

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 märgega „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, Tallinn 11415, Eesti
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	████████████████████
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	Faritsimab võrkkesta veeni oklusioonist tekkinud maakuli tursest tingitud nägemiskahjustuse raviks (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 <input checked="" type="checkbox"/> 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 hulgad“

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) võrkkesta veeni oklusioonist (võrkkesta haruveeni oklusioon või võrkkesta tsentraalveeni oklusioon) tekkinud maakuli tursest tingitud nägemiskahjustuse raviks patsientidele, kellele anti-VEGF monoterapia (bevatsizumab) ei ole andnud piisavat ravitoimet.

RVO diagnoosiga patsientide puhul on täheldatud puudulikku ravivastust anti-VEGF ravimite korduval kasutamisel. Fight Retinal Blindness (FRB!) laiaulatusliku mitmekeskuselise, rahvusvahelise, andmebaasi uuringu põhjal vajab anti-VEGF ravi vahetust 29% BRVO anti-VEGF monoterapia patsientidest (33% bevatsizumabi patsientidest) ja 30% CRVO anti-VEGF monoterapia patsientidest (23% bevatsizumabi patsientidest). Ravivahetus teisele anti-VEGF ravile on olnud tõhus ning madalamate kõrvaltoimete jt riskide esinemissagedusega, mida toob kaasa hormoonravi kasutamine.

Praegu rahastatud ravi on seotud sagedaste süstetega, mis seab koormuse alla tervishoiusüsteemi ja piirab uute patsientide ravile pääsemist. Faritsimabi tõendatud ravitulemuse püsivus viitab võimalusele vähendada RVO (*retinal vein occlusion, RVO*) raviks vajalike süstide ning jälgimisvisiitide sagedust. Selle tulemusena on võimalik tagada tervishoiuressursside tõhusam kasutamine ja pikaajaline kulude kokkuhoid.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

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.

Võrkkesta veeni oklusioonist (võrkkesta haruveeni oklusioon või võrkkesta tsentraalveeni oklusioon) tekkinud maakuli tursest tingitud nägemiskahjustuse raviks.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

H34

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Haiguse ülevaade

Reetina veeni oklusioon (*retinal vein occlusion*, RVO) on peamine nägemishäirete põhjus, mis on tingitud võrkkesta veresoonte sulgusest ja võib hõlmata tsentraal-, hemiretinaal- või haruveeni (Royal College of Ophthalmologists 2022). Sellest tulenevalt klassifitseeritakse RVO järgmiselt: tsentraalveeni oklusioon (*central retinal vein occlusion*, CRVO), haruveeni oklusioon (BRVO, *branch retinal vein occlusion*) ja hemiretinaalse veeni oklusioon (*hemiretinal vein occlusion*, HRVO). Võrkkest ei saa enam piisavalt hapnikku ning ei ole võimeline saatma ajju nägemisteavet. Kui võrkkesta veen on ummistunud, ei voola veri enam võrkkestast ära, mis põhjustab verevormelementide ja vereplasma lekkimise võrkkesta ning sellest tuleneva turse (National Eye Institute; Macular Society). RVO põhisümptomiks on kiirelt tekkinud valutu nägemise halvenemine ühes silmas, kusjuures nägemine võib muutuda tuhmimaks ja ähmasemaks mõne tunni või päevaga (American Academy of Ophthalmology; Karia 2010; Schmidt-Erfurth et al. 2019). RVO peamiseks komplikatsiooniks on vedeliku kogunemine maakulisse, mis põhjustab maakuli (kollatähni) turset ödeemi (ME) ja sellest tulenevalt langetab nägemisteravust (Royal College of Ophthalmologists 2022).

RVO on üks levinumaid reetina veresoonekonna haigusi ning on eakatel patsientidel sagedane nägemise kaotuse põhjus (Cugati et al. 2006; Kida 2017; Laouri et al. 2011; Rogers, McIntosh, Lim, et al. 2010). RVO risk suureneb koos vanuse tõusu, kõrgvererõhutõve ja hüperlipideemiaga. RVO mõjutab võrdselt nii mehi kui ka naisi (Song et al. 2019). Prognooside kohaselt suureneb RVO-ga eurooplaste koguarv 2017. aastast kuni 2040. aastani üle 20% (EURETINA). Esinemissagedus euroopiidse populatsioonis 0,1-0,4% CRVO ja 0,6-1,2% BRVO kohta (Scott et al. 2020).

On olemas mitu RVO vormi, mida klassifitseeritakse oklusiooni asukoha järgi ning neid saab liigitada järgmiselt (American Academy of Ophthalmology 2019; Karia 2010):

- Tsentraalveeni oklusioon – sulgus tekib nägemisnärvil diskil või sellest tagapool
- Haruveeni oklusioon – tekib võrkkesta tsentraalveeni haruveeni täieliku või osalise obstruktsiooni tõttu

Lisaks võib RVO-d liigitada isheemiliseks ja mitte-isheemiliseks RVO-ks. Isheemiline RVO on raskema kuluga RVO vorm, mille korral võrkkesta verevarustus on isheemia tõttu ebapiisav ning ebapiisava ravi korral lõpeb pöördumatute silmakahjustustega. Mitte-isheemilise RVO puhul säilib valdaval osal juhtudest piisav võrkkesta verevarustus (Lattanzio et al. 2011; Schmidt-Erfurth et al. 2019).

Funktsionaalsed ja struktuursed muutused võrkkestas, sealhulgas võrkkesta kapillaaride verevoolu vähenemine, võivad põhjustada hüpoksiat, mis viib liigsele vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) tootmisele (Gerding et al. 2015; Forsythe jt 1996). See põhjustab veri-reetina barjääri häireid, stimuleerib veresoonte endoteeli kasvu ning suurendab veresoonte läbilaskvust (Gerding et al. 2015; Karia 2010; Narayanan jt 2021).

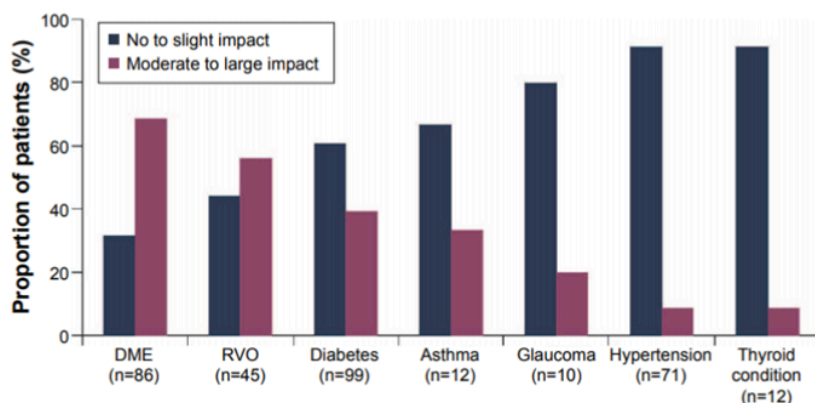
RVO-ga patsientidel on klaaskehas (silma sisemuses) kõrgenenud angiopoetiin-2 tase (Ang-2). Ang-2 põhjustab vaskulaarset ebastabiilsust, soodustades endoteeli destabiliseerumist, peritsüütide kaotust ja patoloogilist angiogeneesi, suurendades seeläbi veresoonte lekke ning põletiku tekke

võimalust. See suurendab ka veresoonte tundlikkust vaskulaarse endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) toime suhtes, mille tulemusena suureneb veelgi vaskulaarne ebastabiilsus. Ang-2 ja VEGF-A suurendavad sünergiliselt veresoonte permeaablust ja stimuleerivad neovaskularisatsiooni (Vabysmo SPC).

Ravimata silmade puhul, kui ei ole tegemist isheemilise CRVO-ga, võivad sümptomid täielikult kaduda ilma tüsistuste esinemiseta (Royal College of Ophthalmologists 2022). Siiski võib 25–30% mitte-isheemilise CRVO-ga silmadest muutuda isheemiliseks CRVO-ks. Isheemilise CRVO puhul võib nägemise kaotus olla kiire ja raske (McIntosh et al. 2010; Royal College of Ophthalmologists 2022). CRVO-ga patsientidel areneb üldiselt välja maakuli turse (American Academy of Ophthalmology). Maakuli turse on kõige sagedasem nägemiskao põhjus CRVO-ga patsientide puhul: 75% patsientidest areneb see haigus kahe kuu jooksul pärast diagnoosimist ja 100% patsientidest esineb nägemiskaotus (Gale et al. 2021; National Institute for Health and Clinical Excellence 2011).

Ligikaudu 85%-l BRVO-ga patsientidest tekib maakuli turse (Royal College of Ophthalmologists 2022). BRVO-st tingitud maakuli turse võib aja jooksul taanduda, kuid sellest põhjustatud reetina pigmentepiteeli atroofia ja nägemisteravuse langus jäävad püsima. Üldiselt ilma ravita jäävad maakuli turse ja nägemisprobleemid alles. Nägemisteravuse languse prognoos sõltub oklusiooni asukohast ning perfusiooni/isheemia ulatusest. Mõlemad on BRVO-ga seotud nägemise defitsiidi määratlemisel olulised prognostilised tegurid (American Academy of Ophthalmology).

Nägemislangus võib avaldada negatiivset mõju patsientide vaimsele ja füüsilisele tervisele, piirates nende võimet sooritada igapäevaseid tegevusi. Seetõttu kogevad nägemiskahjustusega patsiendid sageli sotsiaalset isolatsiooni, ärevust ning depressiooni (Sabel et al. 2018). Võrreldes teiste levinud krooniliste haigustega, siis on RVO-l märkimisväärne mõju elukvaliteedile (joonis 1) (Sivaprasad et al. 2016).



Joonis 1. Krooniliste haiguste mõju patsiendi elukvaliteedile

RVO on krooniline haigus, mis vajab pikaajalist ravi (uuringute järgi jääb ravi pikkus vahemikku 3-5 aastat). RVO-d seostatakse kõrgemate tervishoiu kuludega kui hüpertensioon või glaukoom. Optimaalse nägemise tulemuse saavutamisel ja säilitamisel on olulised sagedased süsted ning kontrollvisiidid. Sellest tulenevalt on suur ravikoormus nii patsiendile kui ka tervishoiusüsteemile. Samuti on paljud Ühendkuningriikide (UK) kliinikud täheldanud suurenevat ravikoormust ja sellest

tulenevalt ei saa erinevate võrkkesta haigustega patsiendid õigel ajal ravi (UK-s kasutatakse peamiselt aflibertsepti ja ranibizumabi) (NICE).

Praegune ravi

Tänane standardravi RVO diagnoosiga patsientidel on anti-VEGF ravimid. Vajadusel kasutatakse lisaks ka kortikosteroide ja laserravi (EURETINA).

Anti-VEGF (sealhulgas bispetsiifilise toimega ravimid)

Rahvusvaheliste ravijuhiste järgi on standardraviks anti-VEGF ravi ranibizumabi või aflibertseptiga. Hiljuti on müügiloo saanud ka faritsimab. Eestis kasutatakse *off-label* ravimit bevatsizumabi.

Anti-VEGF ravimid vähendavad tõhusalt maakuli turset, mis on RVO diagnoosiga patsientidel põhiliseks nägemiskaotuse põhjuseks. Erinevalt teistest anti-VEGF ravimitest toimib faritsimab kahe erineva inhibeeriva mehhanismi kaudu, neutraliseerides nii angiopoetiin-2-e (Ang-2) kui ka vaskulaarse endoteeli kasvufaktor A-d (VEGF-A) (Vabysmo SPC). See kahekordne toimemehhanism mitte ainult ei paranda veresoonte stabiilsust, vaid vähendab ka põletikku, mis võib viia tõhusamate ravitulemusteni ja pikendada süstidevahelisi intervalle (BALATON ja COMINO uuringud).

Kortikosteroidid

Kortikosteroide kasutatakse peamiselt teise valikuna patsientidel, kes on varasemalt saanud 3-6 anti-VEGF süsti, kuid need ei ole andnud soovitud ravitulemusi. Deksametasooni implantaatide puhul kinnitasid kliinilised eksperdid, et anti-VEGF-id on näidanud, et neil on suurem tõhusus ja parem ohutusprofiil võrreldes deksametasooni implantaadiga, mis võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu silmasisese rõhu tõus ja katarakt. Tuginedes sellele ja kliinilistele kogemustele, võib deksametasooni kasutada ainult patsientidel, kes ei reageeri anti-VEGF-ravimitele. Seetõttu peavad eksperdid deksametasooni teise rea raviks (NICE). Kortikosteroide võib kaaluda esmavaliku ravina patsientidel, kellel on hiljuti esinenud raske kardiovaskulaarne haigus (Schmidt-Erfurth et al. 2019).

Kasutatavate kortikosteroidide hulka kuuluvad triamtsinoloonatsetoniid ja deksametasoon (intravitreaalne implantaat) (EURETINA). Eestis on saadaval deksametasooni implantaat (Ozurdex) ja triamtsinoloonatsetoniid (Vitrealt-S),

Laserravi

Laserravi kasutatakse nii BRVO kui ka CRVO patsientide ravis. Seda kasutatakse tsentrist (maakulist) kaugemate alade neovaskularisatsiooni vältimiseks, eelkõige CRVO puhul (Royal College of Ophthalmologists 2022). Anti-VEGF preparaatide ajastul tuleks fokaalset laserravi kaaluda vaid teise rea ravimeetodina. Laserfotokoagulatsioonravi võib kaaluda ka patsientidel, kel ei ole võimalik teha alguses igakuiseid anti-VEGF-süste (laadimisdoose) või ei saa osaleda igakuisel

järelokrollil. Laserfotokoagulatsioonravi puhul on 3-kuuline järelokrolli intervall (American Academy of Ophthalmology). Laserravi puhul tuleb arvestada sellega, et enamus laseriarmidest (89,5%) laienevad ajas. Tagumisel poolusel laieneb laseriarm keskmiselt 12,7% aastas (keskperifeerias 7%) (Maeshima K et al. 2004).

Kokkuvõte

RVO-st tingitud maakuli turse on multifaktoorne haigus, millel on põletikuline komponent, mida ainuüksi anti-VEGF ravi täielikult ei lahenda (Fiedler et al. 2006; Karia 2010). Kuigi anti-VEGF ravi on paljude RVO-st tingitud maakuli tursega patsientide puhul tõhus, on vaja uusi ravivõimalusi, mis oleksid tõhusamad, (pakkudes võimalusi patsientidele, kellele tänane ravivõimalus anti-VEGF monoterapiaga ei ole piisav ja seda vähemate süstetega) vähendades seeläbi vajadust sagedaste süstide järele nägemise säilitamiseks.

Reetina haigustega patsiendid eelistavad ravimeid, mis vähendavad süstimise sagedust. Euroopa patsientide seas läbiviidud uuringus tuli samuti välja, et patsiendid soovivad sama nägemise tulemuse saavutamiseks vähem visiite (Sivaprasad et al. 2016). Ulatuslik ja kasvav patsientide ja tervishoiusüsteemi haiguskoormus näitab selget vajadust uuenduslike ravivõimaluste järele, mis suudavad pakkuda tõhusat kontrolli nägemisteravuse säilitamisele vähemate süstimis- ja jälgimisvisiitidega. Faritsimab, mis toimib Ang-2 ja VEGF-A bispetsiifilise toimega võimaldab püsivate ravitulemuste kaudu vähendada ravikoormust nii patsientidele, kui tervishoiusüsteemile laiemalt.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- 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 RVO (võrkkesta haruveeni oklusioon või võrkkesta tsentraalveeni oklusioon) raviks kasutatavate anti-VEGF ravimitega. Eelkõige on siin väljatoodud teaduspõhised allikad, milles kirjeldatakse ravivahetust peegeldavaid tulemusi, st valik on tehtud antud taotluse eesmärgist tulenevalt.

Faritsimabiga ei ole publitseeritud suuremahulisi randomiseeritud võrdlusuuringuid teise valiku ravimina peale bevatsizumabi. Kaudsete tulemuste võrdlusel on leitud, et faritsimabil ja aflibertseptil on sarnane efektiivsus.

1. Faritsimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskeselises topeltimiteeritud 72-nädalase kestusega uuringus patsientidel, kellel esines BRVO (**BALATON**) või CRVO/HRVO (**COMINO**) tõttu tekkinud maakuli turse. Aktiivse võrdlusravimi kontrolliga andmed on olemas kuni 6. kuuni. Pärast 6 esimest igakuist annust läksid algselt aflibertsepti 2 mg rühma randomiseeritud patsiendid üle 6 mg faritsimabile ning võisid saada 6 mg faritsimabi kuni Q16W kohandatava annustamisskeemi alusel, kus manustamisintervalli võis pikendada 4 nädala kaupa või vähendada 4, 8 või 12 nädala kaupa eelnevalt kindlaksmääratud nägemisega seotud ja anotoomiliste haiguse aktiivsuse kriteeriumide automatiseeritud objektiivse hindamise põhjal (Vabysmo SPC; Hattenbach, Lars-Olof et al, 2023).
 - BALATON & COMINO esmaste tulemuste publikatsioon. *Ramin Tadayoni et al; Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion.*
 - BALATON ja COMINO täiendavaid (72 nädalat) tulemusi presenteeriti septembris 2024 Lissabonis toimunud Retina Society 2024 kongressil: *Treat-and-Extend Dosing with Faricimab in the Phase 3 BALATON and COMINO Retinal Vein Occlusion Trials: 72-week Results and Real-world Patient Cases*
Link: <https://medically.roche.com/global/en/ophthalmology/retina-society-2024/medical-material/RetSoc-2024-presentation-suner-treat-and-extend-dosing-pdf.html>
2. *Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. The SCORE2 Randomized Clinical Trial.* SCORE2 randomiseeritud kliinilises uuringus hinnati bevatsizumabi ja aflibertsepti efektiivsust CRVO ja HRVO patsientidel (362 patsienti) (Scott IU et al. 2017).
3. *Three-Year Outcomes of VEGF Inhibitors in Naive Branch Retinal Vein Occlusion: Fight Retinal Blindness!* Rahvusvahelises mitmekeskeselises registripõhises uuringus hinnati VEGF-inhibiitorite 3-aasta tulemusi võrkkesta haruveeni oklusiooni (**BRVO**) põhjustatud tsüstoidse makulaödeemi ravis. Lisaks uuriti ravi vahetanud (üleminek ühelt anti-VEGF-lt teisele) patsientide tulemusi (Alforja S, et al. 2024).
4. *Central Retinal Vein Occlusion 36-Month Outcomes with Anti-VEGF The Fight Retinal Blindness! Registry.* Registripõhises analüüsis uuriti VEGF-inhibiitorite kasutamist tsentraalse võrkkesta veeni oklusiooni (**CRVO**) diagnoosiga patsientidel. Samuti uuriti ravi vahetanud (üleminek ühelt anti-VEGF-lt teisele) patsientide tulemusi (Hunt A et al. 2023).

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta **kliiniliste uuringute** alusel

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> BALATON ja COMINO. Faritsimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltimiteeritud 72-nädalase kestusega uuringus patsientidel, kellel esines BRVO (BALATON) või CRVO/HRVO (COMINO) tõttu tekkinud maakuli turse. Aktiivse võrdlusravimi (aflibertsept) kontrolliga andmed on olemas kuni 6. kuuni. Kahte uuringusse kaasati kokku 1282 patsienti (553 uuringusse BALATON ja 729 uuringusse COMINO), kellest 1276 said 24 nädala jooksul raviks vähemalt ühe annuse (641 said faritsimabi). Uuringutes BALATON ja COMINO jäi patsientide vanus vastavalt vahemikku 28...93 (keskmine [SD] 64 [10,7]) aastat ja 22...100 (keskmine [SD] 65 [13,2]) aastat. SCORE2 randomiseeritud kliinilises uuringus hinnati bevatsizumabi ja aflibertsepti efektiivsust CRVO ja HRVO patsientidel 12 kuu jooksul. Uuringusse kaasati 362 patsienti, kellest 157 (43,4%) olid naised ja 205 mehed (56,6%). Patsientide keskmine [SD] vanus oli 69 [12] aastat. Registripõhine uuring (BRVO). Rahvusvahelises mitmekeskulises registripõhises uuringus hinnati VEGF-inhibiitorite (ranibizumab, aflibertsept ja bevatsizumab) 3-aasta tulemusi BRVO diagnoosiga patsientide ravis. Uuringus osales 747 patsienti (760 silma). Patsientide keskmine (SD) vanus oli 71 [11] aastat. Registripõhine uuring (CRVO). Rahvusvahelises mitmekeskulises registripõhises uuringus hinnati VEGF-inhibiitorite (ranibizumab, aflibertsept ja bevatsizumab) 3-aasta tulemusi CRVO diagnoosiga patsientide ravis. Uuringus osales 516 patsienti (527 silma). Patsientide keskmine (SD) vanus oli 71 [12].
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<ol style="list-style-type: none"> BALATON ja COMINO. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 kuni 24. nädalani ühte kahest ravirühma: <ul style="list-style-type: none"> • faritsimab 6 mg Q4W, 6 järjestikust igakuist annust; • aflibertsept 2 mg Q4W, 6 järjestikust igakuist annust. Pärast 6 esimest igakuist annust läksid algselt aflibertsepti 2 mg rühma randomiseeritud patsiendid üle 6 mg faritsimabile ning võisid saada 6 mg faritsimabi kuni Q16W kohandatava annustamisskeemi alusel, kus manustamisintervalli võis pikendada 4 nädala kaupa või vähendada 4, 8 või 12 nädala kaupa eelnevalt kindlaksmääratud nägemisega seotud ja anotoomiliste haiguse aktiivsuse kriteeriumide automatiseeritud objektiivse hindamise põhjal. SCORE2. Mõlemas rühmas randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 kuni 6. kuuni ühte kahest ravirühma: <ul style="list-style-type: none"> • bevatsizumab (1,25 mg; n = 182), 6 järjestikust igakuist annust; • aflibertsept (2,0 mg; n = 180), 6 järjestikust igakuist annust. Pärast 6. kuud leiti, et 49 patsiendil ei andnud esialgne ravi tulemusi. Varasemalt bevatsizumabi saanud patsiendid läksid üle aflibertsepti

	<p>ravirühma (said 3 järjestikust igakuist süsti ja edasi vastavalt vajadusele ehk ravi-ja-pikenda (<i>treat and extend</i>) režiimi alusel kuni 12. kuuni). Algselt aflibertsepti saanud patsientidel vahetati ravi deksametasooni implantaadi vastu (vajadusel vahetati implantaati 9, 10 või 11. kuul).</p> <p>3. Registripõhine uuring (BRVO). Uuringu läbiviimisel kasutati FRB! registrit. Algselt kaasati ravi-naiivsed BRVO diagnoosiga patsiendid, kes alustasid ravi kas bevatsizumabiga (1,25 mg), aflibertseptiga (2 mg) või ranibizumabiga (0,5 mg) ajavahemikus 1. juuni 2010 kuni 1. juuni 2020.</p> <p>Uuringus oli 3 gruppi: monoteeraapia rühm (anti-VEGF ravim, pole ravimit vahetanud), ravi vahetanud rühm (kel esialgne ravim ei andnud tulemusi; ≥ 2 alternatiivset anti-VEGF-i süsti saanud) ja steroidile üle läinud rühm (≥ 1 steroidi süst; triamtsinoloon või deksametasooni implantaat).</p> <p>4. Registripõhine uuring (CRVO). Uuringu läbiviimisel kasutati FRB! Registrit. Algselt kaasati ravi-naiivsed CRVO diagnoosiga patsiendid, kes alustasid ravi kas bevatsizumabiga (1,25 mg), aflibertseptiga (2 mg) või ranibizumabiga (0,5 mg) ajavahemikus 1. detsember 2010 kuni 1. detsember 2018.</p> <p>Uuringus oli 3 gruppi: monoteeraapia rühm (anti-VEGF ravim, pole ravimit vahetanud), ravi vahetanud rühm (kel esialgne ravim ei andnud tulemusi; ≥ 2 alternatiivset anti-VEGF-i süsti saanud) ja steroidile üle läinud rühm (≥ 1 steroidi süst; triamtsinoloon või deksametasooni implantaat).</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>1. BALATON ja COMINO: Aflibertsept 2 mg Q4W, 6 järjestikust igakuist annust.</p> <p>2. SCORE2. Bevatsizumab 1,25 mg; 6 järjestikust igakuist annust; aflibertsept 2,0 mg, 6 järjestikust igakuist annust. Pärast kuuendat kuud said osa patsientidest deksametasooni implantaadi, 700 µg.</p> <p>3. Registripõhine uuring (BRVO). Võrdlus erinevate anti-VEGF ravimite vahel: bevatsizumab (1,25 mg), aflibertsept (2 mg) või ranibizumab (0,5 mg). Esialgse ravi mittetoimimisel said osa patsientidest kas triamtsinoolooni või deksametasooni.</p> <p>4. Registripõhine uuring (CRVO). Võrdlus erinevate anti-VEGF ravimite vahel: bevatsizumab (1,25 mg), aflibertsept (2 mg) või ranibizumab (0,5 mg). Esialgse ravi mittetoimimisel said osa patsientidest kas triamtsinoolooni või deksametasooni.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>1. BALATON (2021-2023) ja COMINO (2021-2023)</p> <p>2. SCORE2 (2014-2016)</p>

	<p>3. Registri põhine uuring (BRVO) koguti andmeid ajavahemikus 2010 kuni 2020</p> <p>4. Registri põhine uuring (CRVO) koguti andmeid ajavahemikus 2010 kuni 2018</p>																			
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>1. BALATON ja COMINO. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli BCVA (<i>best corrected visual acuity</i>/parim korrigeeritud nägemisteravus), mida määratleti kui ETDRS täheskoori alusel mõõdetud BCVA muutust algväärtusest kuni 24. nädalani.</p> <p>2. SCORE2. Nägemisteravuse muutus alates algnäidust kuni 6. kuuni. Uuringu teises pooles ehk pärast ravivahetust (6.-12. kuul) olid esmasteks tulemusnäitajateks nägemisteravuse ja keskmine tsentraalse alavälja paksuse (<i>central subfield thickness, CST</i>) muutus.</p> <p>3. Registri põhine uuring (BRVO). Esmane tulemusnäitaja oli nägemisteravuse keskmine muutus 36 kuud pärast esimest ravivisiiti.</p> <p>4. Registri põhine uuring (CRVO). Esmane tulemusnäitaja oli nägemisteravuse keskmine muutus 36 kuud pärast esimest ravivisiiti.</p>																			
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>1. BALATON ja COMINO. Mõlemad uuringud näitasid efektiivsust esmase tulemusnäitaja osas, mida määratleti kui ETDRS täheskoori alusel mõõdetud BCVA muutust algväärtusest kuni 24. nädalani. Mõlemas uuringus täheldati faritsimabiga Q4W ravitud patsientidel samaväärsust BCVA keskmises muutuses algväärtusest võrreldes patsientidega, keda raviti aflipertseptiga Q4W, ning nägemise paranemine püsis kuni 72. nädalani.</p> <p>Tabel 1. Uuringu BALATON efektiivsustulemused 24. nädala esmase tulemusnäitaja visiidil ja uuringu lõpus</p> <table border="1" data-bbox="451 1356 1481 1873"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esmane tulemusnäitaja</th> <th colspan="4">BALATON</th> </tr> <tr> <th colspan="2">24. nädal</th> <th colspan="2">72. nädal (nädalate 64, 68, 72 keskmine)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>Faritsimab Q4W N = 276</td> <td>Aflipertsept Q4W N = 277</td> <td>Faritsimab Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 276</td> <td>Aflipertsept Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 277</td> </tr> <tr> <td>ETDRS</td> <td>16,9</td> <td>17,5</td> <td>18,1</td> <td>18,8</td> </tr> </tbody> </table>	Esmane tulemusnäitaja	BALATON				24. nädal		72. nädal (nädalate 64, 68, 72 keskmine)			Faritsimab Q4W N = 276	Aflipertsept Q4W N = 277	Faritsimab Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 276	Aflipertsept Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 277	ETDRS	16,9	17,5	18,1	18,8
Esmane tulemusnäitaja	BALATON																			
	24. nädal		72. nädal (nädalate 64, 68, 72 keskmine)																	
	Faritsimab Q4W N = 276	Aflipertsept Q4W N = 277	Faritsimab Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 276	Aflipertsept Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 277																
ETDRS	16,9	17,5	18,1	18,8																

täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (95% CI)	(15,7; 18,1)	(16,3; 18,6)	(16,9; 19,4)	(17,5; 20,0)
--	--------------	--------------	--------------	--------------

Tabel 2. Uuringu COMINO efektiivsustulemused 24. nädala esmase tulemusnäitaja visiidil ja uuringu lõpus

Esmane tulemusnäitaja	COMINO			
	24. nädal		72. nädal (nädalate 64, 68, 72 keskmine)	
	Faritsimab Q4W N = 366	Aflibertsept Q4W N = 363	Faritsimab Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 366	Aflibertsept Q4W üleminekuga faritsimabi kohandatavale annustamisele N = 363
ETDRS täheskoori põhjal mõõdetud BCVA keskmine muutus algväärtusest (95% CI)	16,9 (15,4; 18,3)	17,3 (15,9; 18,8)	16,9 (15,2; 18,6)	17,1 (15,4; 18,8)

2. SCORE2:

Keskmine BCVA paranemine kuue kuuga oli +18,9 tähte aflibercepti ja +18,6 tähte bevatsizumabi grupis. BCVA $\geq 20/40$ saavutas 57,7% aflibertsepti grupis ja 57,2% bevatsizumabi grupis (P = 0,89).

Patsiendid (35 silma), kelle ravi vahetati bevatsizumabilt aflibertseptile, said keskmiselt juurde 10,27 tähte (95% CI, 6,05–14,49; P < 0,001).

	<p>Patsiendid (14 silma), kes läksid üle aflibertseptilt deksametasooni implantaadile, oli BCVA hinnanguline keskmine muutus 2,63 tähte (95% CI, -3,29 kuni 8,56; P = 0,37).</p> <p>3. Regstripõhine uuring (BRVO)</p> <p>Kõik silmad said keskmiselt (95% CI) juurde 11 tähte (10–12). Monoteraapia grupis oli vastav tulemus 13 (12–15), ravi vahetanud (vahetus ühelt anti-VEGF-lt teisele anti-VEGF-le) rühmas 11 (8–15) ja steroidile vahetanud rühmas kaotasid patsiendid keskmiselt 4 tähte (-10–2). Patsiendid, kes läksid bevatsizumabilt üle triamtsinolooni ravile, kaotasid 7 tähte ja deksametasoonile üle läinud patsiendid kaotasid 14 tähte.</p> <p>4. Regstripõhine uuring (CRVO)</p> <p>Kõik silmad said keskmiselt (95% CI) juurde 10 tähte (7–12). Monoteraapia grupis oli vastav tulemus 11 (8–13), ravi vahetanud (vahetus ühelt anti-VEGF-lt teisele anti-VEGF-le) rühmas 11 (6–17) ja steroidile vahetanud rühmas 0 (-7–7). Algselt bevatsizumabi ravirühmast deksametasooni üle läinud patsiendid kaotasid 16 tähte. Aflibertsepti rühma üle läinud patsiendid said juurde 9 tähte.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>1. BALATON ja COMINO: <u>1. osa (st kuni 24. nädalani): hinnata 6 mg faritsimabi Q4W efektiivsust võrreldes 2 mg aflibertseptiga Q4W järgmiste tulemusnäitajate alusel:</u></p>

- BCVA muutus võrreldes algtasemega kindlaksmääratud ajahetkedel kuni 24. nädalani.
- Patsientide osakaal, kellel on 24. nädalal võrreldes algtasemega suurenenud BCVA ≥ 15 tähte.
- Patsientide osakaal, kelle BCVA on alates algväärtusest kuni 24. nädalani suurenenud ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 või > 0 tähte.
- Patsientide osakaal, kes väldivad BCVA kaotust ≥ 15 tähe võrra alates algtasemest kuni 24. nädalani.
- CST muutus võrreldes algtasemega 24. nädalani.
- Patsientide osakaal, kellel puudub maakuli turse, mis on määratletud kui CST $< 325 \mu\text{m}$ kuni 24. nädalani.
- Patsientide osakaal, kellel puudub intraretinaalne ja subretinaalne vedelik 24. nädalal.

2. osa (st 24. nädal kuni 72. nädal): PTI annustamisrežiimi kohaselt manustatud 6 mg faritsimabi efektiivsuse hindamine järgmiste tulemusnäitajate alusel:

- BCVA keskmine muutus võrreldes algtasemega 64/68/72 nädala jooksul ja kuni 72. nädalani.
- BCVA keskmine muutus alates 24. nädalast 64/68/72 nädala jooksul ja kuni 72. nädalani.
- Patsientide osakaal, kelle BCVA on võrreldes algtasemega suurenenud ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 või ≥ 0 tähte, keskmiselt 64/68/72 nädala ja 72. nädala jooksul.
- Patsientide osakaal, kes väldivad BCVA kaotust ≥ 15 , ≥ 10 , ≥ 5 või ≥ 0 tähte võrreldes algväärtusega, keskmiselt 64/68/72 nädala jooksul ja aja jooksul kuni 72. nädalani.
- Patsientide osakaal 68. nädalal, kelle süstimise intervall on vastavalt Q4W, Q8W, Q12W või Q16W.
- CST muutus algtasemest keskmiselt nädala 64/68/72 ja aja jooksul kuni 72. nädalani.
- Patsientide osakaal, kellel puudus maakuli turse, defineeritud kui CST $< 325 \mu\text{m}$, keskmistatuna nädala 64/68/72 ja aja jooksul kuni 72. nädalani.
- Patsientide osakaal, kellel puudus nii intraretinaalne kui ka subretinaalne vedelik kuni 72. nädalani.

Teiseste tulemusnäitajate kogu loetelu on välja toodud clinicaltrials.gov lehel. [Secondary outcomes](#)

2. SCORE2: Uuringu esimeses pooles (1-6 kuud) olid teised tulemusnäitajad järgmised: BCVA muutus muudel ajapunktidel;

osalejate protsent, kelle BCVA vähenes algtasemest vähemalt 15, osalejate protsent, kelle BCVA kasv algtasemest vähemalt 15; CST muutus. Uuringu teises pooles (6-12. kuud) CST muutus.

3. Registri põhine uuring (BRVO): olulisemad teised tulemusnäitajad olid keskmine CST muutus ja ravi vahetanud patsientide tulemused.

4. Registri põhine uuring (CRVO): olulisemad teised tulemusnäitajad olid keskmine CST muutus ja ravi vahetanud patsientide tulemused.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

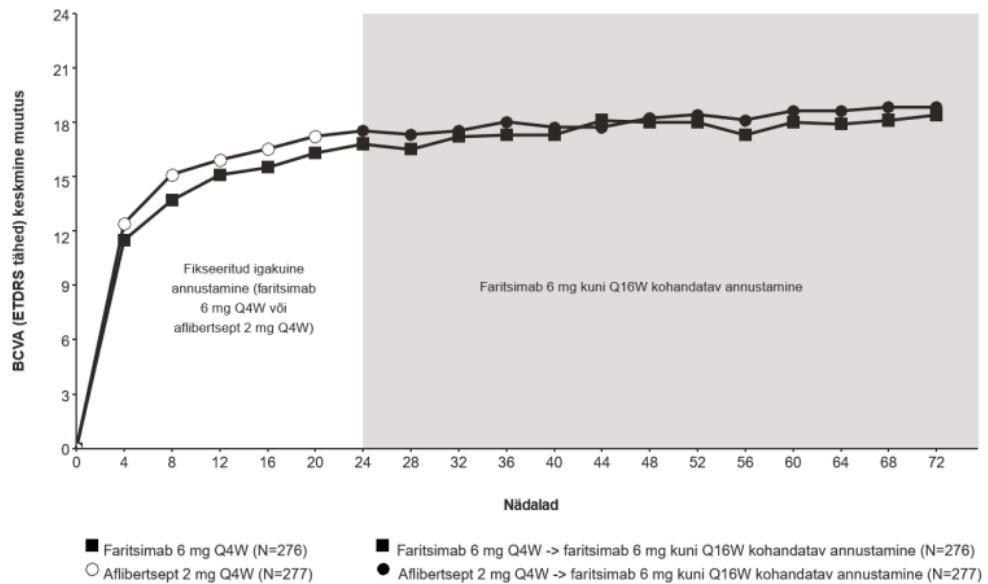
1. BALATON ja COMINO:

Kuna taotluse eesmärgiks on ravivahetus, siis teiseste tulemusnäitajate puhul toome välja olulisemad tulemused:

BCVA muutus uuringusilmas aja jooksul (kuni 72. nädalani).

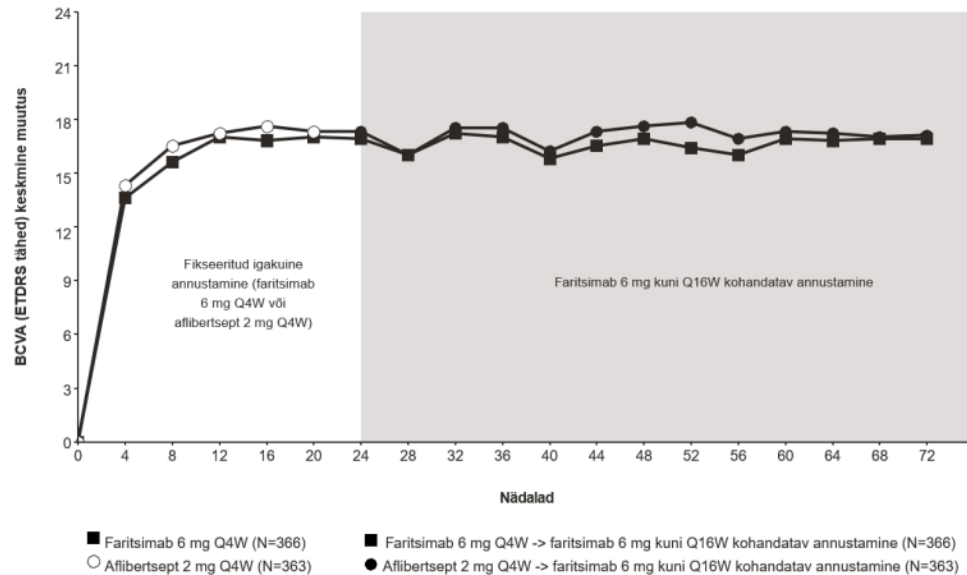
Joonisel 2 ja 3 on näha, et 24. nädalal saavutatud BCVA tulemus püsib mõlemas uuringus kuni 72. nädalani (faritsimabi 6 mg kuni Q16W kohandatav annustamine algas 24. nädalal). 72. nädalal oli BCVA keskmine muutus võrreldes algtasemega nii BALATON-is kui ka COMINO-s faritsimabi ja aflibertsepti osas võrreldav.

Joonis 2. Nägemisteravuse keskmine muutus ravi algusest kuni 72. nädalani uuringus BALATON



Faritsimab 6 mg kuni Q16W kohandatav annustamine algas 24. nädalal, kuid kõik patsiendid ei saanud 24. nädalal faritsimabi.

Joonis 3. Nägemisteravuse keskmine muutus ravi algusest kuni 72. nädalani uuringus COMINO



Faritsimab 6 mg kuni Q16W kohandatav annustamine algas 24. nädalal, kuid kõik patsiendid ei saanud 24. nädalal faritsimabi.

CST muutus

III faasi uuringutes võrkkesta haruveeni oklusiooni (BALATON) ja tsentraalveeni/hemiretinaalse veeni oklusiooniga (COMINO) patsientidel täheldati faritsimabi üks kord iga 4 nädala järel (Q4W) kasutamisel keskmise CST vähenemist ravi algusest kuni 24. nädalani ja see oli võrreldav aflibertsept Q4W puhul täheldatuga. Uuringus BALATON oli keskmine CST vähenemine ravi algusest kuni 24. nädalani faritsimab Q4W puhul 311,4 μm ja aflibertsept Q4W puhul 304,4 μm ; uuringus COMINO olid vastavad väärtused 461,6 μm faritsimabi ja 448,8 μm aflibertsepti puhul. CST vähenemine püsis kuni 72. nädalani, mil patsiendid läksid üle faritsimabi kuni Q16W kohandatavale annustamisskeemile.

Patsientide osakaal erinevates annustamisintervallides

Uuringutes BALATON ja COMINO saavutas 24. ja 68. nädala vahepeal \geq Q12W (Q16W või Q12W) manustamisintervalli vastavalt **81,5% ja 74,0% faritsimabi kuni Q16W kohandatavat annustamisskeemi saanud patsientidest**. Vastavalt 72,1% ja 61,6% nendest patsientidest uuringutes BALATON ja COMINO lõpetasid vähemalt ühe Q12W tsükli ja jätkasid \geq Q12W annustamist ilma manustamisintervalli lühendamiseta alla Q12W kuni 68. nädalani; uuringutes BALATON ja COMINO rakendati kuni 68. nädalani ainult Q4W annustamist vastavalt 1,2%-l ja 2,5%-l patsientidest.

2. SCORE2

Antud uuringu puhul toome välja olulisema tulemusnäitaja (CST muutus):

CST vähenes keskmiselt $-425 \mu\text{m}$ aflibertsepti ja $-387 \mu\text{m}$ bevatsizumabi grupis ($P = 0,83$). Patsiendid (35 silma), kelle ravi vahetati bevatsizumabilt aflibertseptile, CST muutus oli $-125,4 \mu\text{m}$ (95% CI, $-180,9$ kuni $-69,9 \mu\text{m}$; $P < 0,001$)

Patsiendid (14 silma), kes läksid üle aflibertseptilt deksametasooni implantaadile, muutus CST $46,0 \mu\text{m}$ (95% CI, $-80,9$ kuni $172,9 \mu\text{m}$; $P = 0,46$)

Teiste tulemusnäitajate tulemused leiab siit:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2626260>

3. Registripõhise uuringu (BRVO) puhul toome välja olulisemad teised tulemusnäitajad:

Monoteraapia rühmas oli keskmine 36 kuu CST muutus $-184 \mu\text{m}$ ($-199, -169$), ravi vahetanud (vahetus ühelt anti-VEGF-lt teisele anti-VEGF-le) rühmas $-142 \mu\text{m}$ ($-173, -111$) ja steroidile vahetanud rühmas $-110 \mu\text{m}$ ($-157, -62$).

Aflibertsepti puhul täheldati suuremat CST vähenemist ($-147 \mu\text{m}$ vs. $-128 \mu\text{m}$ vs. $-114 \mu\text{m}$; $P < 0,001$) ja oluliselt madalamat ravivahetuse määra (14% vs. 38% vs. 33% ; $P < 0,001$) võrreldes vastavalt ranibizumabiga ja bevatsizumabiga. Ravim vahetati 222 silmal 760-st (29%). Enne ravi vahetust said bevatsizumabi 33% silmadest. Enam kui pooled patsiendid läksid üle aflibertseptile (121 [16%] silma). Väiksem osa patsiente läksid üle steroidravile: deksametasooni implantaat (73 [10%] silma) või triamtsinoloon (10 [1%] silma). Alternatiivsele anti-VEGF ravile üle läinud patsientide (139 [18%] silma) tulemused olid sarnased mittevahetajate tulemustega.

Joonisel 4 on näha, et deksametasooni ravile läinud patsientide CST muutus oli väiksem võrreldes aflibertsepti ravirühmaga.

Joonis 4. Ravivahetuse tulemused BRVO diagnoosiga patsientidel

Original VEGF group	Switched between VEGF agents			Switched to a Steroid agent	
	To: Bevacizumab	To: Ranibizumab	To: Aflibercept	To: Triamcinolone	To: Dexamethasone
<i>Bevacizumab initially</i> 84/252 eyes or 33% switched					
Eyes (% of original group)		23 (9%)	47 (19%)	9 (4%)	16 (6%)
VA Switch, mean (SD)		71 (11)	69 (12)	63 (15)	68 (9)
VA Final, mean (SD)		64 (22)	69 (15)	56 (25)	54 (29)
VA Change after Switch, mean (SD)		-6 (23)	0 (14)	-7 (25)	-14 (23)
CST Switch, mean (SD)		410 (118)	420 (124)	443 (102)	420 (151)
CST Final, mean (SD)		343 (124)	361 (114)	325 (83)	423 (161)
CST Change after Switch, mean (SD)		-67 (100)	-60 (147)	-118 (97)	3 (206)

Rohkem kõrvaltoimeid esines patsientidel, kes läksid üle steroidravile (83 [11%] silma). Neile tehti rohkem katarakti operatsioone (39% vs. 11%; $P < 0,01$) ja sagedamini alustati uut ravi silmasisese rõhu kontrollimiseks (13%). vs. 2%; $P < 0,01$) võrreldes silmadega, mis ei saanud steroide.

4. Registripõhine uuring (CRVO)

Monoteraapia rühmas oli keskmine 36 kuu CST muutus $-310 \mu\text{m}$ ($-337, -283$), ravi vahetanud (vahetus ühelt anti-VEGF-lt üleminek teisele anti-VEGF-le) rühmas $-333 \mu\text{m}$ ($-394, -273$) ja steroidile vahetanud rühmas $-240 \mu\text{m}$ ($-315, -166$).

Algselt said bevatsizumabi 128 patsienti (24%), ranibizumabi 227 patsienti (43%) ja aflibertsepti 172 patsienti (33%). Ravi ebaõnnestumise tõttu otsustati osa patsientide olemasolev ravi vahetada kas mõne muu anti-VEGF ravi vastu (98 [19%] silma) või steroidi vastu (63 [12%] silma). Samuti ka selles uuringus läks suurem osa patsientidest (79 [15%] silma) üle aflibertseptile. Joonisel 5 on välja toodud, et bevatsizumabi grupis otsustati ravi vahetada aflibertsepti vastu 18 silmal (14%) ja ranibizumabi vastu 26 silmal (20%).

Joonis 5. Ravivahetuse tulemused CRVO diagnoosiga patsientidel

Original VEGF group	Switched between VEGF agents			Switched to a Steroid agent	
	To: Bevacizumab	To: Ranibizumab	To: Aflibercept	To: Triamcinolone	To: Dexamethasone
<i>Bevacizumab initially</i> 55/128 eyes or 43% switched					
Eyes (% of original group) *		26 (20%)	18 (14%)	11 (9%)	7 (5%)
VA Switch, mean (SD)		44 (24)	58 (18)	45 (16)	51 (20)
VA Final, mean (SD)		47 (26)	67 (16)	57 (18)	35 (29)
VA Change after Switch, mean (SD)		3 (14)	9 (17)	13 (12)	-16 (20)
CST Switch, mean (SD)		474 (170)	509 (194)	653 (214)	688 (198)
CST Final, mean (SD)		348 (163)	353 (185)	385 (120)	561 (223)
CST Change after Switch, mean (SD)		-126 (202)	-153 (232)	-268 (183)	-127 (231)

Rohkem kõrvaltoimeid esines patsientidel, kes läksid üle steroidravile (63 silma [12%]). Neile tehti rohkem katarakti operatsioone (27% vs. 11%; P = 0,002) võrreldes anti-VEGF ravil olevate patsientidega.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468653022005498?via%3Dihub>

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 (10%)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Konjunktivi hemorraagia (7%), klaaskeha irdumine (4%), silmasisese rõhu tõus (4%), klaaskeha hõljumid (4%), silmavalu (3%).
Rasked kõrvaltoimed	Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid uveit (0,5%), endoftalmiit (0,4%), vitreit (0,4%), võrkkesta rebend (0,2%), regmatogeenne võrkkesta irdumine (0,1%) ja traumaatiline katarakt ($< 0,1\%$).
Võimalikud tüsistused	Pärast VEGF-inhibiitorite intravitreaalset kasutamist esineb teoreetiline risk arteriaalsete trombembooliliste tüsistuste, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkeks. Faritsimabi kliinilistes uuringutes nAMD, DME ja RVO-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>	

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.

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

Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.

Pole kohaldatav

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

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

Alternatiivne THT 365R: anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord on RVO patsientidele Eestis kättesaadav raviametite poolse ametliku heakskiiduta (*off-label*) ravimiga (bevatsizumab). Seoses näidustusvälise kasutamisega puudub kasutataval ravimil SPC - puudub kinnitatud annustamise soovitus ning ülevaade kõrvaltoimetest, ravimi kasutamisega seotud riskid ei pruugi olla adekvaatselt hallatud - puuduvad olulised täiendavad riskivähendamise materjalid patsientidele. Tõenduspõhised anti-VEGF ravimid, millel on Euroopa Liidus (EL) RVO näidustus (alflibertsept ja ranibizumab), ei ole patsientidele riikliku rahastusega kättesaadavad.

Teise ravivalikuna on kasutusel hormoonpreparaadid (THT 366R) ning võrkkesta laserpankoagulatsioon (THT 7807). Hormoonravi kasutamisel on piirangud ja kõrvaltoimed eelkõige on riskirühmas patsiendid, kellel on olemas veel oma lääts, samuti on teada, et laserarmid laienevad ajas.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes				
<i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>				
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 Retinal Vein Occlusion by EURETINA https://euretina.org/resource/guidelines-for-retinal-vein-occlusion-by-the-european-society-of-retina-specialists/ (viimati külastatud 10.10.24)	07 / 2019	Anti-VEGF ravimid on tänapäevane RVO ravistandard, millest kaks ravimit <ul style="list-style-type: none"> • aflibertsept • ranibizumab on EMA (Euroopa raviameti) poolt heaks kiidetud. Lisaks on kliinilises praktikas kasutusel <ul style="list-style-type: none"> • bevatsizumab mida kasutatakse väljaspool ravimi näidustust (off-label).		
		Kortikosteroide kasutatakse RVO-st tingitud maakuli turse raviks lähtuvalt nende toimest vähendada kapillaaride läbilaskvust. Eelkõige patsientidel, kes reageerivad ebapiisava vastusega ainult VEGF-vastasele ravile.		
		Panretinaalse laserfotokoagulatsiooni (PRP) mehhanismiks on peetud isheemilise võrkkesta kahjustamist, mis viib ülejäänud võrkkesta verevarustuse paranemiseni ja VEGF-i tootmise vähenemiseni. Enne VEGF-vastase ravi kasutuselevõttu kasutati BRVO-st tingitud sekundaarse makulaõdeemi korral fokaalset laserfotokoagulatsiooni.		

<p>NICE Guidance: Evidence-based recommendations on faricimab (Vabysmo) for treating visual impairment caused by macular oedema after retinal vein occlusion in adults.</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta1004 (viimati külastatud 15.10.24)</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta1004/evidence/committee-papers-pdf-13496095549</p>	09 / 2024	<p>RVO standardraviks peetakse aflibertsepti ja ranibizumabi. Ühendkuningriigi kliiniliste ekspertide hinnangul ei ole laserfotokoagulatsioon tänapäeval enam RVOst tingitud maakuli turse ravistandard.</p>	
		<p>Faritsimab on alternatiivne võimalus aflibertseptile ja ranibizumabile RVO-st tingitud maakuli tursest tekkinud nägemiskahjustuse raviks täiskasvanutel. Faritsimabi tõendatud ravitulemuse püsivus viitab võimalusele vähendada RVO raviks vajalike süstide ja jälgimisvisiitide sagedust. Selle tulemusena on võimalik tagada tervishoiuressursside tõhusam kasutamine ja pikaajaline kulude kokkuvõtteid.</p>	
		<p>Deksametasooni implantaatide puhul kinnitasid kliinilised eksperdid, et anti-VEGF-id on näidanud, et neil on suurem tõhusus koos parema ohutusprofiiliga võrreldes deksametasoonimplantaadiga, mis võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu silmasisese rõhu tõus ja katarakt. Tuginedes sellele ja kliinilistele kogemustele, võib deksametasooni kasutada ainult patsientidel, kes ei reageeri anti-VEGF-ravimitele. Seetõttu peavad eksperdid deksametasooni teise rea raviks.</p>	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Kliinilise praktika andmebaasi (FRB! register) analüüsid on hinnatud eraldi BRVO ja CRVO patsientide ravitulemusi ning on leitud, et ravi vahetus ühelt anti-VEGF ravimilt teisele või steroidile on vajalik erinevatel põhjustel kuni kolmandikul silmadest. Ravivahetuse tagajärjel on nägemisteravuse säilimise tulemused sarnased, kuid saavutatakse parem efekt silma anotoomiliste kahjustuste vähenemisele (CST, maakuli turse) ning pikendatakse süstimise intervalle. Steroididele üleminek tõstab lokaalsete kõrvaltoimete riski. Alljärgnevalt on toodud ravivahetust peegeldavaid tulemusdetaile:</p>			

- **BALATON ja COMINO uuringud**

Mõlemas uuringus saavutas nii faritsimabi Q4W kui ka aflibertsepti Q4W rühmas 24. nädala jooksul võrkkestasisesse vedeliku (*intraretinal fluid*, IRF) ja võrkkestaaluse vedeliku (*subretinal fluid*, SRF) ja maakuli turse puudumise (määratletud kui CST alla 325 µm) võrreldav hulk patsiente. Samuti täheldati pärast ravivahetust (üleminek aflibertseptilt faritsimabile) püsis nägemise paranemine koos muude saavutataud tulemusetag kuni 72. nädalani. Samuti näitas faritsimabi toime pikemat kestvust ka see, et 24. ja 68. nädala vahepeal saavutas \geq Q12W (Q16W või Q12W) manustamisintervalli vastavalt 81,5% ja 74,0% faritsimabi saanud patsientidest.

- **SCORE2 uuring**

SCORE2 uuringus oli 49 patsienti, kel esialgne anti-VEGF ravi ei andnud soovitud tulemusi (35 patsienti said algselt bevatsizumabi ja 14 patsienti said aflibertsepti). Seetõttu otsustati pärast kuuendat kuud ravi vahetada. Algselt bevatsizumabi saanud patsiendid läksid üle aflibertsepti ravirühma ning varasemalt aflibertsepti saanud patsiendid läksid üle deksametasooni implantaadile. Aflibertsepti saanud patsientide ravi tulemused 12. kuul näitasid statistiliselt olulist paranemist nii nägemisteravuses kui ka CST paksuses. Ligikaudu 10 tähte saadi juurde ja CST vähenes -125,4 µm. Deksametasooni saanud patsiendid said juurde ligikaudu 3 tähte ja CST muutus oli 46,0 µm.

- **Registripõhine uuring (BRVO)**

Ravim vahetati 222 silmal 760-st (29%), kuna esialgne ravi ei andnud soovitud tulemusi (olid vähemalt 2 anti-VEGF süsti saanud). Enne ravi vahetust said bevatsizumabi 33%, ranibizumabi 38% ja aflibertsepti 14% silmadest. Enam kui pooled patsiendid läksid üle aflibertseptile (121/760 [16%] silma). Väiksem osa patsiente läksid üle steroidravile: deksametasooni implantaat (73/760 [10%] silma) või triamtsinoloon (10/760 [1%] silma).

Patsiendid, kes läksid bevatsizumabilt üle triamtsinoloonile, kaotasid 7 tähte ja deksametasooni ravile üle läinud patsiendid kaotasid 14 tähte. Patsientidele, kes läksid anti-VEGF ravilt üle steroididele (83 [11%] silma), tehti rohkem katarakti operatsioone (39% vs. 11%; $P < 0,01$) ja sagedamini alustati uut ravi silmasisesse rõhu kontrollimiseks (13% vs. 2%; $P < 0,01$) võrreldes silmadega, mis ei saanud steroide.

- **Registripõhine uuring (CRVO)**

Ravim vahetati 160 silmal 527-st (30%). Enne vahetust said bevatsizumabi 24%, ranibizumabi 43% ja aflibertsepti 33% silmadest. Anti-VEGF ravimite vahel vahetanud patsientide (98 [19%] silma) nägemisteravuse paranemine oli 11 tähte. Patsiendid, kes läksid üle steroidile (63 silma [12%]), sealhulgas triamtsinoloon (14 silma) või deksametasoonimplantaat (49 silma), oli nägemise muutus 3 aasta jooksul väga väike ja neile tehti uuringu ajal sagedamini katarakti operatsioone (27%) kui silmadele, mida ei ravitud steroididega (11%; $P = 0,002$). Keskmise CST muutus anti-VEGF ravimite vahel vahetanud grupis oli -333 µm (-394, -273) ja steroidile üle läinud patsientide puhul oli see -240 µm (-315, -166).

Eelpool toodud uuringutest saab teha järeldused, et ravivahetus ühelt anti-VEGF-lt (bevatsizumabilt) teisele anti-VEGF-le võib parandada silmanägemist ning samuti on anatoomilised tulemused paremad.

Steroidide kasutamise puhul suurenes katarakti operatsioonide arv ning sagedamini alustati uut ravi silmasisese rõhu kontrollimiseks. See omakorda hõlmab lisaviite IOP jälgimiseks (deksametasooni implantaadi puhul iga 2-8 nädala tagant pärast süstimist) (EURETINA). Samuti viitab NICE juhisele, et anti-VEGF-1 on parem ohutusprofiil võrreldes steroididega ning viimast tuleks kasutada juhtudel, mil ükski teine anti-VEGF ei ole andnud soovitud tulemust.

Faritsimabi registreerimisuuringute (BALATON ja COMINO) teisest ehk ravivahetust käsitlevast faasist saab järeldada, et aflibertseptilt faritsimabile üle viidud patsientidel püsis varem saavutatud efekt vähemate süstetega, mistõttu võib öelda, et ravivahetus eelnevalt anti-VEGF ravimilt faritsimabile on tõhus ja saavutatud efekt püsib. Faritsimabi ei ole tema lühikese kasutusaja tõttu laiemalt kaasatud ravivahetuse uuringutesse ega ka andmebaaside analüüsi, siis võib eeltoodud uuringute tulemuste valguses anti-VEGF ravi vahetuse tulemused kaudselt ekstrapoleerida faritsimabile.

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 kuni 1 tundi. Eesmärk on need süstiviisid hoida võimalikult lühikeseks: kuna neid on palju (nt 8 korda aastas, siis on oluline, et patsient ei peaks kliinikus viibima pikka aega).

Senise ravitulemuse ja haiguse dünaamika hindamiseks määratakse nägemisteravus, mõõdetakse silmasisene rõhk ja tehakse pilulambi uuring silma eesmise osa hindamiseks. Seejärel vaadatakse silmapõhja vastavate luupidega. Visualiseerivate uuringutena kasutatakse maakuli OCT-d (silmapõhja optiline koherentne tomograafia) ja silmapõhja fotograferimis 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 ning 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 → Fluorestsentne 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>	<p>Tuginedes BALATON uuringu individualiseeritud ravi-ja-pikenda perioodi (48 nädalat) annustele, mis järgnes 24 nädalasele võrdsustatud algannuste perioodile, on eelduslik süstete vajadus esimesel raviaastal keskmiselt 7 süstet ja teisel raviaastal 4,9 süstet (mediaan).</p> <p>Faritsimabi soovitatav annus on 6 mg (0,05 ml lahust), mis süstitakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel (üks kord kuus); vajalikuks võib osutada 3 või enam järjestikust igakuist süstet. Seejärel ravi individualiseeritakse ravi-ja-pikenda põhimõttel. Arsti poolt patsiendi individuaalsetele anotoomilistele ja/või nägemistulemustele antud hinnangu põhjal võib manustamisintervalli pikendada kuni 4 nädala kaupa. Kui anotoomilised ja/või nägemistulemused muutuvad, tuleb raviintervalli vastavalt kohandada, ning kui anotoomilised ja/või nägemistulemused halvenevad, tuleb rakendada intervalli vähendamist. 4-nädalastest süstetevahelistest intervallidest lühemaid ja pikemaid intervale ei ole uuritud. Ravivisiitide vaheline jälgimine kavandatakse arsti äranägemisel patsiendi seisundist lähtuvalt, 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</i>	

<i>kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>
Teenuse osutamiseks vajaminev personal on nimetatud asutustes olemas ning ei vaja lisakoolitust.
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>
Vajalik infrastruktuur on olemas, kuna silmasiseseid süste teostakse juba aastaid.

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	Faritsimabi on varasemalt Eestis kasutatud silmahaiguste ravis registreeritud näidustustel (nAMD, DME).
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 tõenduspõhisuse 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 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhi (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</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku

		<i>lisanduda teenusele aasta algusest</i>	
1. aasta	~172 patsienti	mediaan 7 süstet	~ 1204 süstet
2. aasta	~172 patsienti ja ~10 uut patsienti	mediaan 4,9 süstet	~843 süstet ja lisaks uute patsientide ~70 süstet, kokku ~913 süstet
3. aasta	~172 patsienti ja ~10 uut patsienti		kokku ~913 süstet

9.3 Prognosi aluse selgitus

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

Lähtuvalt Tervisekassa andmetest on RVO ravivajadusega (2023. aasta andmetel 520 patsienti) patsientide seas BRVO diagnoosiga 97% anti-VEGF (365R THT koodiga) ravi saavatest patsientidest. Fight Retinal Blindness (FRB!) laiaulatusliku mitmekeskuselise, rahvusvahelise, BRVO andmebaasi uuringu põhjal vajab anti-VEGF ravi vahetust 29% anti-VEGF monoteeraapia patsientidest.

Vastavalt anti-VEGF-ile olid registri alusel ravi vahetuse määrad: bevatzumabilt 33%, ranibizumabilt 38% ja aflibertseptilt 14%. Seega võib eeldada, et 33% Eestis anti-VEGF ravi saavatest RVO patsientidest ei saavuta RVO puhul monoteeraapiaga piisavat ravivastust (172 patsienti) ja vajaksid alternatiivset ravi bispetsiifilise antikeha faritsimabiga.

Seda toetab ka THT 366R (kortikosteroidi) kasutus Eestis, mis oli 2023. aasta andmetel arvutuslikult 18% anti-VEGF ravi saavatest patsientidest (366R teenust osutati H34 diagnoosiga 93 patsiendile). Registri andmetel vahetati steroidravile 11% patsientidest. Patsiendid, kes vajasisid steroidravi kaotasid keskmiselt 4 tähte baasväärtusest, vajasisid enam katarakti lõikust vs alternatiivsele anti-VEGF ravile viidud patsiendid (39% vs. 11%; $P < 0,01$) ja enam silmasisese rõhu ravi (13% vs. 2%; $P < 0,01$).

RVO diagnoosiga on Eestis saanud laserteraapiat 2023. aastal 236 patsienti, mis on arvutuslikult 44% anti-VEGF ravivajadusega patsientidest.

FRB! registri andmetel, oli laserravi vajadus vastavalt: fokaalse laseri (*focal laser*) kasutus, nii anti-VEGF kui steroidravile vahetusel 18% ja laserfotokoagulatsioon (*sectoral photocoagulation*) vajadus vastavalt 24% ja 31%, seega tunduvalt madalam kui Eesti patsientidel.

Laserravi on efektiivne BRVO-st tingitud maakuli turse ravis, kuid anti-VEGF preparaatide ajastul, tuleks fokaalset laserravi kaaluda vaid teise rea ravimeetodina. Enamus laserarmidest (89,5%) laienevad ajas; tagumisel poolusel laieneb laseriarm keskmiselt 12,7% aastas (keskperifeerias 7%).

Soovitav on alustada anti-VEGF ravi võimalikult kiiresti ning teha igakuiseid anti-VEGF süsteid kuni saavutatakse maksimaalne stabiilne visus (1/3 patsientidest vajab vaid 3 süsti ja veel 1/3 vajab 6 süsti). Silmapõhja turse olemasolu on praegu oluline näitaja ravi jätkamiseks, mitte visus (silmanägemine).

Sellest lähtuvalt võtsime aluseks, et bispetsiifilise antikeha faritsimabiga vajavad eelkõige ravi patsiendid, kelle esimese kolme anti-VEGF süste tulemus on ebapiisava efektiivsusega.

Lähtuvalt Tervisekassa andmete analüüsist võib neid patsiente olla esimesel aastal 172 ja järgnevatel aastatel lisanduda keskmiselt 10 patsienti aastas.

<p>Faritsimabi tõendatud ravitulemuse püsivus viitab võimalusele vähendada RVO raviks vajalike süstide ja jälgimisvisiitide sagedust. Selle tulemusena on võimalik tagada tervishoiuressursside tõhusam kasutamine ja pikaajaline kulude kokkuhoid.</p>		
<p>9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse raviasutustesse</u>, 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 töövõimetusel	
<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> 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 72,27 €</p> <p>7268 → OCT (Silmapõhja optiline koherentne tomograafia) 24,03 €</p> <p>7263 → Silmapõhja uuring kolmepeegliläätse või Volke luubiga 13,48 €</p> <p>7267 → Silmade refraktsiooni uurimine autorefraktomeetri abil 16,35 €</p> <p>3004 → eriarsti korduv vastuvõtt 25,87 €</p> <p>vajalike THT piirhind kokku alates 1.07.2024: 152 €</p> <p>7261 → Fluorestsentne angiograafia (FA) 76,35€ (lisauuring, mitte kõigile patsientidele vajalik)</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel</u> 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? <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>Osaliselt vähendab 365R teenust, täiendav teave punktis 5.3 ja 9.3.</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 <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>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.</i></p>	<p>Puudub</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Puudub</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehest 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			
<p>11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus</p> <p><i>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, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).</i></p> <p><i>Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p>			
<p>Faritsimabi kulutõhususe kohta teises reas peale bevatsizumabi ei ole mudelit esitada.</p>			
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte</p> <p><i>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.</i></p>			
<p>Esitatakse eraldi</p>			
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes</p> <p><i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>			
11.3.1	Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest
			<i>Kas ravivis 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“

⁹Kättesaadav:

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

NICE (Inglismaa)	September 2024	NICE soovib faritsimabi kasutada maakuli turses tingitud nägemiskahjustuse raviks pärast tsentraal- või haruveeni oklusiooni täiskasvanutel https://www.nice.org.uk/guidance/ta1004
SMC (Šotimaa)	September 2024	SMC soovib faritsimabi kasutada maakuli turses tingitud nägemiskahjustuse raviks pärast tsentraal- või haruveeni oklusiooni täiskasvanutel https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/faricimab-vabysmo-abb-smc2685/
PBAC (Austraalia)	Juuli 2024	PBAC soovib faritsimabi kasutada maakuli turses tingitud nägemiskahjustuse raviks pärast tsentraal- või haruveeni oklusiooni täiskasvanutel https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-07/files/faricimab-psd-july-2024.pdf
CADTH (Kanada)	November 2024	Taotlus on läbivaatamisel, otsust ei ole veel tehtud https://www.cda-amc.ca/search?s=SR0832-000

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 <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Pole kohaldatav

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 paberkandjal koopiad.

- Alforja S, Hunt A, Nguyen V, et al. Three-Year Outcomes of VEGF Inhibitors in Naive Branch Retinal Vein Occlusion: Fight Retinal Blindness!. *Ophthalmol Retina*. 2024;8(10):962-970. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468653024001891?via%3Dihub>
- American Academy of Ophthalmology. 2022. What is macular edema? Available at <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/what-is-macular-edema>.
- Cugati, S., Wang, J. J., Rochtchina, E., and Mitchell, P. 2006. Ten-Year Incidence of Retinal Vein Occlusion in an Older Population: The Blue Mountains Eye Study, *Archives of Ophthalmology*, 124: 726-32
<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/417678>
- EURETINA. EURETINA Whitebook on Prevalence, Incidence and Healthcare Needs for Retinal Diseases in Europe.
<https://euretina.org/resource/euretina-whitebook-on-prevalence-incidence-and-healthcare-needs-for-retinal-diseases-in-europe/>
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Vabysmo SPC.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vabysmo>
- Fiedler, U., Reiss, Y., Scharpfenecker, M., Grunow, V., Koidl, S., Thurston, G., Gale, N. W., Witznath, M., Rosseau, S., Suttorp, N., Sobke, A., Herrmann, M., Preissner, K. T., Vajkoczy, P., and Augustin, H. G. 2006. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation, *Nat Med*, 12: 235-9.

<https://www.nature.com/articles/nm1351>

- Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and cellular biology*. 1996;16(9):4604-13
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC231459/>
- Gale, R., Gill, C., Pikoula, M., Lee, A. Y., Hanson, R. L. W., Denaxas, S., Egan, C., Tufail, A., and Taylor, P. 2021. Multicentre study of 4626 patients assesses the effectiveness, safety and burden of two categories of treatments for central retinal vein occlusion: intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections and intravitreal Ozurdex injections, *British Journal of Ophthalmology*, 105: 1571.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8140590/>
- Gerding, H., Monés, J., Tadayoni, R., Boscia, F., Pearce, I., and Priglinger, S. 2015. Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel, *British Journal of Ophthalmology*, 99: 297.
[https://www.ophtalmologyscience.org/article/S2666-9145\(23\)00034-9/fulltext](https://www.ophtalmologyscience.org/article/S2666-9145(23)00034-9/fulltext)
- Hattenbach, Lars-Olof et al. BALATON and COMINO: Phase III Randomized Clinical Trials of Faricimab for Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology Science*, Volume 3, Issue 3, 100302
- Hunt A, Nguyen V, Bhandari S, et al. Central Retinal Vein Occlusion 36-Month Outcomes with Anti-VEGF: The Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(4):338-345.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468653022005498?via%3Dihub>
- Ip MS, Oden NL, Scott IU, et al. Month 12 Outcomes After Treatment Change at Month 6 Among Poor Responders to Aflibercept or Bevacizumab in Eyes With Macular Edema Secondary to Central or Hemiretinal Vein Occlusion: A Secondary Analysis of the SCORE2 Study. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(3):281–287.
<https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2718837>
- Karia, N. 2010. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options, *Clin Ophthalmol*, 4: 809-16.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2915868/>
- Kida, T. 2017. Mystery of Retinal Vein Occlusion: Vasoactivity of the Vein and Possible Involvement of Endothelin-1, *Biomed Res Int*, 2017: 4816527.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/4816527>

- Laouri, M., Chen, E., Looman, M., and Gallagher, M. 2011. The burden of disease of retinal vein occlusion: review of the literature, *Eye (Lond)*, 25: 981-8.
- Lattanzio, R., Torres Gimeno, A., Battaglia Parodi, M., and Bandello, F. 2011. Retinal vein occlusion: current treatment, *Ophthalmologica*, 225: 135-43.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3178209/>
- Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, Kishi S. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina*. 2004;24(4):507-511.
https://journals.lww.com/retinajournal/fulltext/2004/08000/progressive_enlargement_of_scattered_2.aspx
- McIntosh, R. L., Rogers, S. L., Lim, L., Cheung, N., Wang, J. J., Mitchell, P., Kowalski, J. W., Nguyen, H. P., and Wong, T. Y. 2010. Natural History of Central Retinal Vein Occlusion: An Evidence-Based Systematic Review, *Ophthalmology*, 117: 1113-23.e15.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642010001338?via%3Dihub>
- Narayanan, R., Kelkar, A., Abbas, Z., Goel, N., Soman, M., Naik, N., Sudhalkar, A., Walinjkar, J., Shah, U., and Maksane, N. 2021. Sub-optimal gain in vision in retinal vein occlusion due to under-treatment in the real world: results from an open-label prospective study of Intravitreal Ranibizumab, *BMC Ophthalmology*, 21: 33
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7805171/>
- National Eye Institute. Macular Edema. Available at
<https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/eye-conditions-and-diseases/macular-edema>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. 2011. Ranibizumab (Lucentis®) for the treatment of visual impairment due to macular edema secondary to retinal vein occlusion (RVO). Available at
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta283/documents/macular-oedema-retinal-vein-occlusion-ranibizumab-novartis-submission2>
- Rogers, S., McIntosh, R. L., Cheung, N., Lim, L., Wang, J. J., Mitchell, P., Kowalski, J. W., Nguyen, H., and Wong, T. Y. 2010. The Prevalence of Retinal Vein Occlusion: Pooled Data from Population Studies from the United States, Europe, Asia, and Australia, *Ophthalmology*, 117: 313-19.e1.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2945292/>
- Royal College of Ophthalmologists. 2022. Clinical Guidelines: Retinal Vein Occlusion. January 2022.

<https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2015/07/Retinal-Vein-Occlusion-Guidelines-2022.pdf>

- Sabel BA, Wang J, Cárdenas-Morales L, Faiq M, Heim C. Mental stress as consequence and cause of vision loss: the dawn of psychosomatic ophthalmology for preventive and personalized medicine. *The EPMA journal*. 2018;9(2):133-60.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5972137/>
- Schmidt-Erfurth, U., Garcia-Arumi, J., Gerendas, B. S., Midena, E., Sivaprasad, S., Tadayoni, R., Wolf, S., and Loewenstein, A. 2019. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA), *Ophthalmologica*, 242: 123-62.
<https://karger.com/oph/article/242/3/123/255797/Guidelines-for-the-Management-of-Retinal-Vein>
- Scott, I. U., Campochiaro, P. A., Newman, N. J., & Biousse, V. (2020). Retinal vascular occlusions. *Lancet (London, England)*, 396(10266), 1927–1940.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9546635/>
- Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(20):2072–2087.
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2626260>
- Sivaprasad, S., and Oyetunde, S. 2016. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion, *Clin Ophthalmol*, 10: 939-46.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307696/>
- Suner I, Abreu F, Arrisi P, Kotecha A, Liu Y, Paris L, Retiere A, Willis J. Treat-and-Extend Dosing with Faricimab ▼ in the Phase 3 BALATON and COMINO Retinal Vein Occlusion Trials: 72-week Results and Real-world Patient Cases. *Retina Society* 2024.
<https://medically.roche.com/global/en/ophthalmology/retina-society-2024/medical-material/RetSo-c-2024-presentation-suner-treat-and-extend-dosing-pdf.html>
- Tadayoni R, Paris LP, Danzig CJ, et al. Efficacy and Safety of Faricimab for Macular Edema due to Retinal Vein Occlusion: 24-Week Results from the BALATON and COMINO Trials. *Ophthalmology*. 2024;131(8):950-960.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642024000903?via%3Dihub>

Taotluse esitamise kuupäev	November 2024 (allkirjastatud digitaalselt)
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Kea Kapsta

<p><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<p>Stan Nahkor (allkirjastatud digitaalselt)</p>
<p>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></p>	