

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	<i>Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord</i>
Taotluse number	1064

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;
2. Tõenduspõhisus

### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses äratoodud uuringud on asjakohased ja disainitud taotluses olevat probleemi kajastavad. Tegemist on peamiselt juhtkontroll- edasivaatavate uuringutega, mis vastavad B-kategooria tasemele. (Kirjanduse loetelust puudus Antonopoulos 2011.)

Ealine makulopaatia:

Autorite kollektiiv Zhang et al. artikli näol on tegu metaanalüüsiga, mis võiks kategoriseerida A-kategooria algmaterjaliks. Ehlken 2014 artiklist ilmenb huvitava faktina, et positiivset efekti saadi ka ranibisumaabilt bevatsisumaabile ravi vahetades. Kliinilises mõttes tähendab see seda, et tõenäoliselt ongi AMD korral tegemist patsientidega kelle ravivastus sõltub individuaalsest retseptoorsest struktuurist.

Kõrvaltoimete profiil on kahel kõnealusel ravimil suhteliselt sarnane<sup>3</sup>. On uuringuid, mis viitavad siiski teatavale enamesinemisele bevatsisumaabi kasutajatel, need on ka taotluses välja toodud. Avery 2014 artiklis on välja toodud bevatsisumaabi ja aflibertsepti pikem ekspositsioon vereseerumis vastavate ravimite silmasüsti järgselt võrreldes ranibisumaabiga. Kliinilises kontekstis on tegu siiski suhteliselt madala kontsentratsiooniga võrrelduna onkoloogias kasutatavatega.

Aflibertsepti on hilisem ravim, mistõttu on ka vähem uuringuid AMD ravis kasutatavatelt anti-VEGF-ravimitelt aflibertseptile ümberlülituse kohta. Chang 2013, Wykoff 2014 ja Singh 2014 (tabelis 1 uuringud 4, 5 ja 6) uuringutes toodud tulemused on küll suhteliselt vähese patsientide arvuga saadud tulemus kuid näitab taaskord, et ühelt anti-VEGF-ravimilt teisele ümberlülitudes on võimalik saada raviefekti paranemise. Thorell et al<sup>4</sup> oma uuringus leidis olulise võrkkesta paksuse vähenemise kuid mitte nägemisteravuse tõusu üleminekul eelnevalt anti-VEGF-ravilt ravile aflibertseptiga. Ülevaateartiklis Broadhead 2014 on diskuteeritud muu hulgas ka aflibertsepti teistest anti-VEGF ravimite omadustest, blokeerib lisaks ka platsenta kasvufaktori PGF, ja sellest tulenevalt võimaliku lisaefektist.

Võrkkesta veenisulgus:

Nagu taotluses on märgitud siis ei ole ümberlülituste tulemusi anti-VEGF-ravis ühelt ravimilt teisele kuigi palju publitseeritud. Üheks seletuseks on tõsiasi, et antud seisund on suhteliselt hästi anti-VEGF-ravile alluv ja sageli ei vajata ka suurt arvu süsteid, et haigusseisund kupeerida. Esmaravimina on kõik kõnealused ravimid näidanud uuringutes head ravitulemuslikkus, nagu demonstreerivad ka taotluses äratoodud uuringud. Viidatud uuringu,

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01870427>, tulemused ei ole hinnangu andmise hetkeks veel publitseeritud. Autorite kollektiiv Lehman-Clarke-ga<sup>5</sup> eesotsas leidis oma, küll väikese patsientide arvuga uuringus, positiivse nihke ravitulemuses lülitades ümber ranibitsumaabilt aflibertseptile.

Diabeetiline makulopaatia:

Taotluses on ära toodud mitmed uuringud, kus ranibitsumaab on olnud esmavaliku ravimiks. Uuringuid, mis oleks disainitud ja adekvaatselt läbiviidud (A-B-kategooria) hindamaks ravitulemuste muutust DME korral bevatsisumaabilt ranibitsumaabile ei õnnestunud tuvastada.

Hanhart ja Chowers<sup>6</sup> oma küll väga väikese patsientide hulgaga, uuringus leidsid siiski ravitulemuste paranemise üleminekul ravile ranibitsumaabiga.

DME ravis aflibertseptiga esmaravimina on leidnud häid ravitulemusi, nii nagu ka taotluses on välja toodud, (Korobelnik 2014). Uuringud on hästi disainitud ja korrektselt läbi viidud. Paraku DME ravi aflibertsepti, kui teise rea ravimiga ei ole käesolevaks hetkeks kuigi suurel määral publitseeringuteni jõutud. Anatoomiliste näitajate paranemiseni ravil aflibertseptiga olla jõudnud Karth 2014 oma uuringus, kuid algallikat ei õnnestunud leida.

Kokkuvõtvalt võib öelda, et materjal on koostatud asjatundlikult ja esitatud algallikad on asjakohased.

Taotluses ära toodud ravijuhised on kaasaegsed ja asjakohased.

## 2.2. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Ravi ümberlülitumisel bevatsisumaabilt ranibitsumaabile on tegu ühelt anti-VEGF-ravimilt teisele. Randomiseeritud uuringud CATT<sup>7</sup> ja IVAN<sup>8</sup> on näidanud mõlema molekuli sarnast raviefekti. Nn *face-to-face*-uuringutes ei ole ilmnenud ühe molekuli selget ravitoime paremust teise suhtes. Ravis kõnealuste ravimitega ei ole ilmnenud olulisi erinevusi raviga seotud olnud surmajuhtudes, samuti ei ole sedastatud haigusjuhtude vähenemist. Üle minnes ühelt ravimilt teisele ei ole oodata oluliselt pikemaid haiguse remissiooni- või haigusvabasid perioode. Kuna tegemist on toime mõttes analoogsete ravimitega siis ei ole ka oodata olulist muutust patsientide elukvaliteedis, mis sõltuks otseselt toimivast molekulist. Küll on esitatud taotlus ratsionaalne selles mõttes, et kui ühele molekulidest, antud taotluses bevatsisumaabil toime puudub või on ravimi mõju vähenenud siis on võimalus patsienti ravida analoogse ravimiga, ranibitsumaabiga, millele, nagu mitmed uuringud näitavad, raviefekt on olemas. Arvestades sellega, et haigestunud on eksudatiivse ealise makulopaatia korral võrkkesta terava nägemise ala, kollatähn, siis sellistel ravijuhtudel käib sisuliselt mäng „elu ja surma“ peale, küsimuse all on patsiendi võime lugeda, kirjutada ja teha muid teravat nägemist vajavaid tegevusi.

Taotluses toodud uuringud on adekvaatsed ja asjakohased. Tegemist on juhtkontroll-uuringutega, puuduvad kontrollgrupid – tegemist ei ole

randomiseeritud uuringutega. Kliinilises mõttes on tegemist olulise probleemiga nii eksudatiivse AMD kui diabeetilise makulopaatia ravis. DME anti-VEGF-ravi on ametlikult lubatud alates 2014-st aastast, erialasesse kirjandusse ei ole veel jõudnud randomiseeritud uuringuid anti-VEGF-ravis ümberlülitustest ühelt molekulilt teisele nii eksudatiivse AMD kui DME ravis.

Oma hiljuti avaldatud uuringus leidis DRCR.Net<sup>9</sup> oma multitsentrilises randomiseeritud uuringus suhteliselt positiivseid tulemusi DME ravis anti-VEGF-preparaatidega. Suhteliselt paremaid tulemusi, eriti raskekujuliste DME-juhtude puhul andis aflibertsept. Ravi ümberlülitamisel bevatsisumaabilt aflibertseptile on, küll anti-VEGF-ravi piires, siiski tegu ümberlülitusega ühelt molekulilt teisele. Chang et al<sup>10</sup> oma uuringus leidsid pooltel patsientidel nägemisteravuse tõusu eelnevalt teiste anti-VEGF-ravimitega ravitud juhtudest. Nägemisteravust säilitavat efekti saadi ka taotluses äratoodud, küll juhtkontroll, uuringutes. Aflibertsept on suhteliselt hiljuti, saanud kasutamissoiguse nii eksudatiivse AMD ja DME raviks. Oma, suhteliselt hiljuti publitseeritud retrospektiivses uuringus leidis Pinheiro-Costa J<sup>11</sup> suhteliselt häid kliinilisi tulemusi nii nägemisteravuse kui anatoomiliste näitajate paranemisel eelnevalt anti-VEGF-ravilt ümberlülitusel aflibertseptile. Kirjandusest ei õnnestunud leida randomiseeritud uuringuid ravi ümberlülituse toimest eelnevalt anti-VEGF-ravilt ravile aflibertseptiga.

### 2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Bevatsisumaab ja ranibitsumaab on näidanud randomiseeritud uuringutes nagu CATT<sup>7</sup> ja IVAN<sup>8</sup> madalat lokaalsete ja väga madalat süsteemsete kõrvaltoimete profiili. Samuti ei ole randomiseeritud uuringud VEGF trap-eye, VIEW 1 ja VIEW 2 näidanud aflibertsepti suuremat kõrvaltoimete ja tüsistuste esinemist võrrelduna eelnimetatutega<sup>12</sup>.

Tüsistused on rõhuvas enamuses lokaalsed ja ei ole kliiniliselt väga olulised. Ei ole oodata ühelt ravimilt üleminekul teisele ravimile kõrvaltoimete tõusu, kuna ravimi manustamisviis ja –tehnika ei ole erinevad.

Taotluses on käsitletud teemal asjatundlikult ja adekvaatselt.

### 2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotluses toodud lakoonilise kokkuvõttega tuleb nõustuda. Kõik protseduurid ja nende näidustused, koos kliinilist seisust fikseerivate uuringutega fikseeritakse haiguslukku. Anti-VEGF-ravi on kohaldatakse kindlatel kliinilistel näidustustel ja kindla raviskeemi alusel. On uuringutele toetuva analüüsi ja kliinilise kogemuse baasil vaja kokku leppida selles mitu süstet eelneva anti-VEGF-preparaadiga tuleb teha ja milliste kliiniliste näitajate juures saab ja tuleb ümber lülitada taotluses olevatele ravimitele. Refereeritud uuringutes on selleks keskmiseks arvuks olnud kolm süstet.

### 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Anti-VEGF-ravis on Eestis kasutusel bevatsisumaab. Teised anti-VEGF-ravimid eksudatiivse AMD ja DME ravis puuduvad nii Eestis kui ka mujal maailmas.

### 4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses väljatoodud materjalid on adekvaatsed ja asjakohased. Käsitletud on eri maade ravijuhiseid, mis on tõenduspõhised. Loetellu ja teemakäsitlusse midagi lisada ei ole.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Eelmises punktis kajastatud juhtnööride aluseks on laiapõhjalised baasuuringud ja randomiseeritud uuringud patsientidel. Tegemist on paljudes arenenud meditsiiniga maades patsientidele teatud ulatuses kompenseeritud ning selle kaudu on ravimid küllalt laialt kasutuses ning nende kasutamise kogemus on märkimisväärne.

Eestis on ravi eest ranibitsumaabi ja aflibertseptiga tasunud patsiendid ise. Tulenevalt ravimi suhteliselt kõrgest hinnas ei ole kliiniline kogemus küll võrreldav bevatsisumaabi omaga kuid olemasoleva kogemuse pinnalt võib sedastada, et ravi tulemuslikkuses ei ole erinevusi.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses toodud raviks vajamineva tegevuse kirjeldus on küll lakooniline kuid täpne ja korrektne. Kirjeldatud viisil kasutatakse anti-VEGF-ravi kogu arenenud meditsiiniga maailmas. Täiendusi või täpsustusi lisada ei ole, tegevus on analoogne kõikide silmasiseste süstidega.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses on toodud teenust vajavate patsientide mahuks 15% anti-VEGF-ravi saanustest. Sellist prognoosi on keeruline anda, ei leidnud ka publikatsioonide hulgast sellist uuringut. Tegemist on kliinilisel äratundmisel põhineva hinnanguga. Kuna taotluse koostajad on vastava ala tunnustatud spetsialistid Eestis siis ei jää muud üle kui usaldada nende prognoosi.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi, üheski publitseeritud uuringus ei ole selliseid tulemusi saadud.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

Tegemist on sama protseduuriga, mis kõikidel silma klaaskehasisestel süstidel. Mingeid lisatingimusi, -väljaõpet või stukturimuutusi vaja läbiviija ei ole.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Taotluses toodud argumendid on korrektsed ja tegelikkusele vastavad. Taotlus puudutab anti-VEGF-ravis teise rea ravimeid.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Alates ajas mil? Haigekassa võttis üle anti-VEGF-ravi eest maksmise kohustuse tunduvad ravimahud olema püsinud prognoositud vahemikes. Sama võib prognoosida ka kõnealuste, teise rea, ravimite kasutuse kohta. Konkreetsete hinnad taotletavatele ravimitele kujuneksid ilmselt läbirääkimiste tulemusena. Julgeksin usalda taotluse koostajate arvamust selle kohta, et ravimi tootjad/müügiloo hoidjad on valmis selleteemalisteks aruteludeks.

## 12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Teise rea anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord	
Ettepaneku esitaja	Eesti Oftalmoloogide Selts	
Teenuse tõendus põhisisu taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Taotluses kasutatud materjalid on tõendus põhised. Kasutatud on peamiselt B-kategooria uuringuid, ning üksikuid randomiseeritud, A-kategooria, algallikaid.	
Senine praktika Eestis	Anti-VEGF ravi on kasutusel olnud Eestis viimased kümme aastat. Käesoleva taotluse sisu on laiendada kompenseeritavate ravimite ringi.	
Vajadus	Hinnanguliselt on ravitõrksaid, ( <i>non-responder</i> ), 15% kõikidest anti-VEGF-ravi vajajatest. See on hinnanguline hulk patsiente kes taotletavat ravi vajavad.	
Muud asjaolud		
Kohaldamise tingimuste lisamine	Konsensuslikku kokkulepet vajavad kriteeriumid millise eelneva ravi foonil hinnatakse patsient nõ ravitõrksaks ja kohaldatakse teisest taotletavate ravimitega.	

## 13. Kasutatud kirjandus

1. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann R, Eldem B, Monés J, Richard G, Bandello F<sup>1</sup>; European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Br J Ophthalmol. 2014 Sep;98(9):1144-67. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702.
2. <http://www.icoph.org/taskforce-documents/diabetic-retinopathy-guidelines.html>
3. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, D'Amico R, Dickersin K, Kodjikian L, Lindsley K, Loke Y, Maguire M, Martin DF, Mugelli A, Mühlbauer B, Püntmann I, Reeves B, Rogers C, Schmucker C, Subramanian ML, Virgili G. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Sep 15;9:CD011230. doi: 10.1002/14651858.CD011230.pub2.
4. Thorell MR, Nunes RP, Chen GW, Doshi RR, Dugar J, George MK, Kim BT, Lowrance MD, Modi D, Nahas Z, Gregori G, Yehoshua Z, Feuer W, Rosenfeld PJ. Response to aflibercept after frequent re-treatment with bevacizumab or ranibizumab in eyes with neovascular AMD. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2014 Nov-Dec;45(6):526-33. doi: 10.3928/23258160-20141118-07.
5. Lehmann-Clarke L, Dirani A, Mantel I, Ambresin A. The Effect of Switching Ranibizumab to Aflibercept in Refractory Cases of Macular Edema Secondary to Ischemic Central Vein Occlusion. Klin Monbl Augenheilkd. 2015 Apr;232(4):552-555. Epub 2015 Apr 22.
6. Hanhart J, Chowers I. Evaluation of the Response to Ranibizumab Therapy following Bevacizumab Treatment Failure in Eyes with Diabetic Macular Edema. Case Rep Ophthalmol. 2015 Feb 10;6(1):44-50. doi: 10.1159/000375230.
7. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, Reeves BC; IVAN study investigators. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. Lancet. 2013 Oct 12;382(9900):1258-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61501-9. Epub 2013 Jul 19.
8. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011 May 19;364(20):1897-908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673. Epub 2011 Apr 28.
9. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL,

- Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, N Engl J Med. 2015 Mar 26;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264. Epub 2015 Feb 18
10. Chang AA, Li H, Broadhead GK, Hong T, Schlub TE, Wijeyakumar W, Zhu M. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):188-92. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.035. Epub 2013 Oct 18.
11. Pinheiro-Costa J1, Costa JM, Beato JN, Freitas-da-Costa P, Brandão E, Falcão MS, Falcão-Reis F, Carneiro ÂM Switch to Aflibercept in the Treatment of Neovascular AMD: One-Year Results in Clinical Practice. *Ophthalmologica*. 2015 Apr 17. [Epub ahead of print]
12. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzbach G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration *Ophthalmology* 2012 Dec;119(12):2537-48. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006. Epub 2012 Oct 17. Erratum in: *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):209-10.