

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märgena „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Roche Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Lõõtsa 2A, 11415 Tallinn, Estonia
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 617 7380
1.4 Taotleja e-posti aadress	tallinn.estonia@roche.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Bispetsiifiline (Anti-VEGF ja Anti-Ang-2) antikeha faritsimab: silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu X Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁷	

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Käesoleva taotluse eesmärk on **uue bispetsiifilise antikeha**, faritsimabi, kättesaadavuse tagamine tervishoiuteenusena (THT) diabeetilisest maakula turses (*diabetic macular edema, DME*) tingitud nägemiskahjustuse raviks.

Tervishoiuteenus bispetsiifilise antikeha faritsimabiga võimaldab DME patsientidel:

- statistiliselt oluliselt parandada keskmist korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity, BCVA*) 4,4-4,8 tähte ravi-ja-pikenda (*treat and extend, T&E*) raviskeemi puhul võrreldes ranibizumabi ja bevatsizumabi paindlike raviskeemidega (Watkins C et al. 2023);
- vähendada kiiresti silmapõhja turset: anotoomiline näitaja CST (*central subfield thickness, CST*) vähenes 55-125 mikroni võrra võrreldes vaskulaarse endoteeli kasvufaktori vastaste (anti-VEGF) ravimite paindlike raviskeemidega (Watkins C et al. 2023);
 - o võrdluses kasutati anti-VEGF ravimeid paindliku raviskeemi alusel, nagu *pro re nata* (PRN), kus patsiendi ravivajadus otsustatakse igal visiidil ja T&E, kus patsiendi raviintervall määratakse eelneval visiidil anotoomiliste tulemuste ja BCVA põhjal (Watkins C et al. 2023);
- kumulatiivselt 75%-l saavutada DME (CST alla 325 µm) ja intraretinaalse vedeliku (*intra retinal fluid, IRF*) puudumine keskmiselt 8 kuud varem ja vähemate süstidega võrreldes 8 nädala tagant (Q8W) manustatava aflibertseptiga (YOSEMITE ja RHINE, data on file 2023);
 - o anotoomilised tulemused nagu CST ja IRF määravad ravi efektiivsuse ja patsientide raviintervallide vajaduse.
- pikendada raviintervalle kuni 16 nädalani (Q16W; 3 süsti aastas), säilitades nägemise samaväärse paranemise võrreldes iga 8 nädala tagant (Q8W; 6 süsti aastas) manustatava aflibertseptiga ;
 - o faritsimabi YOSEMITE ja RHINE uringutes oli 96. nädalal 78% patsientidest üle Q12W raviintervallil, millest omakorda 62% oli Q16W raviintervallil. See kinnitab faritsimabi efektiivsust ja toime kestvust pikemate raviinetrvallidega (*Annex Lisa 1, ravimi omaduste kokkuvõte, faritsimab*);
- parandada lühiajalisi visuaalseid ja anotoomilisi tulemusi eelneva anti-VEGF ravi (aflibertsept) suhtes resistentsete DME patsientide puhul. (Rush B R et al. 2022)

Faritsimabi ohutusprofiil oli võrreldav ranibizumabi ja aflibertsepti ohutusprofiiliga ning tulemused kõikide ravi katkestamiste arvu osas olid sarnased.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.	Diabeetilisest maakula tursest (<i>diabetic macular edema</i> , DME) tingitud nägemiskahjustus
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	H36, E10.3, E11.3
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Diabeetiline maakula turse (DME) on diabeedist tingitud võrkkesta tüsistus. See on diabeetilise retinopaatia (DR) raske vorm, mille puhul mitmed biokeemilised muutused põhjustavad mikrovaskulaarse reetina ja võrkkesta düsfunktsiooni, suurenenud veresoonte läbilaskvust ja patoloogilist neovaskularisatsiooni. Haigust iseloomustab vedeliku kogunemine lekkivatest veresoontest ümbritseva võrkkesta interstitsiaalsetesse ruumidesse, mis põhjustab maakula turset ja keskse nägemise kaotust. Kaks peamist haiguse põhjustajat on angiopoetiin-2 (Ang-2) ja vaskulaarne endoteeli kasvufaktor-A (VEGF-A), mis sünergiliselt põhjustavad veresoonte leket, neovaskulariseerumist ja põletikku (Bolinger et al. 2016; Shin et al. 2014; Hammes 2018).</p> <p>DME on DR-iga patsientide nägemiskaotuse peamine põhjus, võib tekkida DR-i raskusastme igas staadiumis ja mõjutab igas vanuses patsiente (Johnson 2009). DME-ga patsientide keskmine vanus sõltub diabeedi tüübist. 2. tüüpi diabeediga DME patsientide keskmine vanus on 60-70 aastat (Matuszewski et al. 2020; Hietala et al. 2013) ja 1. tüüpi diabeediga DME patsientide keskmine vanus on 37-50 aastat (Matuszewski et al. 2020). Ilma ravita kaotavad ligikaudu pooled patsientidest 2 aasta jooksul nägemisteravuses kaks või enam rida (Ciulla jt 2003; Maisonpierre et al. 1997). 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.</p> <p>DME püsimise korral, kus reetina kihtide vahele kogunenud eksudaat püsib kauem (mitu kuud), võivad reetina rakkudes toimuda pöördumatud muutused, sh rakkude atroofia, mis põhjustab pöördumatu nägemislanguse.</p> <p>DME diagnoosimisel on lisaks oftalmoskoopiale vajalikud täiendavad uuringud: auto-fluorestsentsfotograafia (FAF), optiline koherentne tomograafia (OCT) ja fluorestsiiin-angiograafia (FA). Peamine uuring haiguse dünaamika hindamisel ja raviplaani koostamisel on OCT, mille abil saadakse ristlambilõike kujutis maakuli koest (tsentraalne alavälja paksus, <i>central subfield thickness</i>, CST). Uuringu kordamine võimaldab jälgida</p>	

haiguse dünaamikat, ravi efektiivsust ning korrigeerida vajadusel ravitaktikat. Kõik mainitud uuringud on Eestis kasutusel.

DME-st tingitud nägemiskahjustus on tõsine rahvatervise probleem, mis muutub üha olulisemaks diabeedi kasvava leviku tõttu. DME levimus maailmas 20-79-aastaste diabeedihaigete seas on 7,5% (Yau et al. 2012). Prognooside kohaselt suureneb DME ülemaailmne levimus 2030. aastaks ligikaudu 25%, ulatudes ligikaudu 24 miljoni patsiendini. Sellest tulenevalt kasvavad eeldatavasti ulatuslikult ka DME-ga seotud tervishoiukulud. (Teo ZL et al. 2021).

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 (Hariprasad et al. 2008; Mazhar et al. 2011; Willis et al. 2017). Kuna DME areneb tavaliselt tööeas, võib sellega seotud nägemise vähenemine viia töövõime vähenemiseni või täieliku töövõime kaotamiseni (Deloitte Access Economics 2015). DME mõjutab patsiendi elukvaliteeti (*quality of life*, QoL) negatiivselt haiguse kõikides etappides, alates esialgsetest sümptomitest kuni nägemise kaotuseni (Loftus et al. 2011). DME mõju elukvaliteedile on suurem kui teiste levinud krooniliste haiguste (nt diabeet, astma, hüpertensioon) ja teiste levinud võrkkesta haiguste (nt glaukoom, võrkkestaveeni oklusioon) puhul (Sivaprasad et al. 2016).

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 (Ciulla et al. 2021).

DME on põletikulise komponendiga multifaktoriaalne haigus, mida anti-VEGF ravimite toimetehhanism täielikult ei kata. Seetõttu on oluline kasutusele võtta uuenduslikud ravivõimalused, mis tagavad tõhusa haiguse kontrolli ning püsiva efektiivsuse vähemate süstimis- ja jälgimisvisiitidega (Boyer et al. 2013; Romero-Aroca jt 2016).

Faritsimab, esimene bispetsiifiline antikeha, mis toimib kahe mehhanismi, nii angiopoetiin-2 (Ang-2) kui ka VEGF-A sõltumatu ja samaaegse sidumise ja inhibeerimise kaudu. Ang-2-l on oluline roll põletikus ja veresoonte destabiliseerimises. Seega võib Ang-2 neutraliseerimine taastada veresoonte stabiilsuse ning vähendada lekkeid, põletikku ja neovaskularisatsiooni. See suurendab ka vastust VEGF-i inhibeerimisele - on leitud, et kahe patofüsioloogilise mehhanismi inhibeerimine annab DME patsientidele püsivamaid ravitulemusi. See võimaldab patsientide ravikoormuse vähendamist, ravisoostumuse paranemist ja tervishoiuressurside paremat kasutust.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimise ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Antud taotluse tõendus põhisisuse aluseks on välja toodud alljärgnevad publikatsioonid, sest need on kõige ajakohasemad ning olulisemad faritsimabi efektiivsuse ja ohutuse kirjeldamiseks võrreldes erinevate hetkel kliinilises praktikas DME raviks kasutatavate anti-VEGF ravimitega.

1. 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.**
2. 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.**
 - YOSEMITE ja RHINE täiendavaid (kahe aasta/100 nädalat) tulemusi presenteeriti märtsis 2023 Vilniuses toimunud EURETINA Winter kongressil postrina: **Loewenstein et al, Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: 2-Year Results Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials.**

Loewenstein et al., postril esitletud uuringu kahe aasta andmete põhjal valminud artikli käsikiri on esitatud ülevaatamiseks ning publitseerimiseks ajakirjas *Ophthalmology*. Eelduslik avaldamise aeg on novembris 2023.

Ülalnimetatud YOSEMITE ja RHINE registreerimisuuringu andmeid on käsitletud antud taotluses ning materjalid on lisatud taotlusele. Samad andmed on välja toodud ka Vabysmo (faritsimab) tooteinfo.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta **metaanalüüsi** alusel

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.**

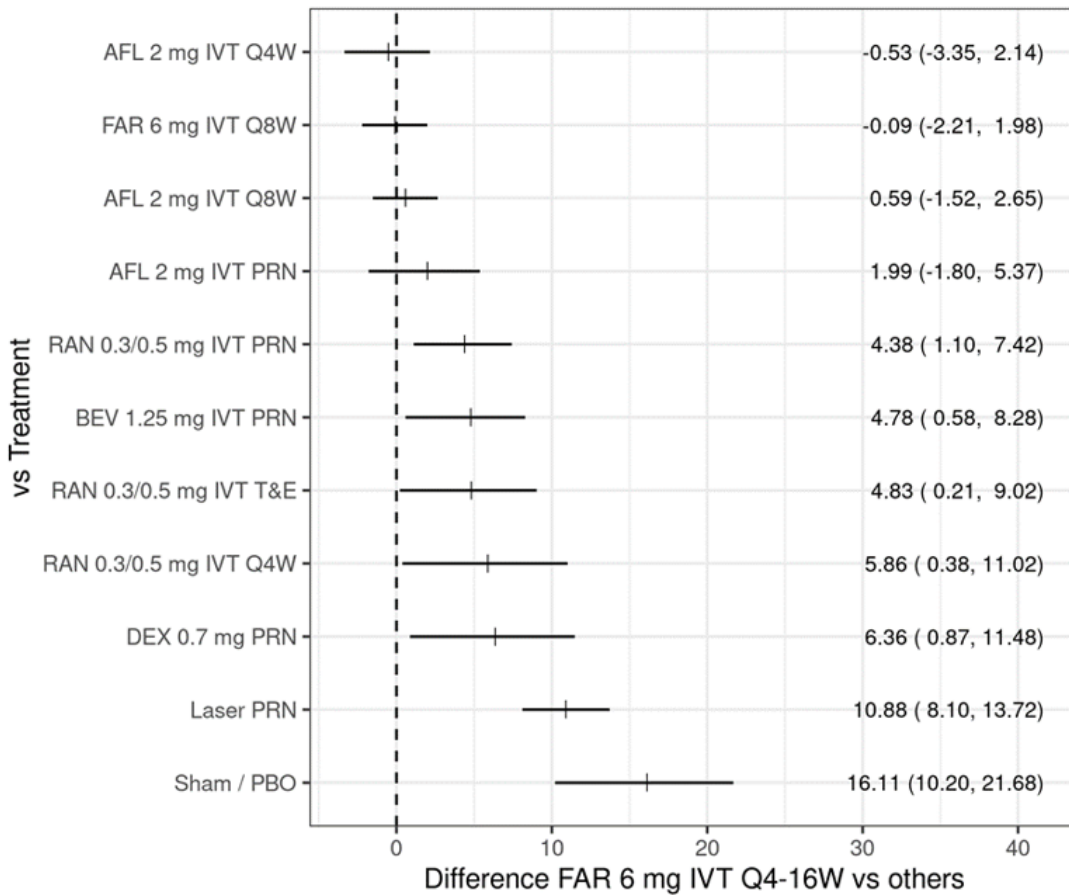
SLR käigus tuvastati enne augustit 2021 avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringud (RCT), mida analüüsiti Bayesiani NMA meetodiga, milles võrreldi faritsimabi T&E-ravi aflightsepti, ranibizumabi, bevatsizumabi, deksametasooni ja laserraviga. Analüüsi kaasati 26 uuringut.

Analüüsis sisalduvad tulemused olid parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) muutus, keskse alamvälja paksuse (CST) muutus, süstimise sagedus, silmade kõrvaltoimed (AE) ja ravi katkestamine, mida kõiki hinnati 12 kuu jooksul.

BCVA keskmine muutus:

NMA näitas, et pärast 12-kuulist ravi on faritsimabil kõigi võrdlusravimitega võrreldav või parem efektiivsus BCVA skoori keskmise muutuse osas võrreldes algväärtusega.

NMA kaudu saadud kaudsed võrdlused on esitatud alloleval joonisel. Faritsimabi 6 mg IVT Q4-16W (faritsimabi kohandatav manustamine T&E raviskeemina) versus nimetatud võrdlusravimid. Joonisel on märgitud BCVA skoori keskmine muutus võrreldes algväärtusega 12 kuu jooksul (*base-case, random-effect model, 95% Credible Intervals*). Positiivsed erinevused viitavad nägemise paranemisele faritsimabi puhul.



Abbreviations: AFL=afibercept; BCVA=best-corrected visual acuity; BEV=bevacizumab; DEX=dexamethasone; FAR=faricimab; IVT=intravitreal; PBO=placebo; PRN=treatment as needed (pro re nata); Q4/8/16W=every 4/8/16 weeks; RAN=ranibizumab; T&E=treat and extend.

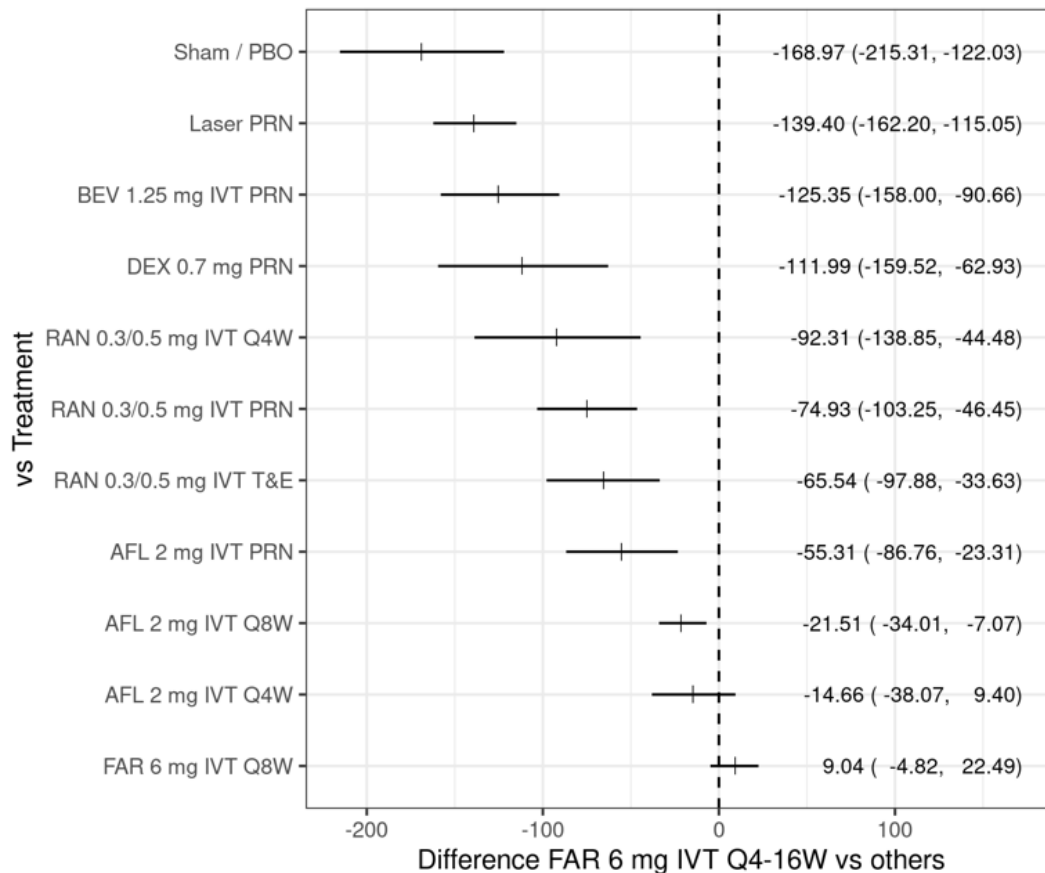
NMA näitas statistiliselt paremat keskmist korrigeeritud nägemisteravuse muutust (BCVA) faritsimabi T&E raviskeemi puhul võrreldes ranibizumabi ja bevatsizumabi kasutamisega DME ravis paindlike raviskeemidega; **BCVA paranemine 4,4-4,8 tähte**; samuti arvulist paranemist võrreldes aflibertsepti PRN-ga.

CST keskmine muutus:

NMA näitas, et peale 12-kuulist ravi faritsimabiga kaasnesid kõikide võrdlusravimitega võrreldavad või soodsad anotoomilised muutused CST keskmise muutuse osas võrreldes algtaasemega.

NMA kaudu saadud kaudsed võrdlused on esitatud alloleval joonisel. Negatiivsed erinevused viitavad faritsimabi paremale silmapõhja “kuivatamisele” ehk turse vähendamisele.

Võrreldes anti-VEGF raviga, mida manustatakse paindliku raviintervalliga vastavalt praegusele kliinilisele praktikale, näitas faritsimab T&E paremaid tulemusi silmapõhja turse kiires vähendamises, mille puhul on CST vähenemine suurem kui 50 mikronit, mida peetakse kliiniliselt oluliseks (Bressler et al. 2012).



Abbreviations: AFL=afibercept; CST=central subfield thickness; BEV=bevacizumab; DEX=dexamethasone; FAR=faricimab; IVT=intravitreal; PBO=placebo; PRN=treatment as needed (pro re nata); Q4/8/16W=every 4/8/16 weeks; RAN=ranibizumab; T&E=treat and extend.

NMA tulemused näitasid, et faritsimab T&E vähendas silmapõhja turset (CST) -150 µm vs bevacizumabi PRN; -75 µm ranibizumabi PRN ja -55 µm võrreldes aflibersepti PRN-ga.

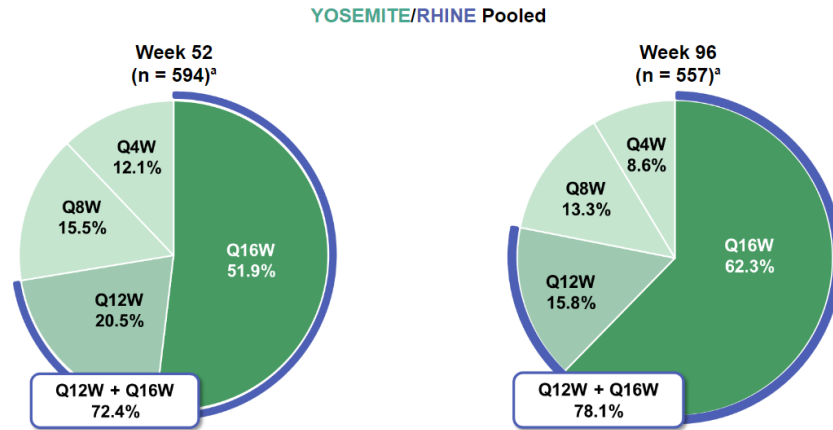
Kokkuvõtlikult selgub NMA-st, et **faricimab T&E on seotud paremate või võrreldavate visuaalsete tulemustega parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) osas** ja paremate anotoomiliste tulemustega võrkkesta paksuse vähenemise osas võrreldes kõigi teiste ravimeetoditega, mis on kliinilises praktikas standardiks olevate paindlike annustamisskeemide puhul, pakkudes samal ajal madalat ravikoormust.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>Faritsimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud 2-aastasest uuringus (YOSEMITE ja RHINE) DME-ga patsientidel.</p> <p>Kahte uuringusse kaasati kokku 1891 patsienti, kellest 1622 (86%) osalesid uuringutes kuni 100. nädalani. Kokku 1887 patsienti said kuni 56. nädalani vähemalt ühe ravimiannuse (1262 patsienti said faritsimabi). Patsientide vanus jäi vahemikku 24...91 aastat, keskmine vanus oli 62,2 [SD 9,9] aastat.</p> <p>Kogu uuringupopulatsioon hõlmas nii anti-VEGF ravi mittesaanud patsiente (78%) kui ka patsiente, kes olid enne uuringus osalemist saanud anti-VEGF ravi (22%).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Mõlemas uuringus randomiseeriti kokku 1891 patsienti vahekorras 1:1:1 ühte kolmest ravirühmast:</p> <ul style="list-style-type: none"> • faritsimab 6 mg Q8W pärast esimest 6 igakuist annust; • faritsimab 6 mg kuni Q16W (kohandatav annustamine) 4-, 8-, 12- või 16-nädalaste intervallide järel pärast esimest 4 igakuist annust; • aflibertsept 2 mg Q8W pärast esimest 5 igakuist annust (vastavalt kehtivalt SPC-le). <p>Q16W kohandatava annustamise rühmas järgiti annustamisel standardiseeritud ravi-ja-pikenda lähenemist. Manustamisintervalli võis pikendada 4 nädala kaupa või lühendada 4 või 8 nädala kaupa anotoomiliste st maakula tursega seotud (<i>central subfield thickness, CST</i>) ja/või nägemistulemuste põhjal, kasutades ainult uuringuravimi manustamise visiitidel saadud andmeid.</p> <p>Mõlemad uuringud koosnesid skriiningu perioodist (kuni 28 päeva), 96-nädalasest raviperioodist ning viimane visiit toimus 100. nädalal.</p>
4.2.3 Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Aflibertsept 2 mg Q8W pärast esimest 5 igakuist annust (vastavalt kehtivalt SPC-le)
4.2.4 Uuringu pikkus	YOSEMITE - 3 aastat (2018-2021) RHINE - 3 aastat (2018-2021)
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli BCVA (<i>best corrected visual acuity</i>/parim korrigeeritud nägemisteravus), mida määratleti kui 48., 52. ja 56. nädala visiitide keskmise BCVA keskmist muutust algväärtusest standardse mõõtmismeetodi: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study/Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) täheskoori alusel (<i>intention-to-treat, ITT and Treatment-Naive Populations</i>).</p> <p>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja keskmistati kolme ajapunkti kohta (48., 52., 56. nädal), et vähendada mõõtmise varieeruvust ja võtta arvesse erinevatesse ravigruppidesse ja erinevat raviintervalli järgivate patsiendigruppide möödunud aega viimasest annusest.</p>

<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Mõlemad uuringud näitasid efektiivsust esmase tulemusnäitaja osas, mida määratleti kui BCVA keskmist muutust algväärtusest 1 aasta täitumisel (48., 52. ja 56. nädala visiitide keskmine), mõõdetuna ETDRS täheskoori põhjal.</p> <p>Mõlemas uuringus täheldati 1 aasta täitumisel võrdväärset nägemisteravuse (BCVA) keskmist paranemist algväärtusega võrreldes nende patsientide seas, kes said ravi faritsimabiga kuni Q16W, võrreldes aflibertseptiga Q8W ravitud patsientidega. Saavutatud nägemisteravuse paranemine püsis kuni 2. aasta täitumiseni</p> <p>Efektiivsuse tulemused esmase tulemusnäitaja visiitidel (48., 52., 56. nädala keskmine) YOSEMITE ja RHINE uuringutes:</p> <table border="1" data-bbox="448 562 1471 1255"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esmane tulemusnäitaja</th> <th colspan="3">YOSEMITE 1. aasta</th> <th colspan="3">RHINE 1. aasta</th> </tr> <tr> <th colspan="3">1. aasta (48., 52., 56. nädala keskmine)</th> <th colspan="3">1. aasta (48., 52., 56. nädala keskmine)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Faritsimab Q8W (N=315)</th> <th>Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 313)</th> <th>Aflibertsept Q8W (N =312)</th> <th>Faritsimab Q8W (N=317)</th> <th>Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 319)</th> <th>Aflibertsept Q8W (N =315)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (97,5% CI)</td> <td>10,7 (9,4; 12,0)</td> <td>11,6 (10,3;12,9)</td> <td>10,9 (9,6;12,2)</td> <td>11,8 (10,6; 13,0)</td> <td>10,8 (9,6; 11,9)</td> <td>10,3 (9,1, 11,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Esmane tulemusnäitaja	YOSEMITE 1. aasta			RHINE 1. aasta			1. aasta (48., 52., 56. nädala keskmine)			1. aasta (48., 52., 56. nädala keskmine)				Faritsimab Q8W (N=315)	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 313)	Aflibertsept Q8W (N =312)	Faritsimab Q8W (N=317)	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 319)	Aflibertsept Q8W (N =315)	ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (97,5% CI)	10,7 (9,4; 12,0)	11,6 (10,3;12,9)	10,9 (9,6;12,2)	11,8 (10,6; 13,0)	10,8 (9,6; 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)
Esmane tulemusnäitaja	YOSEMITE 1. aasta			RHINE 1. aasta																								
	1. aasta (48., 52., 56. nädala keskmine)			1. aasta (48., 52., 56. nädala keskmine)																								
	Faritsimab Q8W (N=315)	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 313)	Aflibertsept Q8W (N =312)	Faritsimab Q8W (N=317)	Faritsimab kuni Q16W kohandatav annustamine (N = 319)	Aflibertsept Q8W (N =315)																						
ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (97,5% CI)	10,7 (9,4; 12,0)	11,6 (10,3;12,9)	10,9 (9,6;12,2)	11,8 (10,6; 13,0)	10,8 (9,6; 11,9)	10,3 (9,1, 11,4)																						
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Teised tulemusnäitajad hõlmasid faritsimabi kuni Q16W kohandatava annustamise rühma kuuluvate patsientide osakaalu 16-nädalases, 12-nädalases, 8-nädalases ja 4-nädalases raviskeemis 52. nädalal ja 96. nädalal. • BCVA muutus uuringusilmas võrreldes algtasemega aja jooksul (kuni 100 nädalat). • Keskmise tsentraalse alamvälja (CST) paksuse muutus võrreldes algtasemega uuringusilmas aja jooksul (kuni 100 nädalat) • Patsientide osakaal, kellel puudus intraretinaalne vedelik (<i>intraretinal fluid, IRF</i>) uuringusilmas aja jooksul (kuni 100 nädalat; ITT-populatsioon) <p>Teiste tulemusnäitajate kogu loetelu on välja toodud clinicaltrials.gov lehel (Wykoff et al 2022). Secondary Outcomes</p>																											
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>1. Patsientide osakaal erinevates annustamisintervallides</p>																											

Pärast 4 esimest igakuist annust võisid faritsimabi kuni Q16W kohandatava annustamise rühma kuuluvad patsiendid saada kokku minimaalselt 6 ja maksimaalselt 21 süstet kuni 96. nädalani.

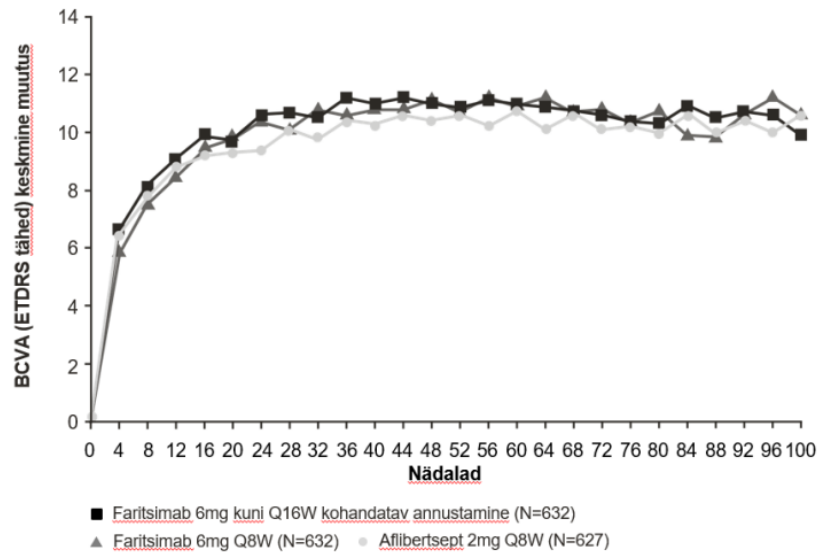
YOSEMITE ja RHINE 100 nädala koondatud andmed näitavad, et üle 78% faritsimabi ravi saanud patsientidest saavutas 2. aasta lõpuks raviintervalli üle Q12W, mis tähendab teisel raviaastal 3 süstet.



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)

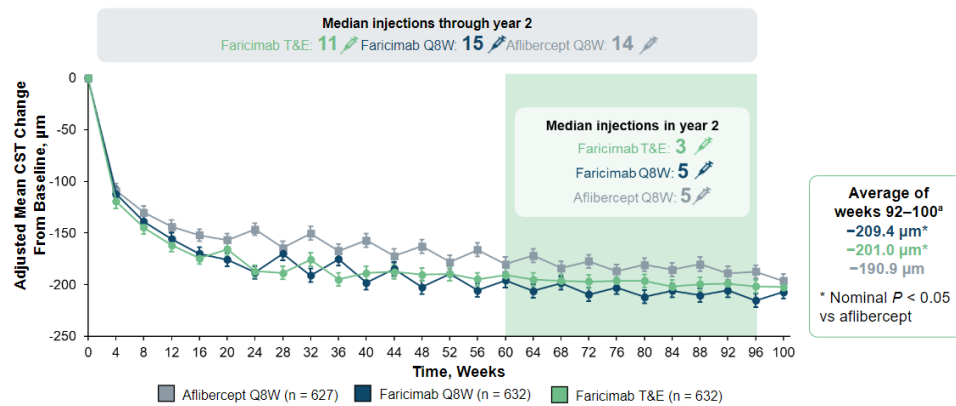
Nägemisteravuse keskmine muutus ravi algusest kuni 2. aasta lõpuni; uuringute YOSEMITE & RHINE kombineeritud andmed:



3. Keskmine CST vähenemine võrreldes algväärtusega

Uuringute YOSEMITE & RHINE koondatud andmed. Faritsimabiga ravitud patsientidel täheldati CST püsivat vähenemist kuni 2 aasta täitumiseni ja seda vähemate süstete arvuga teisel raviaastal, mis viitab haiguse paremale kontrollile.

YOSEMITE/RHINE Pooled



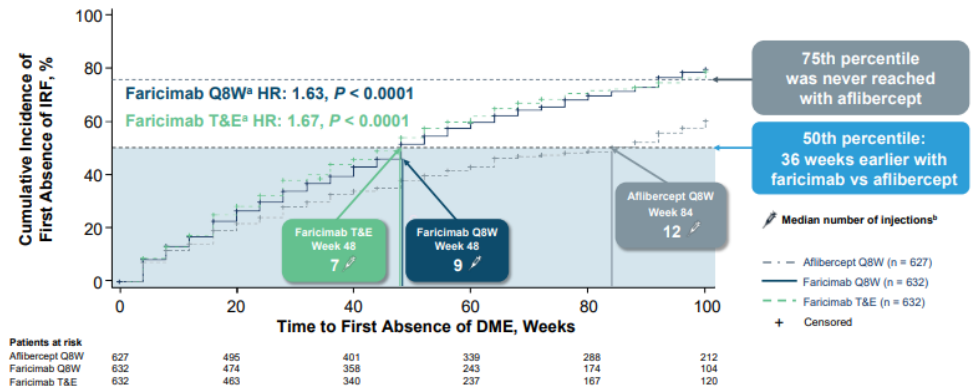
4. Mõlemas faritsimabi rühmas (Q8W ja T&E) saavutas suurem osakaal patsiente IRF-i ja DME puudumise (määratleti kui CST alla 325 µm) aja jooksul kuni 2 aasta täitumiseni võrreldes aflibertseptiga (Q8W) mõlemas uuringus.

Faritsimabi patsientidel saavutati esmane IRF-i puudumine keskmiselt 8 kuud varem võrreldes aflibertseptiga ja vähemate süstetega.

Esmase IRF puudumine:

ITT population

YOSEMITE/RHINE Pooled: Post Hoc Analysis



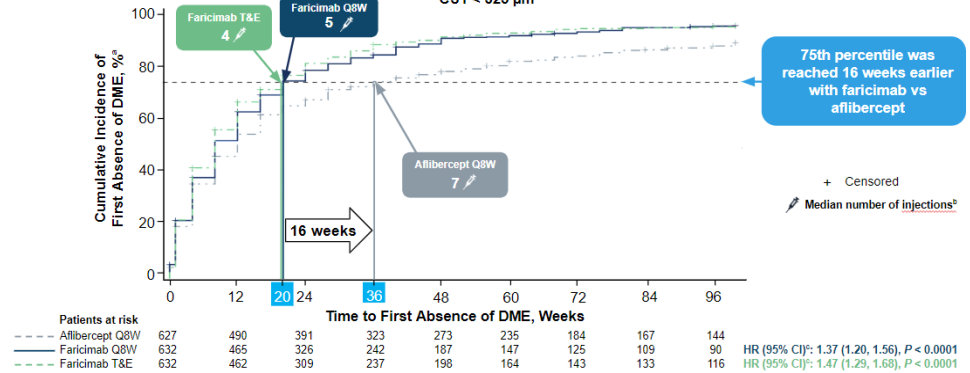
DME puudumine (CST <325 μm):

Faritsimabi saanud patsiendid saavutasid esmase DME puudumise kiiremini ja vähemate süstidega võrreldes aflibetseptiga.

ITT population

YOSEMITE/RHINE Pooled: Post Hoc Analysis

CST < 325 μm



4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Katarakt (13%)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Konjunktivi hemorraagia (8%), klaaskeha irdumine (5%), klaaskeha hõljumid (4%), võrkkesta pigmentepiteeli rebend (3%), silmavalu (3%), IOP suurenemine (4%), sarvkesta abrasioon, suurenenud pisaravool, silmäärritus.
Rasked kõrvaltoimed	Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid uveit (0,6%), endoftalmiit (0,5%), vitriit (0,3%), võrkkesta rebend (0,2%), regmatogeenne võrkkesta irdumine (0,1%) ja traumaatiline katarakt ($< 0,1\%$)
Võimalikud tüsistused	Sagedamini süsteid saavatel patsientidel võib olla suurem risk protseduuritüsistuste tekkeks. Pärast VEGF-inhibiitorite intravitreaalset kasutamist esineb teoreetiline risk arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkeks. Faritsimabi kliinilistes uuringutes nAMD ja DME-ga patsientidel oli arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste esinemissagedus väike. Ühegi näidustuste puhul ei esinenud märkimisväärsed erinevusi faritsimabi ja võrdlusravimiga ravitud rühmade vahel.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi faritsimabi puhul ei erine praegu kasutusel oleva THT kõrvaltoimete ja tüsistuste ravist. Tulenevalt väiksemast süstete arvust võib eeldada ka vähem otseselt süstetega seotud tüsistusi.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas
<i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse <u>andmed</u> ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel</u>.</i>
Pole kohaldatav

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
---	--	--

Alternatiivne THT 365R: anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord on DME patsientidele kättesaadav ravimiametite poolse ametliku heakskiiduta (*off-label*) ravimiga (bevatsizumab). Seoses näidustusevälise kasutamisega puudub THT-na kasutataval ravimil SPC– põhine annustamise ja kõrvaltoimete järgimise profiil, ravimi kasutamisega seotud riskid ei pruugi olla adekvaatselt hallatud - puuduvad olulised täiendavad riskivähendamise materjalid patsientidele. Tõendus põhised anti-VEGF ravimid, millel on EL-s DME näidustus (aflibertsept, ranibizumab ja brolutsilizumab), ei ole patsientidele THT kaudu kättesaadavad.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by EURETINA https://euretin.org/resource/guidelines-for-the-management-of-diabetic-macular-edema-by-the-european-society-of-retina-specialists-euretin/ (viimati külastatud 23.11.23)	01 / 2017	Anti-VEGF ravimid: <ul style="list-style-type: none"> ● aflibertsept ● ranibizumab ● bevatsizumab Võrdlevate uuringute tulemuste kohaselt sõltub DME ravivaliku tulemuslikkus BCVA täheskoori algtasemest - kui täheskoor on alla 69, on valikravimiteks aflibertsept ja ranibizumab, bevatsizumab ei ole soovitatud. Kui BCVA täheskoor on 69 või rohkem, on kõik kolm ravimit samaväärsed. Samas kinnitab ravijuhend, et kõik kolm ravimit peaksid olema DME ravis kättesaadavad.	
		Üheks ravivalikuks on DME ravis laserravi, mis on näidanud efektiivsust platseebokontrollitud uuringutes.	

		<p>Kortikosteroidid on DME patsientide ravivalikuna olulised, kuid peamiselt teise rea ravivalikuna. Kortikosteroide kasutatakse anti-VEGF ravile mittevastavate patsientide puhul pärast 3-6 anti-VEGF süstet.</p>	
<p>Medicinerådets Lægemiddelrekommendation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til diabetisk makulaødem.</p> <p>Raviminõukogu ravimisoovitus ja ravijuhised diabeetilise maakula ödeemi korral. /Taani/</p> <p>https://medicinraadet.dk/media/sdzdjesk/medicin%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrek-og-beh-vej-vedr-l%C3%A6gemidler-til-diabetisk-makula%C3%B8dem-vers-2-0.pdf (viimati külastatud 23.11.23)</p>	03/ 2023	<p>Anti-VEGF ravimid:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● aflibertsept ● faritsimab ● ranibizumab <p>Ravimiamet peab nimetatud ravimeid kliiniliselt samaväärseks - seega on need DME esmavaliku ravimid, kui tsentraalne nägemine on häiritud ja patsiendid ei ole varem saanud ravi anti-VEGF inhibiitoritega (ravinaivsed patsiendid).</p> <p>Erialakomisjoni hinnangul saab ravimeid samaväärseteks pidada vaid juhul, kui kliinilises võrdluses on toodud välja nende ravimite süstete arv. See tähendab, et kogu raviperioodi vältel (Taani kliinilises praktikas 20 kuud) tehakse 7 süstet aflibertseptiga ja 9 süstet ranibizumabiga. Faritsimabiga tehakse selle perioodi vältel eelduslikult 6,2 süstet.</p> <p>Erialakomitee on seisukohal, et kui võrkkesta turse on tingitud DME-st, kuid haigus ei reageeri anti-VEGF igakuistele algannustele (5 esmast igakuist süstet), ei ole haigus tõenäoliselt tingitud VEGF-i kõrgeenenud tasemest ja seetõttu ei kaaluta üleminekut teisele VEGF-inhibiitorile. Need patsiendid võivad selle asemel saada ravi intravitrealsete steroididega.</p> <p>Diabeetilise retinopaatia raviks kasutatakse laserravi. Kuna ravi on destruktiivne, ei saa seda kasutada tsentraalse nägemisala haaratusega diabeetilise makulopaatia raviks.</p>	

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.

Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Taotletav tervishoiuteenus bispetsiifilise antikeha faritsimabiga võimaldab DME patsientidel:

- statistiliselt oluliselt parandada keskmist korrigeeritud nägemisteravust (*best corrected visual acuity, BCVA*) 4,4-4,8 tähte ravi-ja-pikenda (*treat and extend, T&E*) raviskeemi puhul võrreldes ranibizumabi ja bevatsizumabi paindlike raviskeemidega (Watkins et al 2023);
- saavutada silmapõhja turse kiire vähenemise: CST (*central subfield thickness*) vähenemine 55-125 mikroni võrra võrreldes kõigi teiste anti-VEGF ravimite paindlike raviskeemidega (Watkins et al 2023);
- kumulatiivselt 75%-l patsientidest saavutada DME (CST alla 325 µm) ja intraretinaalse vedeliku (*intraretinal fluid, IRF*) puudumine keskmiselt 8 kuud varem ja vähemate süstidega võrreldes 8 nädala tagant (Q8W) manustatava aflibertseptiga (YOSEMITE ja RHINE, data on file 2023);
- pikendada raviintervalle kuni 16 nädalani (Q16W; 3 süsti aastas), säilitades nägemise samaväärselt paranemise võrreldes iga 8 nädala tagant (Q8W; 6 süsti aastas) manustatava aflibertseptiga (YOSEMITE ja RHINE, data on file 2023);
 - o faritsimabi YOSEMITE ja RHINE uuringutes oli 96. nädalal 78% patsientidest üle Q12W raviintervallil ning 62% patsientidest Q16W raviintervallil. See kinnitab faritsimabi efektiivsust ja toime kestvust pikemate raviintervallidega;
- parandada lühiajalisi visuaalseid ja anatoomilisi tulemusi eelneva anti-VEGF ravi (aflibertsept) suhtes resistentsete DME patsientide puhul (Rush B R et al. 2022).

Faritsimabi ohutusprofiil oli võrreldav ranibizumabi ja aflibertsepti ohutusprofiiliga ning tulemused kõikide ravi katkestamiste arvu osas olid sarnased. Faricimab T&E (*treat and extend*)

Võrreldes kõigi teiste kliinilises praktikas kasutatavate paindlike annustamisskeemidega näitas faricimab T&E raviskeem statistiliselt paremat keskmist korrigeeritud nägemisteravuse muutust (BCVA) ning paremat anatoomilist tulemust (võrkkesta paksuse (CST) vähenemist) ning seda vähemate süstimis- ja jälgimisvisiitidega.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Silmasiseseid süste teostatakse ambulatoorselt. Protseuur koos uuringutega kestab umbes 2-3 tundi.

Senise ravitulemuse ja haiguse dünaamika hindamiseks vaatleb oftalmoloog silmapõhja kolmepeegli läätse või Volke luubiga ja hindab OCT (silmapõhja optiline koherentne tomograafia) tulemusi.

Enne süsti kontrollib õde nägemisteravust, mõõdab silmasisest rõhku ja manustab silma silmatera laiendavaid ja antibiootikum-silmatilku. Silmatera suurendavad tilgad teevad nägemise uduseks kuni 12 tunniks.

Süstimine viiakse läbi operatsioonitoas steriilsetes tingimustes. Enne süstimist puhastatakse silma ümbrus ja silm lahjendatud joodilahusega. Silma tuimestatakse tuimestustilkade või limaskestaaluse tuimestussüstiga. Silmasisest süsti teeb arst.

Teenuse osutamiseks on vajalikud järgmised uuringud ja lisateenused:

7271 → Intravitreaalne ravimi manustamine

7268 → OCT (silmapõhja optiline koherentne tomograafia)

mõnikord vajalik ka 7261 → Fluoretsentne angiograafia (FA)

7263 → Silmapõhja uuring kolmepeegliläätse või Volke luubiga

7267 → Silmade refraktsiooni uurimine autorefraktomeetri abil

3004 → Eriarsti korduv vastuvõtt

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Oftalmoloogia eriala, THT 365R osutajad
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Tegemist on ambulatoorse teenuse osutamisega, mis vajab eraldi ruumi (steriilset süstikeskkonda).
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Oftalmoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	THT (1 süstekord) vajadus esimesel raviaastal on 7 süstet (mediaan) ja teisel raviaastal 3 süstet (mediaan). Soovitav annus esimese 4 annuse puhul on 6 mg (0,05 ml lahust), mis süstitakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel (üks kord kuus). Seejärel ravi individualiseeritakse ravi-ja-pikenda (treat and extend, T&E) põhimõttel. Arsti poolt patsiendi individuaalsetele anatoomilistele ja/või nägemistulemustele antud hinnangu põhjal võib manustamisintervalli pikendada kuni 4 nädala kaupa kuni 16 nädalani (4 kuud = 3x aastas). Kui anatoomilised ja/või nägemistulemused muutuvad, tuleb raviintervalli vastavalt kohandada, ning kui anatoomilised ja/või nägemistulemused halvenevad, tuleb intervalli vähendada. Alla 4-nädalaseid süstete vahelisi intervale ei ole uuritud. Ravivisiitide vaheline jälgimine kavandatakse arsti äranägemisel lähtuvalt patsiendi seisundist, kuid puudub igakuise jälgimise nõue süstete vahepeal.

<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>
<p>Teenuse osutamiseks vajaminev personal on nimetatud asutustes olemas ning ei vaja lisakoolitust.</p>
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>
<p>Vajalik infrastruktuur on olemas, kuna silmasiseseid süste teostakse juba aastaid.</p>

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Bispetsiifilise antikehaga (faritsimab) tervishoiuteenust on Eestis osutatud ainult patsiendi (100%) omaosalusel.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Bispetsiifiline antikeha faritsimab on patsientidele 100% omaosalusega kättesaadav alates 2023. aasta veebruarist.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei ole kohaldatav
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Silmaarst Krista Turman OÜ Tartu Ülikooli Kliinikumi SA Viljandi Haigla Põhja-Eesti Regionaalhaigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole kohaldatav
8.6 Ravi tulemused Eestis	Faritsimabi oodatavad ravitulemused on täpsemalt kirjeldatud taotluse punktis 4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ühel raviarvel kajastub 1 süstekord
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes	

9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	~115 ravinaiivset patsienti	Esimesel raviaastal on ravinaiivsetel patsientidel 7 süstet (mediaan)	770 THT-d / arvestades kahe silma haaratust võib THT vajadus olla ~945
2. aasta	~115 ravinaiivset patsienti / jätkuravil ~86 patsienti	Teisel raviaastal on ravi jätkavatel patsientidel süstete mediaan 3 süstet	Kahe silma haaratusega võib THT vajadus olla kuni 1250
3. aasta	~115 ravinaiivset patsienti / jätkuravil ~86 patsienti	Teisel raviaastal on ravi jätkavatel patsientidel süstete mediaan 3 süstet	Kahe silma haaratusega võib THT vajadus olla kuni 1250
4. aasta	~115 ravinaiivset patsienti / jätkuravil ~86 patsienti	Teisel raviaastal on ravi jätkavatel patsientidel süstete mediaan 3 süstet	Kahe silma haaratusega võib THT vajadus olla kuni 1250

9.3 Prognooosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Eesti Diabeediliidu andmetel on Eestis u 70000 diabeedihaiget.

Kõrge elatustasemega riikides (Eesti kuulub OECD riikide seas 17. kohale) on DME esinemissagedus diabeedihaigetel keskmiselt 5,14% - Eestis seega ~3600 DME patsienti.

2022. aastal sai diagnoosiga H36, E10.3 ja E11.3 THT 365R alusel ravi Eestis 461 patsienti.

Kuna DME ravivajadus ja iga patsiendi individuaalne IVT (intravitreaalne) süstesagedus on otseses seoses baashaiguse ehk diabeedi kontrolliga ning DME ravis on kasutusel lisaks anti-VEGF ravile ka laserravi ja hormoonsüstid, võib pidada ravil olevate patsientide arvu optimaalseks.

Taani ekspertide hinnangul on DME patsient ravil keskmiselt 20 kuud. Aktiivsel ravil olevate patsientide populatsioon on dünaamiline (osa patsiente jäävad jälgimisele ja ei saa pidevalt aktiivset ravi).

Vastavalt eelnevate aastate (2020-2022) Tervisekassa statistikale, on diagnoosiga H36, E10.3 ja E11.3 THT 365R saavate patsientide keskmine juurdekasv aastas 3,2%.

Sellest tulenevalt on eelduslik ravinaiivsete patsientide arv ~115 patsienti aastas. Arvestades, et umbes 60% DME patsientidest vajab ravi mõlemas silmas, on ravinaiivsete silmade arv ~135.

See vastab ka Taani Ravijuhendis toodud andmetele tuginevale arvutuslikule ravivajadusele:

	Taani	Eesti
Rahvaarv	5848242	1365884
Aastas ravil olevad DME patsiendid	2500	584
DME ravi saavat silma (Taani 2019)	3500	817
Uued DME patsiendid / aastas	450	105
Uut ravi vajavat silma/ aastas	720	168

<p>Võrreldes aflibertseptiga võimaldab THT täiendamine bispetsiifilise antikeha faritsimabiga tõhusamalt ja vähemate süstetega saavutada kiire (20. nädalal - võrreldes aflibertseptiga 16 nädalat varem) DME puudumise (CST <325 µm).</p> <p>Bispetsiifiline ravi faritsimabiga näitas kliinilistes uuringutes raviintervallide pikendamist: 2. raviaastal (96. nädalal) saavutas 78% patsientidest >12 nädalase raviintervall (Q12W, 4 süsti aastas), millest 62% patsientidest saavutas raviintervalli 16 nädalat (Q16W, 3 süsti aastas). Lisaks ravi efektiivsusele tähendab see ka märkimisväärset THT ressursi kokkuhoidu.</p>		
<p>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel</p> <p><i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i></p>		
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<p>Tervishoiuteenuse mahud jagunevad sarnaselt praegu kasutusel olevale THT 365R kasutamise lepingutele tervishoiuteenuse osutajatega.</p>		

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Lisateenused ei erine faritsimabi teenuse puhul THT 365R puhul kasutatavatest lisateenustest.</p> <p>7271 → „Intravitreaalne ravimi manustamine” piirhinnaga 68,12 €</p> <p>7268 → OCT (Silmapõhja optiline koherentne tomograafia) 21,83 €</p> <p>7263 → Silmapõhja uuring kolmepeegliläätse või Volke luubiga 12,02 €</p> <p>7267 → Silmade refraktsiooni uurimine autorefraktomeetri abil 14,56 €</p> <p>3004 → eriarsti korduv vastuvõtt 23,34 €</p> <p>vajalike THT piirhind kokku alates 1.07.2023: 139,87€</p> <p>7261 → Fluorestsentne angiograafia (FA) 69,76€ (lisauuring, mitte kõigile patsientidele vajalik)</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule</p> <p><i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Lisateenused ei erine faritsimabi teenuse puhul THT 365R lisateenustest.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p>	<p>Osaliselt vähendab 365R teenust, täiendav teave punktis 5.3 ja 9.3.</p>

<p><i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Taotletav THT ei suurenda iseseisvalt uute ravijuhtude vajadust, pigem vastupidi - aitab vähendada THT osutamise vajadust säilitades raviefektiivsuse.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	<p>Puudub</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Puudub</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Ei kohaldu</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgemüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitatakse eraldi

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloha hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Esitatakse eraldi

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
NICE (Inglismaa)	Mai 2022	<i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹

Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		võrkkesta keskosa paksus on ravi alguses 400 mikromeetrit või rohkem https://www.nice.org.uk/guidance/ta799/documents/final-appraisal-determination-document
SMC (Šotimaa)	Oktoober 2022	SMC soovib faritsimabi DME raviks patsientidele, kelle parim korrigeeritud nägemisteravus on 75 tähte või vähem diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) täheskoori alusel. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/faricimab-vabysmo-full-smc2499/
CADTH (Kanada)	Oktoober 2022	CADTH soovib faritsimabi DME raviks https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0729%20Vabysmo%20-%20Confidential%20Final%20CADTH%20Recommendation-KH_BF%20-%20OKH-meta.pdf
PBAC (Austraalia)	Mai 2022	PBAC soovib faritsimabi DME raviks patsientidele, kellel parim korrigeeritud nägemisteravus on vahemikus 78 kuni 39 tähte diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) täheskoori alusel https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Puudub. Teenus on piiratud vastavalt olemasolevale näidustusele.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Puudub
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele	Pole kohaldatav

<i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei ole
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

- Bolinger MT, Antonetti DA. Moving Past Anti-VEGF: Novel Therapies for Treating Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci.* 2016 Sep 7;17(9):1498.
- 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.
- Bressler NM, Miller KM, Beck RW, Bressler SB, Glassman AR, Kitchens JW, Melia M, Schlossman DK. Observational study of subclinical diabetic macular edema. *Eye (Lond).* 2012 Jun;26(6):833-40.
- Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema: pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care.* 2003 Sep;26(9):2653-64.
- 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.
- European Medicines Agency. (2023). Annex 1 - Summary of Product Characteristics (Sm PC 2023) - faricimab. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vabysmo-epar-product-information_et.pdf (viimati külastatud 27.11.2023)
- Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by EURETINA <https://euretina.org/resource/guidelines-for-the-management-of-diabetic-macular-edema-by-the-european-society-of-retina-specialists-euretina/> (viimati külastatud 23.11.23)
- Hammes HP. Diabetic retinopathy: hyperglycaemia, oxidative stress and beyond. *Diabetologia.* 2018 Jan;61(1):29-38.
- 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
- Hietala K, Forsblom C, Summanen P, Groop PH; FinnDiane Study Group. Higher age at onset of type 1 diabetes increases risk of macular oedema. *Acta Ophthalmol.* 2013 Dec;91(8):709-15.
- Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2009 Jan;147(1):11-21.e1.

- Loftus JV, Sultan MB, Pleil AM; Macugen 1013 Study Group. Changes in vision- and health-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with pegaptanib sodium or sham. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep 29;52(10):7498-505.
- Loewenstein et al, Efficacy, Durability and Safety of Faricimab in Diabetic Macular Edema: 2-Year Results Phase 3 YOSEMITE and RHINE Trials.
- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science*. 1997 Jul 4;277(5322):55-60.
- Matuszewski W, Baranowska-Jurkun A, Stefanowicz-Rutkowska MM, Modzelewski R, Pieczyński J, Bandurska-Stankiewicz E. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Apr 6;56(4):164.
- 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.
- Medicinrådets Lægemedelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til diabetisk makulaødem.
<https://medicinraadet.dk/media/sdzdjesk/medicindr%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrek-og-beh-vejl-ved-l%C3%A6gemidler-til-diabetisk-makula%C3%B8dem-vers-2-0.pdf> (viimati külastatud 23.11.23)
- 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
- Rush B R et al. Faricimab for Treatment-Resistant Diabetic Macular Edema *Clinical Ophthalmol*. 2022 Aug 24;16:2797-2801.
- Shin ES, Sorenson CM, Sheibani N. Diabetes and retinal vascular dysfunction. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014 Jul-Sep;9(3):362-73.
- Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol*. 2016 May 24;10:939-46.
- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591.
- 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.
- 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.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, Grauslund J, Haffner S, Hamman RF, Ikram MK, Kayama T, Klein BE, Klein R, Krishnaiah S, Mayurasakorn K, O'Hare JP, Orchard TJ, Porta M, Rema M, Roy MS, Sharma T, Shaw J, Taylor H, Tielsch JM, Varma R, Wang JJ, Wang N, West S, Xu L, Yasuda M, Zhang X, Mitchell P, Wong TY; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):556-64

Taotluse esitamise kuupäev	November 2023 (allkirjastatud digitaalselt)
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Kea Kapsta Stan Nahkor (allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	

