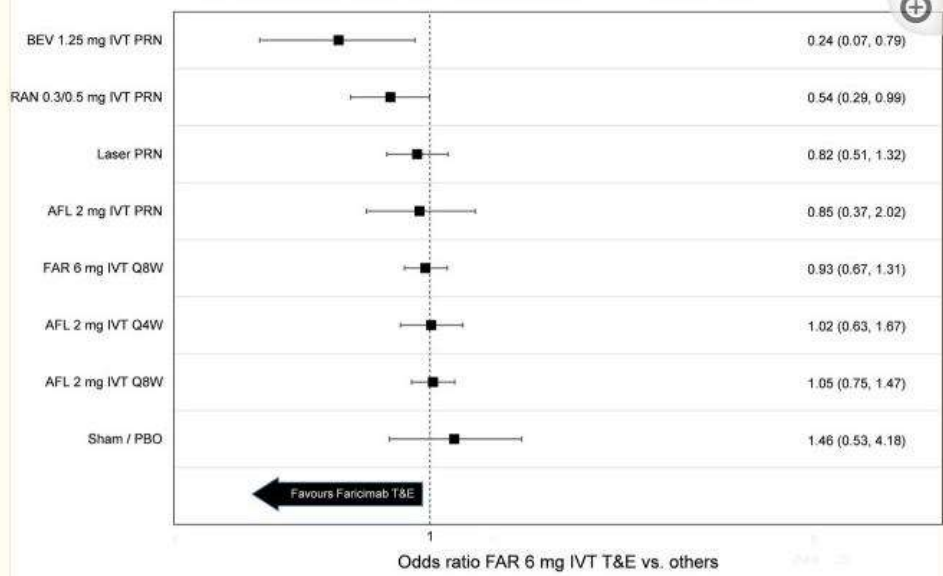
B: Mean difference in change from baseline of CST (random effects, 95% CrI)

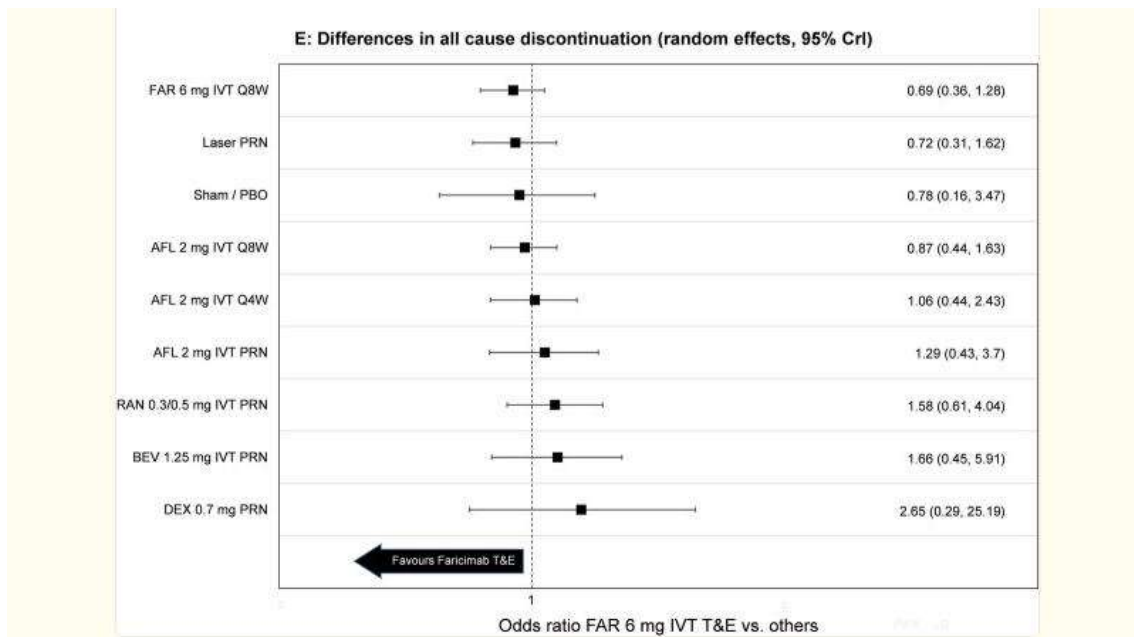


C: Differences in mean number of injections (random effects, 95% CrI)



D: Differences in ocular adverse events (random effects, 95% CrI)





4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotleja poolt esitatud andmed on adekvaatsed ja ajakohased, pean vajalikuks välja tuua, et katarakti tekke kõrvaltoime, mida justkui oleks koguni 13%, on tõenäoliselt sageduse poolest liialdatud, kuna ravimi sihtgrupp on inimesed, kellel kae teke on tulenevalt vanusest tõenäoline sõltumata ravimi manustamisest.

Lisaks ei tohiks anda ravimit rasedatele naistele, kuna selles osas puuduvad ohutuse kohta head uuringud (7)

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kliinilised uuringud on olemas ja siin töös väljatoodud

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotleja on ära põhjendanud miks ta ei võrdle bevatsizumabi (Avastini) faricimabiga, kuna tegemist on off-label kasutamisega. Siiski on Avastin laialdaselt Eestis kasutusel ning on kahetsusväärne, et seda võrdlust välja ei ole toodud. Õnneks on võrdlus tegelikult antud töös olemas kliiniliste uuringute näol, kus on näha, et bevatsizumab (Avastin), mis on ülalpool tabelites väljatoodud kui BEV, on võrreldes faricimabiga kehvem nii nägemisteravuse parandamise, maakuli ödeemi lahendamise kui ka süsteintervalli osas. Ohutuse osas suuresti erinevused puuduvad ehk mõlemad süsteravimid on võrdväärselt piisavalt ohutud DME raviks.

Taotleja poolt väljatoodud tõenduspõhisuse võrdlusest alternatiividega on mõned vajakajäämised. Nägemisteravuse muutuse ehk BCVA osas on väljatoodud bevatsizumab ja ranibizumab aga välja jäetud aflibercept. Taotleja poolt väljatoodud uuringutes on näha, et nägemisteravuse paranemise osas on erinevused aflibercepti ja faricimabi vahel DME ravi puhul marginaalsed.

Silmapõhja turse osas on tõepoolest uuringutes näha, et DME puhul on faricimabi toime parem kui teistel anti-vegf preparaatel. Siinkohal ei ole aga mainitud kortikosteroidpreparaate.

Võrdlus maakuli ödeemi osas aflibertseptiga on faricimabi puhul õige: intraretinaalse vedeliku hulka on vähem ja see väheb kiiremini faricimabiga. Tegemist on anotoomilise muutusega, mis kahjuks uuringute alusel ei korreleeru oluliselt parema nägemisteravusega.

Kokkuvõtte raviinteravallide pikenemisest vastab tõele, väga paljud patsiendid DME-ga võivad saavutada süsteinteravalli 16 nädalat faricimabi kasutades.

Väide selle kohta, et faricimab võib olla hea alternatiiv aflibertsepti osas ravimrefraktaarsete DME patsientide ravis vastab tõele ent siinkohal on taaskord välditud juttu võimalikust siirdumisest kortikosteroidravile nagu Vitreal-S.

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

Taotleja on viidanud asjakohastele ravijuhistele ja hea on näha, et neis on väljatoodud ka kortikosteroididele siirdumine DME ravis juhul kui anti-vegf ravi ei tööta. Asjaolu, mida taotleja poolt väljatoodud faricimabi uuringutes välja ei toodud.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotleja poolt esitatud tegevuste kirjeldus ja esitatud teenuste koodid on adekvaatsed ja asjakohased.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluse esitaja poolt väljatoodud andmed on adekvaatsed ja asjakohased.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotluse esitaja poolt väljatoodud andmed on adekvaatsed ja asjakohased.

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

Taotleja on kasutanud õiget statistikat hindamaks kui palju DME patsiente võiks ravi anti-vegf või hormoonpreparaatidega saada. Ideaalis võiks DME ravi vastavalt uuringutega alustada Avastini asemel faricimabiga ent senikaua kuniks puudub Tervisekassa rahaline tugi patsientidele suudavad vähesed patsiendid DME ravi faricimabiga endale lubada. Hea uudis on see, et ravitulemused Avastiniga, laserravi ja kortikosteroidraviga on üsna head, seega jääks patsientide hulk, kes vajaksid ilmtingimata faricimabiga ravi, üsna tagasihoidlikuks. (12)

Oleks mõistlik piirduda faricimabi kasutamisega DME patsientide puhul, kes on noored ja kes muu anti-vegf ravile ei reageeri ja kellele kortikosteroidide poolt tekitatud katarakt jätaks nad ilma akommodatsioonist ehk lugemisvõimest juhul kui varakult tekkiv katarakt lõikust ja läätsevahetust vajab. Teisisõnu DME-ga diabeediga elavad inimesed, kes on nooremad kui 45.

Faricimab sobiks ka DME raviks juhul kui esineb oluline silmarõhu tõus kortikosteroidide süsti tõttu, mis ei allu hästi silmarõhku alandavatele tilkadele.

Lisaks sooviks faricimab hästi patsientidele, kelle DME raviks on kasutatud nii teise anti-vegf ravimeid, kortikosteroide, silmapõhja laserravi ja kelle DME endiselt püsib.

Nendele kolmele grupile lisanduksid haiged, kellele anti-vegf ravi DME raviks töötab, kortikosteroidravi ei tööta või on oluliste kõrvaltoimetega ja kes sooviksid

käia ravil pikema intervalliga, näiteks vanemad inimesed maapiirkondadest, kes peavad maksma kallit raha transpordi eest haiglasse.

Sellega kõigega seoses ei saa nõustuda taotleja hinnanguga, et kõik DME-ga patsiendid oleksid sobivad kandidaadid raviks faricimabiga arvestades selle rahalist kulu Tervisekassale olukorras, kus DME ravi olemasolevate vahenditega üsna hästi toimib (13). Pigem sobiks faricimab nn. aktivegf ravi monoterapiale resistentsetele DME haigetele, keda ühe suure metanalüüsi järgi on 40% (14).

Hiljuti võeti Hispaanias vastu otsus, mis tugines pikale kliinilisele kogemusele ja uuringutele, et DME ravis võiks eelistada efektiivsemaid süsteravimeid nagu aflibercept juhul kui DME tekitab patsiendile olulist nägemislangust alla 0.5 (15). Kuna uuringud on näidanud, et faricimab omab nägemisteravuse osas afliberceptiga üsna sarnaseid tulemusi kui rääkida DME ravist, siis võiksid ka Eestis sellised DME haiget saada esmaseks anti-VEGF raviks faricimabi.

Selle kõigega seoses võiks taotleja väljatoodud Eesti ~115 ravinaiivset patsienti ja ~86 jätkuravil DME patsientide hulka vähendada vähemalt kahekordselt, et teada saada tegelik DME patsientide arv, kes vajaksid DME ravi faricimabiga.

Siiski oleks faricimabi vajadus Tervisekassa poolt hüvitatud ravimite nimekirjas suur, kuna noored haiged diabeedi ja DME-ga on hetkel maakuli ödeemi ravis silmitsi Avastiniga, mis tihtipeale ei toimi või kortikosteroidraviga, mis tihtipeale tekitab katarakti. Vaja oleks alternatiivi.

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

Taotleja sissekanne on adekvaatne ja asjakohane

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

Varasemates punktides on kirjeldatud koos allikatega, kuidas DME on üsna hästi ravitav olemasolevate vahenditega nagu soodsam anti-vegf süst vajadusel koos kortikosteroidraviga või silmapõhja laserraviga. Need kõik on hetkel soodsamad ravimeetodid kui faricimabi silmasisene süst. Siiski on mitu DME patsientide gruppi, kes väga vajaksid ravi faricimabiga. Nendeks on:

- Nooremad kui 45 aastased DME-ga patsiendid, kellel anti-vegf monoterapia ei ole efektiivne
- DME patsiendid, kellel anti-vegf monoterapia ei tööta ja kellel tekivad kortikosteroidraviga seoses olulised kõrvaltoimed.
- DME patsiendid, kes kulutavad suuri summasid, et väga tihti haiglas anti-vegf süste DME raviks saada ja kes võidaksid palju DME süsteravist, mida oleks võimalik teha 3-4 korda aastas
- DME patsiendid, kelle maakuli turse on sedavõrd suur, et nägemisteravus on alla 0.5

Ravi oleks suunatud elukvaliteedi parandamisele ning ka haiguse ehk diabeetilise retinopaatia ravimisele, kuna uuringud näitavad, et ravita jäänud silmapõhja diabeetilise turse ehk DME tekitab püsivat nägemiskahjustust.

Kindlustatud isikud ei ole TÜK silmakliiniku kogemusel nõus ise teenuse eest tasuma kui leidub Tervisekassa poolt finantseeritud alternatiive. Siiski sõltub see palju patsiendi sotsioökonomisest staatusest. Arvestades seda, et hetkel (25.05.24) maksab faricimabi silmasisene paljudes silmakliinikutes Eestis 630 eurot ja keskmine brutopalk on Eestis 1979

eurot kuus ning keskmine pension Eestis 774 eurot, siis ei ole alust arvata, et paljud DME-ga haiged oleksid võimelised faricimabi süsti eest ise maksma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Siinkohal on taotleja eeldanud, et näidustuseks on DME ravi ilma kitsendusteta. Oftalmoloogias on näiteid ravimitest nagu Taflotan ja Taptiqom, kus on selged kitsendused paigas sellele, millal ravimit võib ja ei või Tervisekassa soodustusega välja kirjutada.

Tervishoiuteenuse liigkasutamise risk on olemas kui ei rakendata DME ravi kitsendusi, kuna olemasolevad ravivõimalused on paljude DME haigete jaoks piisavad.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ja eluviis kindlasti mõjutavad ravi tulemusi, kuna on teada, et veresuhkru suur kõikumine või kõrge tase või teised kaasuvad haigused nagu hüpertensioon võivad mõjutada DME-d (16).

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Faricimab Tervisekassa teenusena võiks olla kohaldatud järgnevalt:

- Nooremad kui 45 aastased DME-ga patsiendid, kellel anti-vegf monoteeraapia ei ole efektiivne
- DME patsiendid, kellel anti-vegf monoteeraapia ei tööta ja kellel tekivad kortikosteroidraviga seoses olulised kõrvaltoimed.
- DME patsiendid, kes kulutavad suuri summasid, et väga tihti haiglas anti-vegf süste DME raviks saada ja kes võidaksid palju DME süsteravist, mida oleks võimalik teha 3-4 korda aastas
- DME patsiendid, kelle maakuli turse on sedavõrd suur, et nägemisteravus on alla 0.5

17. Kokkuvõte

Taotleja tahab Faricimabi silmasisele süstile saada Tervisekassa hüvitust DME ehk diabeetilise maakuli ödeemi raviks. Taotleja on esitanud tõesed andmed selle kohta, et faricimab on turvaline ja efektiivne DME ravim, mis on nägemisteravuse, maakuli turse alandamise ning süsteintervalli poolest oluliselt paremate tulemustega kui Eestis laialt kasutusel olev bevatsizumab (Avastin). Siiski ei ole mitmes uuringus süsteintervalli juures väljatoodud Vitreal-S sarnaseid kortikosteroidravimeid, mille puhul on samuti teada pikem süsteintervall, mis annab ka head ravitulemust aga on siiski kõrvalmõjudega. Faricimab on kõrvaltoimete osas ohutum kui Vitreal-S ja teised kortikosteroidpreparaadid, mida kasutatakse DME raviks. Lisaks, kuigi Faricimabi nägemist parandav või säilitav toime oli üsna võrdne aflibertseptiga (Eylea), siis mõju kestab selgelt kauem.

Ravijuhendites Faricimabi veel sees ei ole. Patsiente, kes DME raviks vajaksid ilmtingimata Tervisekassa poolt hüvitatud faricimabi, ei oleks tõenäoliselt palju, kui hüvitatud ravimi näidustust kohaldada järgnevalt:

- Nooremad kui 45 aastased DME-ga patsiendid, kellel anti-vegf monoteeraapia ei ole efektiivne
- DME patsiendid, kellel anti-vegf monoteeraapia ei tööta ja kellel tekivad kortikosteroidraviga seoses olulised kõrvaltoimed.
- DME patsiendid, kes kulutavad suuri summasid, et väga tihti haiglas anti-vegf süste DME raviks saada ja kes võidaksid palju DME süsteravist, mida oleks võimalik teha 3-4 korda aastas
- DME patsiendid, kelle maakuli turse on sedavõrd suur, et nägemisteravus on alla 0.5

18. Kasutatud kirjandus

- 1: Maailma diabeedipäev 2016 Diabeet silma all – Eesti Diabeediliidu ajakiri 2017, Ann-Marii Lõhmus
Residentarst silmahaiguste erialal Ida-Tallinna Keskhaiglas
<https://dea.digar.ee/?a=d&d=AKdiabetes201709.2.8&e=-----et-25--1--txt-txIN%7ctxTI%7ctxAU%7ctxTA----->
2. Hariprasad et al. 2008; Mazhar et al. 2011; - Hariprasad SM, Mieler WF, Grassi M, Green JL, Jager RD, Miller L. Vision-related quality of life in patients with diabetic macular oedema. Br J Ophthalmol. 2008 Jan;92(1):89-92 -
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17584999/>
Mazhar K, Varma R, Choudhury F, McKean-Cowdin R, Shtir CJ, Azen SP; Los Angeles Latino Eye Study Group. Severity of diabetic retinopathy and health-related quality of life: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2011 Apr;118(4):649-55
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21035872/>
3. Ciulla TA, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in diabetic macular oedema: a real-world analysis of 28 658 patient eyes. Br J Ophthalmol. 2021 Feb;105(2):216-221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32265201/>
4. Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. Ther Adv Endocrinol Metab. 2013 Dec;4(6):151-69.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24324855/>
Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. J Diabetes Res. 2016;2016:2156273 –
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27761468/>
5. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results - Clinical Study
Published: 13 December 2013
K Kriechbaum, S Prager, G Mylonas, C Scholda, G Rainer, M Funk, M Kundi & U Schmidt-Erfurth for DRRG (the Diabetic Retinopathy Research Group)
<https://www.nature.com/articles/eye2013242>
6. Comparative efficacy and safety of Faricimab and other anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials - RESEARCH ARTICLE: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS
Li, Guoxian MMA; Zhu, Ning MMA; Ji, Aimin PhDa,*

Author Information

Medicine 102(50):p e36370, December 15, 2023. | DOI: 10.1097/MD.00000000000036370

<https://journals.lww.com/md->

[journal/fulltext/2023/12150/comparative_efficacy_and_safety_of_faricimab_and.119.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/12150/comparative_efficacy_and_safety_of_faricimab_and.119.aspx)

7. Faricimab - Azeem Khan, MD, Eric Jiaming Zhang, Timothy.Ritchie, Andrew.Zhang, Leo A. Kim, MD, PhD, Koushik Tripathy, MD (AIIMS), Eric Jiaming Zhang, Azeem Khan, MD March 19, 2024. - <https://eyewiki.aao.org/Faricimab>

8. Organiseeritud sõeluuring diabeetilise silmakahjustuse varaseks diagnoosimiseks Eestis Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH35 - Tartu Ülikool 2019 - Triin Võrno, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik, Lona-Liisa Pruks, Tartu Ülikooli arstiteaduse üliõpilane, Janika Jürgens, Ida-Tallinna Keskhaigla silmakliiniku silmaarst Raul-Allan Kiiwet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-04/TTH35_Retinopaatia_s%C3%B5eluuring.pdf

9. Experience of intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of diabetic macular edema among Omani population - Oman J Ophthalmol. 2017 Sep-Dec; 10(3): 177–183.

doi: 10.4103/ojo.OJO_173_2016

Ahmed Al Hinai, Upender Krishen Wali, Tayseer Abdul Rasool, and Syed G Rizvi

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5657160/#:~:text=IVT%20triamcinolone%20has%20been%20tested,cataract%20progression%20and%20secondary%20glaucoma>

10. Update on corticosteroids for diabetic macular edema - Clin Ophthalmol. 2016; 10: 1723–1730.

Stephen G Schwartz,¹ Ingrid U Scott,^{2,3} Michael W Stewart,⁴ and Harry W Flynn, Jr¹

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019446/>

11. Cystoid macular edema - Clin Ophthalmol. 2008 Dec; 2(4): 919–930.

Tryfon G Rotsos ja Marilita M Moschos

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699812/>

12. Outcomes of Over 40,000 Eyes Treated for Diabetic Macula Edema in Routine Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-analysis - Adv Ther. 2022; 39(12): 5376–5390. Published online 2022 Oct 15.

Hemal Mehta,corresponding author^{1,2} Vuong Nguyen,¹ Daniel Barthelmes,^{1,3} Suzann Pershing,^{4,5} Gloria C. Chi,⁷ Pamela Dopart,⁸ and Mark C. Gillies^{1,6}

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9618488/>

13. Anti-VEGF and steroid combination therapy relative to anti-VEGF mono therapy for the treatment of refractory DME: A systematic review of efficacy and meta-analysis of safety Amin Hatamnejad, Samantha Orr, Rohan Dadak, Arshad Khanani, Rishi Singh, Netan Choudhry: 26 June 2023

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aos.15724>

14. Switching between anti-VEGF agents in the management of refractory diabetic macular edema: A systematic review

Kian Madjedi, MD MPhil †Austin Pereira, MD MEng †Brian G. Ballios, MD PhD FRCSC Parnian Arjmand, MD MSc FRCSPeter J. Kertes, MD FRCSCMichael Brent, MD FRCSC Peng Yan, MD FRCSC - April 19, 2022

[https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257\(22\)00046-7/abstract](https://www.surveyophthalmol.com/article/S0039-6257(22)00046-7/abstract)

15. Expert Panel Consensus for Addressing Anti-VEGF Treatment Challenges of Diabetic Macular Edema in Spain

Fernández-Vigo JI, Contreras I, Crespo MJ, Beckford C, Flores-Moreno I, Cobo-Soriano R, Pareja J, Martín MD, Moreno L, Arrevola-Velasco L - 19 September 2022

<https://www.dovepress.com/expert-panel-consensus-for-addressing-anti-vegf-treatment-challenges-o-peer-reviewed-fulltext-article-OPHTH>

16. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications - 2022 Oct 25.

Jingfa Zhang,1,2,3,4,5,*† Jingxiang Zhang,6,† Chaoyang Zhang,1,2,3,4,5 Jingting Zhang,1,2,3,4,5 Limin Gu,7 Dawei Luo,1,2,3,4,5 and Qinghua Qiu1,2,3,4,5,*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9655436/>