

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

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Oftalmoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Ravi tn 18, Tallinn AS Ida-Tallinna Keskhaigla Silmakliinik</i>
Telefoni- ja faksinumber	6207130 faks 6207132
E-posti aadress	veiko.reigo@itk.ee ; katrin.hannus@itk.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Veiko Reigo, Katrin Hannus</i> <i>ITK Silmakliinik</i> <i>Ravi tn. 18, Tallinn</i>
2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	365R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Vt p 3.1</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid

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

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

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

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

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

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

3. Tõendus põhisis ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Alates 2014 aastast on Haigekassa tervishoiuteenuste nimekirjas teenus koodiga 365R *Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord*, mis katab ravikulud bevacizumaabiga.

Tegu on ravimiga, millel puudub registreeritud näidustus silmasiseseks süsteks, kuid mis kliiniliste uuringutega on tõestanud oma efektiivsust antud näidustustel. Siiski on olemas kliiniline kontingent patsiente kes antud rahastamisskeemi juures peavad oma ravi eest ise tasuma alternatiivse anti-VEGF ravimi eest või raha puudumisel ravist loobuma. Nendel patsientidel tekivad esimeses reas kasutatava ravi toime nõrgenemise ilmingud ehk tahhüfülaksia. *Binder 2012* uuringust selgus, et umbes 10% patsientidel tekkis resistentsus kasutatud ravimile peale 8 bevacizumaabi süsti ning ka annuse suurendamine ei taganud ravitoimet. *Eghøj 2012* leidis oma uuringus, et 2% patsientidest tekkis tahhüfülaksia. Eestis võiks nende patsientide osakaaluks võtta maksimaalselt 5% wAMD patsientidest.

Nendel juhtudel on osutunud efektiivseks teise anti-VEGF ravimi kasutamine, mis päästab patsiendi pimedaks jäämisest ja invaliidistumisest.

Alates 2014. aastast on Haigekassa poolt lisatud uue teenusena (teise rea valikuna) silmasisene süst hormoonpreparaadiga (kood 366R, hind 184,34 eur) mida rakendatakse silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia raviks juhul, kui ravi kolme järjestikuse anti-VEGF ravimi süstiga ei ole olnud efektiivne või kui patsient ei saa kasutada anti-VEGF ravi kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu.

Hetkel on neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni patsiendid aga ilma alternatiivse kompenseeritud ravivõimaluseta.

Käesolevaga taotleme ravimi aflibertsept (Eylea) lülitamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus olevasse teenusesse 365R vastavalt:

(30) Koodiga 365R tähistatud tervishoiuteenus rakendatakse neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK kood: H35.32 raviks.

(31) Ravi alustamiseks anti-VEGF ravimiga peavad olema täidetud järgmised tingimused:

- 1) diagnoos on pandud optilise koherentstomograafia ja/või fluorestsüangiograafia meetodil ning kliiniliste tunnuste järgi;
- 2) visus 0,1 või parem;
- 3) visus alla 0,1, kui haiguse sümptomid on kestnud vähem kui 3 kuud või kui tegemist on paremini nägeva silmaga.

Punkti 32 muudatus oleks järgnev: (32) ravi bevacizumabiga lõpetatakse või asendatakse aflibertseptiga, kui 3 järjestikuse süstega ravitoime puudub või tekib ravimiga seotud põletik, või kui patsient ei saa kasutada bevacizumabi kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu. Aflibertsepti süstide

arv ühele patsiendile on piiratud maksimaalselt 5 süstiga aastas.

Eylea (aflibertsept) on rekombinantne sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga. Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Aflibertsept toimib lahustuva retseptorina, mis seob VEGF-A-d ja PlGF-i suurema afiinsusega kui nende loomulikud retseptorid, ja suudab seega takistada viimaste seondumist VEGF-i retseptoritega ning nende aktiveerumist.

Eylea on näidustatud täiskasvanutel:

- ealise neovaskulaarse (märja) maakula degeneratsiooni (AMD) raviks;
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon - BRVO või tsentraalveeni oklusioon - CRVO) tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud halvenenud nägemise raviks;
- diabeetilisest maakula ödeemist (DME) tingitud halvenenud nägemise raviks;
- müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni (*myopic CNV*) tagajärjel tekkinud halvenenud nägemise raviks.

Makula ealine degeneratsioon (*age-related macular degeneration, AMD*) on maailmas väga levinud haigus ja see on peamine pimeduse põhjus üle 50-aastaste inimeste seas (WHO andmed). Maailmas on AMD eri vormidesse haigestunud umbes 30 miljonit inimest. Makula degeneratsioon esineb kas mitteneovaskulaarse (kuiva) või neovaskulaarse (märja) vormina. Märj AMD (wAMD) moodustab 10-20% kõikidest AMD vormidest ja on raske nägemiskahjustuse põhjuseks 90% juhtudel.

Kuiv AMD vorm võib haiguse progresseerudes üle minna märjaks vormiks. Märj AMD (wAMD) on põhjustatud patoloogiliste veresoonte kasvust (koroidea neovaskularisatsioon) makulasse e. kollatähni (teravalt nägev koht silmapõhjas). Need patoloogilised veresooned lasevad verd ja vedelikku läbi põhjustades võrkkesta kahjustusi ja düsfunktsioone, mille tulemusena tekivad nägemisvälja keskel pimedad alad. See võib wAMD patsientidel põhjustada täielikku nägemiskaotust. Märj AMD on ägeda kuluga ja agressiivne, võib põhjustada nägemise kaotust 3-6 kuuga (normaalsest nägemisest pimedaksjäämiseni). wAMD saab angiograafilise pildi alusel jaotada kolmeks alatüübiks: predominantset klassikalist, minimaalselt klassikalist ja varjatult neovaskulaarset.

Neovaskularisatsiooni patogeneesis on oluline roll vaskulaarse endoteeli kasvufaktoril (VEGF), mis on väga spetsiifiline mitogeen endoteeli rakkudele. VEGF on struktuurilt polüpeptiid, mis reguleerib angiogeneesi, veresoonte läbilaskvust ning põletikulisi protsesse. Samuti mängib VEGF võtmerolli koroidea abnormaalse neovaskularisatsiooni stimuleerimisel. Reetina pigmentepiteelil leiduv suure kontsentratsioon VEGF tagab reetina pigmentepiteeli ja fotoretseptorite adekvaatse verevarustuse. Hüüpoksia, oksüdatiivne stress ja muutused Bruchi membraanil põhjustavad VEGF-i kontsentratsiooni patoloogilise tõusu reetinas. Aktiviseerunud proliferatsiooni ja ekstravaskulaarsete rakkude tõusu tõttu formeerub fibriin tagab endoteeli rakkude kasvu ja migratsiooni, mille tulemusel tekib patoloogiline neovaskularisatsioon.

Teenuse osutamise näidustuseks on RHK-10 haiguste klassifikatsiooni alusel Eestis kood on **H35.32** *Neovaskulaarne (märj) makula ealine degeneratsioon.*

Kokkuvõttes võib öelda, et aflibertsept on teistest anti - VEGF ravimitest erinev kuna blokeerib lisaks ka platsenta kasvufaktori PlGF ja annab sellest tulenevalt võimaliku lisaefekti. Järgnevas punktis 3.2 kajastatud kliiniliste uuringute alusel võib öelda, et väga oluline tulemuste saavutamiseks on adekvaatne ja piisav ravi ning õigeaegne arstlik otsus ravi vahetamiseks ravirefraktaarsetel juhtudel, mis annab võimaluse patsientide nägemisteravuse säilitamiseks ja väldib invaliidistumist.

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

Eylea registreeriti Euroopa Liidus 2012. aasta novembris. Eylea (aflibertsept) uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „aflibercept” ja “macular degeneration” ja otsingukriteeriumiks oli täistekstina kättesaadavad inglise keelsed artiklid (*Full text, Humans, English*). Otsingu tulemusel leiti 140 uuringut. Kahe registreerimise aluseks oleva uuringu VIEW1 ja VIEW2 tulemused on publitseeritud artiklis ***Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration***, mis ilmus ajakirja *Ophthalmology* 2012. aasta detsembri numbris (*Heier 2012*) Artikkel on leitav järgneval lingil <http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420%2812%2900865-2/fulltext>.

Kuna Eylea sai müügiloo alles 2012. aasta lõpus, siis on wAMD teises reas kasutamisel publitseeritud prospektiivsete uuringute hulk piiratud, uute prospektiivsete uuringute publitseerimisel esitame need täiendavalt. Alljärgnevalt on äratoodud käesolevaks hetkeks publitseeritud 5 prospektiivse aflibertsepti teise rea uuringu lühikirjeldus.

Allolevas tabelis 1 uuring 1 (*Chang 2013*) on läbiviidud patsientidel, kes ei allunud esimese rea ravile anti-VEGF ravile. Prospektiivses kontrollgrupita avatud kliinilises uuringus osales 49 patsienti, kes olid eelnevalt saanud anti-VEGF ravi ja kellele puudus raviefekt. Uuring toimus augustis-oktoobris 2012 ja patsiente jälgiti 24 nädalat. Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid saanud anti-VEGF ravi vähem kui 6 kuud tagasi ja vaatamata ravile püsis neil sub- ja/või intraretinaalne vedelik. Parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA, *best-corrected visual acuity*) oli 35 ja 90 vahel ETDRS skaalal. 24-nädalase perioodi jooksul manustati patsientidele 2mg aflibertsepti vastavalt raviskeemile - 0, 4, 8, 16. ja 24. nädalal. Kõigil patsientidel jälgiti parimat korrigeeritud nägemisteravust ETDRS skaalal, mõõdeti silmasisest rõhku ja igal visiidil tehti OCT. Aflibertsepti-ravi tulemusel paranes nii nägemisteravus kui ka reetina paksus võrreldes algnäitudega ($P < 0.001$). 24. nädalaks lisandus ETDRS skaalal 6,9 tähte ja reetina paksus vähenes 89.4 µm. Kokkuvõttes leitakse, et aflibertsept on efektiivne patsientidel, keda on eelnevalt ravitud anti-VEGF ravimiga.

Tabelis 1 toodud uuring 2 (*Wykoff 2014*) on prospektiivne avatud ühehaaraline uuring, kus osalesid ravile raskesti alluva (*recalcitrant*) wAMD patsiendid, kes olid eelnevalt saanud raviks kümneid ranibizumabi süste. Uuringu eesmärk oli teada saada, kas aflibertsepti ravi säilitab või isegi parandab nägemisteravust ja anotoomilisi muutusi neil patsientidel, kes olid väga hästi kirjeldatud/jälgitud, kuna osalesid eelnevalt SAVE uuringus (NCT01025232). Uuringu tulemusel leiti, et neil eelnevalt ranibizumabi saanud ravile raskesti alluvatel patsientidel säilis aflibertsepti raviga keskmine nägemisteravus ja olulisel määral paranes silmapõhja anotoomia (reetina paksus).

Tabelis 1 nimetatud uuring 3 (*Singh 2014*) oli prospektiivne avatud ühehaaraline uuring, kus osalesid wAMD patsiendid, kes olid eelnevalt saanud vähemalt ühe ranibizumabi või bevatsizumabi süsti. Uuringu eesmärk oli hinnata aflibertsepti efektiivsust ja ohutust eelnevalt anti-VEGF ravi saanud wAMD patsientidel. Keskmiselt olid uuringusse kaasatud patsiendid saanud vähemalt 9 ravisüsti. Aflibertsepti ravi tehti vastavalt registreeritud annustamiskeemile. Uuringu tulemusel leiti, et aflibertsepti ravi järgselt ilmnis statistiliselt oluline paranemine nii funktsionaalsetes kui anotoomilistes näitajates (parim korrigeeritud nägemisteravus, reetina tsentraalne paksus).

Uuring nr 4 tabelis 1 (*Grewal 2014*) oli juhtkontroll-uuring, kuhu kaasati 21 patsienti (21 silma), kellel oli wAMD, mis ei allunud eelnevale ranibizumab/bevacizumab ravile ning patsiendid lülitati ümber aflibertsepti ravile. Eesmärk oli hinnata neil patsientidel aflibertsepti ravi efektiivsust 12-kuul (visuaalsed ja anotoomilised tulemused). Uuringu tulemusel leiti, et sõltumatult suurest arvust eelnevatest anti-VEGF ravikuuridest ilmnis aflibertsepti kasutamisel anotoomiline paranemine ja nägemisteravus säilis.

Uuring number 5 (*Kawashima 2014*) on prospektiivne interventsionaalne uuring, kuhu kaasati patsiendid ajavahemikus 1.detsembrist 2012 kuni 31.august 2013 ning kes olid saanud ravi ranibizumaabiga rohkem kui 6 kuud ja viimase 3 süsti ajal oli neil esinenud residuaalsed eksudatiivsed muutused või haiguse taasteke. Kõik patsiendid lülitati ümber aflibertsepti ravile (3 kuu jooksul süst 1x kuus, edasi üle kuu). Uuringu

eesmärk oli 6 ravikuul määrata muutused nii nägemisteravuses kui anotoomiliselt: OCT reetina tsentraalne paksus (CRT) ja subfoveaalne PED (*pigment epithelial detachment*).

Lisaks tabelis esitatud uuringutel on 2014. aastal publitseeritud ülevaateartikkel (*Broadhead 2014*).

Ülevaateartiklis nimetatakse aflibertsepti paljulubavaks terapeutiliseks ravivõimaluseks raviresistentsetel wAMD juhtudel, kuna tal on tugevaim sidumisafiinsus anti-VEGF ravimite hulgas ning ta toimib rohkematele angiogeensetele faktoritele kui teised anti-VEGF ravimid, ning selle tulemusel võib nägemisteravus aflibertsepti süsti järgselt püsida stabiilsena üle 3 kuu.

2015. aasta sügisel publitseeriti väga oluline ülevaateartikkel (A kategooria uuring), kus analüüsitakse kõiki siiani ilmunud uurimusartikleid, kus patsiendid on ravirefraktaarsuse tõttu esmasvaliku bevacizumab/ranibizumab-ravilt ümberlülitunud aflibertseptile. Autorid kasutasid allikatena teadusliku kirjanduse andmebaase (*Medline, Cochrane database, Current Contents, PubMed*) ning kaasasid kõik artiklid, kus oli diagnoositud ravile refraktoorne või resistatne wAMD ning patsiendid olid saanud teises ravireas vähemalt ühe aflibertsepti annuse. Leiti 21 uuringut, milles oli analüüsitud 1066 silma ravitulemusi. Nendest uuringutest 5 olid prospektiivsed (6,25,27,32,33) ning 16 retsprospektiivsed (14,17,18, 19, 34 - 45). Kõik antud ülevaates analüüsitud 21 uurimust leidsid oma kokkuvõttes, et bevacizumab/ranibizumab- ravilt aflibertseptile üleminek parandab refraktoorse wAMD ravitulemusi (*Lazzeri 2015*).

Ülevaateartikli eesmärgiks oli analüüsida kirjanduse põhjal anotoomilisi ja funktsionaalseid tulemusi juhtudel kui patsiendid on kasutanud aflibertsepti teise rea ravina peale eelnevat anti-VEGF ravi, püstitada hüpoteesid, mis võiksid olla tahhüfülaksia patofüsioloogilised mehhanismid ning anda võimalikud kliinilised soovitusel kuidas saavutada ravitulemus nende raskete ravijuhtude käsitluses.

Lazzeri et al kokkuvõttes leitakse, et aflibertsepti kasutamine teises reas bevacizumab/ranibizumab-ravi järgselt võib oluliselt parandada refraktoorse wAMD ravitulemusi. Selle efekti saavutamise mehhanism ei ole hetkel veel täiesti selge, kuid sellele vaatamata on oluline patsiendid, kes ei allu esimese rea ravile, lülitada koheselt ümber teise rea ravile kuna nii suureneb võimalus säilitada nägemisteravus.

Tabel 1 wAMD 2 rea uuringud

Jr k nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Intravitreal Aflibercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration, Chang et al	B	49 patsienti, kes eelneva anti-VEGF suhtes resistentsed. BCVA=60.5±16.2 ETDRS tähte; CRT=448.4±141.2 µm	Silmasisene süst	-patsientide osakaal, kellel ETDRS skaalal lisandus/vähenes üle 5 tähte	-reetina paksuse muutus üle >150 mm 24. näd. - 24. näd. BCVA ja CRT muutus võrreldes algnäitajaga -ohutus	NA	24. nädalat
2	Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete		46 ravile raskesti alluva (recalcitrant) wAMD patsienti, kes eelnevalt saanud ranibizumabi (uuringu SAVE	Silmasisene süst	Keskmine BCVA muutus algväärtusest ETDRS -il, keskmine reetina tsentraalne paksuse (CRT) muutus algväärtusest	-aflibercepti süstide arv, - PRN süste vajanute %, - patsientide %, kellel polnud intraretinal,	NA	6 kuud

	<i>responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). Wykoff et al</i>		<i>läbinud patsiendid</i>			<i>subretinal, or subretinal pigment epithelial (RPE) vedelikku 6 kuul - patsientide %, kel vähenes >15 tähe BCVA</i>		
3	<i>A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. Singh et al</i>	<i>B</i>	<i>26 aktiivse subfoveaalse koroidaalse neovaskularisatsiooniga sek. wAMD patsienti, E-ETDRS skaalal nägemine 25–80 tähte, vähemalt 1 eelnev 1.25 mg bevacizumab või 0.5 mg ranibizumab süst</i>	<i>Silma-sisene süst</i>	<i>keskmine reetina tsentraalne paksuse (CRT) muutus algväärtusest 6. kuu vaheanallüüsil</i>	<i>Keskmine BCVA muutus algväärtusest ETDRS -il - maakula mahu ja keskmise reetina tsentraalne paksuse muutus algväärtusest, - patsientide % kellel lisandus või vähenes >15 tähe.</i>	<i>NA</i>	<i>12 kuud</i>
4	<i>Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. Grewal et al (2014).</i>	<i>B</i>	<i>21 patsienti (21 silma), kelle wAMD ei allunud eelnevale ranibizumab/bevacizumab ravile</i>	<i>Silma-sisene süst</i>	<i>Keskmine BCVA muutus algväärtusest keskmine reetina tsentraalne paksuse (CRT) ja maakula mahu muutus algväärtusest</i>	<i>NA</i>	<i>NA</i>	<i>12 kuud</i>
5	<i>Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. Kawashima Y et al (2014).</i>	<i>B</i>	<i>41 patsienti (41 silma), kes ei allunud eelnevale ranibizumab/bevacizumab ravile</i>	<i>Silma-sisene süst</i>	<i>BCVA muutus ja reetina tsentraalne paksuse (CRT) muutused algväärtusest, PED</i>	<i>NA</i>	<i>NA</i>	<i>6 kuud</i>

NA- not available

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

2014. aasta veebruaris publitseeris Ühendkuningriigi silmaarstide ühendus *The Royal College of Ophthalmologists* oma seisukoha, mis käsitleb teise anti-VEGF kasutamist kui esimeses reas kasutatud anti-VEGF ei ole toimunud. Oma arvamuses soovivad nad kaaluda teise anti-VEGF kasutamist juhul kui:

- senini kasutatud anti-VEGF ravim ei ole näidanud kliinilist kasu vaatamata optimaalsele ravile;
- esmasvalikuna kasutatud anti-VEGF ei saa enam kasutada, näiteks allergilise reaktsiooni tõttu;
- edasise ravist on võimalik saada lisakasu, st nägemise paranemist.

NICE hinnangul sobivad raviks ranibizumabi või afliberceptiga wAMD patsiendid, kelle nägemine on >6/96 ja eelnev ravi ei ole raviks sobimatus kriteeriumiks. Seisukoht on leitav järgneval lingil [seisukoht rcophth.ac.uk](http://www.rcophth.ac.uk).

Ravim Eylea on nimetatud wAMD standardraviks järgnevates ravijuhistes:

1. 2014. aasta suvel publitseeriti Euroopa reetina spetsialistide wAMD ravijuhis *Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)*, mis nimetab anti-VEGF ravidena nii ranibizumabi kui ka aflibertsepti tõendus põhise aste I (evidence level I) (*Schmidt-Erfurth 2014*).
2. *The Royal College of Ophthalmologists* 2013. aastal kaasaajastatud wAMD ravijuhis on leitav järgneval lingil <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451§ionTitle=Clinical+Guidelines>
3. Saksamaa silmarstide ühenduse (*German Ophthalmology Association, German Retina Society, Professional Association of Ophthalmologists*) wAMD ravijuhis on kaasaajastatud detsembris 2013 ja leitav järgneval lingil: http://cms.augeninfo.de/fileadmin/stellungnahmen/Stellungnahme_zur_Therapie_der_chorioidalen_Neovaskularisation_bei_Myopie_Dez._2013.pdf

Enne ravi algust soovitavad ravijuhised kinnitada diagnoosi silmapõhja uuringutega. Ravijuhised soovitavad ravi alustada võimalikult kiiresti peale haiguse diagnoosimist, ideaalne oleks kahe nädala jooksul peale sümptomite teket või lesiooni diagnoosimist. Samuti annavad ravijuhised detailseid soovitusi haiguse diagnoosimiseks ja jälgimiseks.

Hetkel kehtivad wAMD ravijuhised ütlevad, et esmavalikuraviks peavad olema anti-VEGF-inhibiitorid ja standardraviks on hetkel ranibizumab ja aflibertsept.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Eylea registreeriti USAs 18.novembril 2011, Austraalias 8.märtsil 2012, Jaapanis 28.septembril 2012 ja Euroopa Liidus 22.novembril 2012. Eestis tuli ravim turule 2013.aastal ning sellest ajast on kümned patsiendid finantseerinud oma ravi ise. Ravim on kompenseeritud Leedus, Tšehhis, Slovakkias, Sloveenias, Rootsis, Norras, Taanis, Soomes, Belgias, Austrias, Saksamaal, Itaalias, Iirimaal, Šveitsis, Inglismaal, Luksemburgis, Hollandis, Hispaanias, Portugalis, Austraalias ja Jaapanis. Enamuses riikides on ravim kompenseeritud läbi haiglavõrgu.

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

Kuna tegu on teenuse muutmise ja taotlusega ja taotletakse alternatiivset ravivõimalust neile patsientidele, kellel ravi bevacizumaabiga ei ole sobiv või ei toimi, siis muud alternatiivid neovaskulaarse makula ealise degeneratsiooniga patsientidel puuduvad.

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

Käesolev taotlus on esitatud tervishoiuteenuse koodi 365R- *Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord* - hinna ja rakendustingimuste muutmiseks. Kood 365R katab esimese rea ravi bevacizumaabiga, kuid jätab alternatiivse anti-VEGF ravi võimaluseta wAMD patsiendid, kellel ravi 3 järjekordse bevacizumaabi süstiga ei ole olnud efektiivne või kui patsient ei saanud kasutada bevacizumaabi kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu. Samas on teise rea ravi rahastatud silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia patsientidele (kood 366R).

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Oftalmoloogia eriala teenus.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Tabel 2 wAMD oodatavad ravitulemused

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus	alternatiiv
1	2	3	4
1 <i>Chang et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	Aflibertsepti patsientide osakaal, kellel ETDRS skaalal lisandus > 5 tähe – 55% patsientidel, keskmiselt lisandus 6,9 tähte. Keskmine reetina tsentraalne paksuse (CRT) muutus algväärtusest – kõikidel visiitidel oluline paranemine. 24. nädalaks keskmine muutus 89,4 µm, 20% patsientidel paranemine üle 150-µm, 63% stabiilne CRT.	Kontrollgrupita uuring
2 <i>Wykoff et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	Keskmine BCVA muutus algväärtusest ETDRS skaalal +0.2 ETDRS tähte (vahemik –10 kuni +13, p=0,71) CRT muutus algväärtusest - kõikidel visiitidel oluline paranemine, vastavalt 1 kuul –23,6 µm ja –27,3µm 6 kuul.	Kontrollgrupita uuring
3 <i>Singh et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	CRT muutus algväärtusest - 38,6µm (p<0.001) 6. kuul, 50% oli leitav anotoomiline paranemine, lisaks 34,6% olid anotoomilised muutused stabiilsed. Keskmine BCVA muutus algväärtusest – paranemine ETDRS skaalal +5,9 tähte (p<0.001). 84,6% patsientidel paranes nägemine, ülejäänutel nägemisteravus ei langenud.	Kontrollgrupita uuring
4 <i>Grewal et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	12 kuuks BCVA oli 0,40±0,28 logMAR (20/50 snellen; vahemik 0–1, P=0,5), CFT vähenes	Kontrollgrupita uuring

		292.71±91.35 mm (vahemik 193–627; P=0,038) ja maakula maht (MV) vähenes 7,33±1,27mm ³ (vahemik 5,07–9,36, P=0,003).	
5 Kawashima <i>et al</i>	Nägemisteravuse säilitamine/ paranemine	6 kuu tulemused: AMD grupis (15 pt) esines statistiliselt oluline CRT paranemine (70,9±77,4; P=0,003), nägemisteravus Landolt järgi: 0,01±0.09, PED paranemine 72,9±83,0	Kontrollgrupita uuring

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

Eylea (toimeaine aflibertsept) ravimi omaduste kokkuvõttes on äratoodud kõik kõrvaltoimed. Ravimil olid enamus kõrvaltoimetest kerged kuni mõõdukad. Ravimi omaduste kokkuvõte on leitavad lingil http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim_vet=inim

Eylea kõige sagedasemad kõrvaltoimed (enam kui 5%) olid konjunktiivi hemorraagia, silmavalu, klaaskeha irdumine, katarakt, klaaskeha hõljumid ja silmasisese rõhu tõus.

Järgnevas tabelis 3 toodud punktis 3.2 nimetatud uuringute kõrvaltoimed.

Tabel 3. wAMD uuringute kõrvaltoimed

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Taotletav teenus	Alternatiiv
1 Chang <i>et al</i>		Aflibertsepti tõsised kõrvaltoimed esinesid 4 patsiendil: <i>Reetina hemorraagia- 2 pt</i> <i>Nägemisteravuse langus - 1 pt</i> <i>Tsüstoidne makulaarne ödeem (silma, mis ei olnud uuringus) - 1pt.</i> <i>Katarrakt – 1pt.</i>	Kontrollgrupita uuring
2 Wykoff <i>et al</i>		Aflibertsept kõrvaltoimed : <i>Silmaga seotud – 13%</i> <i>Kõik tõsised kõrvaltoimed- 24%</i>	Kontrollgrupita uuring
3 Singh <i>et al</i>		Tõsised kõrvaltoimeid 6. ravikuuks ei esinenud	Kontrollgrupita uuring
4 Grewal <i>et al</i>		Ei kirjeldatud uuringus	Kontrollgrupita uuring
5 Kawashima <i>et al</i>		Ei kirjeldatud uuringus	Kontrollgrupita uuring

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));
Patsiente informeeritakse eelnevalt potentsiaalsetest kõrvaltoimetest ja juhendatakse kuidas vastava kõrvaltoime osas reageerida. Tüsistuste ravi ei oma olulist tähtsust antud taotlusega seonduvalt.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;
Peale silmasiset süsti tilgutab patsient silma antibiootikum-silmatilkasid, millel on 50% soodustus.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;
Kuna ravimi määramine on vaja dokumenteerida, ei esine ohtu väär-, ala- ja liigkasutamisel.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;
Patsientide vanuseline, sooline ja kehaehituslik isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

5. Vajadus

5.1 Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:
Patsientide arvuks prognoosime alla 5% koodi 365R patsientide arvust, kellele teenust osutatakse. 2014 aastal sai teenust 2429 patsienti ja kokku 6885 korda (allikas: <https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/aruanded-eelarved-statistika/tervishoiuteenused>).

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018	Patsientide arv aastal 2019	Patsientide arv aastal 2020
1	2	3	4	5
H35.3	90	100	100	100

5.2 teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018	Teenuse maht aastal 2019	Teenuse maht aastal 2020
1	2	3	4	5
H35.3	270	400	500	500

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Süstimine viiakse läbi protseduuride toas, mis on ette nähtud väiksemate operatsioonide sooritamiseks. Operatsioonitoas peavad olema tingimused kiireks esmaabi andmiseks võimalike allergiliste reaktsioonide puhul, samuti on vajalik jälgimisruum patsiendi seisundi protseduurijärgseks jälgimiseks.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu; Protseduuri eelselt teostatakse järgmisi menetlusi: silmanägemise kontroll, silmapõhja vaatlus Volke luubiga, OCT e.koherent tomograafia, silmapõhja pildistamine ja fluerestseiniangiograafia, silmapõhja indotsüaniin-roheline angiograafia. Kaks viimast nimetatud diagnostilist protseduuri tehakse vajadusel, siis kui eelnevate diagnostiliste vahenditega ei ole wAMD diagnoos kinnitunud. Vahetult enne protseduuri teostatavad menetlused: nägemise kontroll, silmarõhu kontroll, silmapupilli laiendus, silma ja silmapõhja vaatlus, antibiootikum-tilkade manustamine silma.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;
Silm tuimestatakse tuimestustilkadega, silmaümbrus pestakse bovidiinjodiiniga. Asetatakse steriilne näolina, asetatakse lauhoidja, silm loputatakse bovidiinjodiiniga ja füsioloogilise lahusega. Järgneb silmasisene süste läbi valgekesta. Silmasisese süste järgselt tilgutatakse silma antibiootikumi silmatilku. 1 tunni möödumisel süstest kontrollitakse silmasisest rõhku.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

<p>Teenuse osutajad on samad, mis tervishoiuteenuste loetelus koodil 365R: <i>Koodiga 365R tähistatud tervishoiuteenus rakendatakse neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK kood: H35.32), silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia raviks haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus või keskhaiglas.</i></p>
<p>7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; Vajalik infrastruktuur on olemas, kuna silmasiseseid süste teostakse juba aastaid.</p>
<p>7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; Teenuse osutamiseks vajaminev personal on nimetatud asutustes olemas ning ei vaja lisakoolitust.</p>
<p>7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; Minimaalne teenuse osutamise maht aastas ühe arsti kohta 120 silmasisest süsti.</p>
<p>7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele; Teenuse osutaja valmisolek ravi osutamiseks on olemas ja personal ei vaja lisaväljaõpet.</p>
<p>8. Kulutõhusus</p>
<p>8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Ravimitootja on esitanud järgmised andmed ravimi (teenuse) maksumuse kohta:</p> <p>Eylea (hulgimüügi väljamüügihind koos käibemaksuga) on ■■■ EUR eur. Tootja on kinnitanud valmidust vajadusel riskijagamise skeemide aruteluks.</p>
<p>8.2. teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;</p> <p>Eylea wAMD kulutõhususe hinnangu publitseeris Ühendkuningriigi <i>National Institute for Health and Care Excellence NICE</i> 24. juulil 2014 ja see on leitav järgneval lingil http://guidance.nice.org.uk/TA294/Guidance/pdf/English. NICE hinnang oli positiivne ja komisjon soovitas Eylea`d kui lisandunud võimalust wAMD ravis, kui seda kasutatakse samade kriteeriumite järgi mis on kehtestatud NICE poolt ranibizumabile.</p> <p>Kulutõhususe hinnangu Eyleale on andnud The Scottish Medicines Consortium (SMC) ning kiitnud selle kasutamise heaks wAMD näidustusel. Hinnang on leitav järgneval lingil scottishmedicines.Eylea.</p> <p>20. oktoobril 2014 soovitas Kanada The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) kasutada Eylea`d wAMD näidustusel, kuna ravim on efektiivne wAMD ravis ja ravi on soodsam kui ranibizumaabiga. Hinnang on leitav järgneval lingil: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_SR0361-000_eylea_october_22_2014.pdf</p> <p>Saksamaal kulutõhusust hindava asutuse <i>German Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i> hinnang Eylea`le on leitav järgneval lingil: https://www.iqwig.de/download/A12-19_Aflibercept_Extract-of-dossier-assessment.pdf</p> <p>Ravimfirmas Bayer läbiviidud wAMD kuluefektiivsuse analüüsil, mis põhines UK andmetel ja oli võrdluses ranibizumabiga, leiti et Eylea on kulutõhus võrreldes ranibizumabi vastavalt vajadusele manustamisega. Samuti oli Eylea kasutamine soodsam kui pegaptanibi ja PDT+ verteporfini kasutamine. USAs läbiviidud ja uuringu VIEW1/2 tulemustel põhinevas kulutõhususe analüüsis leiti samuti, et Eylea manustamisel vastavalt regisistreeritud annustamisskeemile (üle kahe kuu) oli aflibercept kulutõhusam ning kulu eelarvele oli väiksem kui ranibizumabil. Tulemus põhines sarnasel efektiivsusel kuid väiksemal vajalike kontrollvisiitide arvil.</p>
<p>8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; Töövõimetust süste järgselt ei kaasne.</p>

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega Eriarsti visiiditasu piirmäär on 5 EUR, visiiditasu on võrdne kõikide samalaadsete teenuste puhul.	
9. Omaosalus	
Teenus on suunatud haiguse ravimisele ja pimedaks jäämise ennetamisele. Patsientidel on oluline tsentraalse nägemise langus ühes või mõlemas silmas, mistõttu ka tööealiste inimeste töötamine on raskendatud või võimatu. Tõenäoliselt puudub patsiendil võimalus tasuda teenuse eest ise. Siiski võib omaosalus olla üks võimalus, et tagada aflibertsepti või ranibizumabi-ravi kättesaadavus.	
10. Esitamise kuupäev	31 Detsember 2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Veiko Reigo
12. Kasutatud kirjandus	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Augood A.C., Vingerling, Rahu, M et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). <i>Arch Ophthalmol</i>. 2006 April; 124(4): 529–535. doi: 10.1001/archophth.124.4.529 2. Avery R, Castellarin A et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. <i>Br J Ophthalmol</i> 2014;98:1636–1641 3. Bakall B et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. <i>Am J Ophthalmol</i>. 2013;156(1):15-22.e1 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706500 4. Broadhead GK, Hong T, Chang AA. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. <i>Acta Ophthalmol</i>. 2014 Jun 12. doi: 10.1111/aos.12463 5. Brown MD et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. <i>Am J Ophthalmol</i> 2013;155: 429–437 6. Chang AA, Li, H et al Intravitreal Aflibercept for Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration. <i>Ophthalmology</i>. 2013 Oct 18. pii: S0161-6420(13)00795-1. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.035 7. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. <i>Arch Ophthalmol</i> 2007;125:1460–9 8. Ehlken C, Jungmann S, Böhringer D, Agostini HT, Junker B, Pielan A. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. <i>Eye</i> (2014) 28, 538-545 9. Freund, K, Sarah Mrejen, S et al Current Strategies for the Management of Treatment-Resistant Neovascular Age-Related Macular Degeneration. 2013 <i>Curr Ophthalmol Rep</i> DOI 10.1007/s40135-013-0034-0 10. German Institute for Quality and Efficiency in Health Care, https://www.iqwig.de/ 11. Harding SP. Neovascular age-related macular degeneration: decision making and optimal management. <i>Eye</i>. 2010;24:497–505 12. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. <i>Arch Ophthalmol</i>. 124(11),1532-42 (2006). Erratum in: <i>Arch Ophthalmol</i>. 125(1),138 (2007) 13. Heier JS, Brown DM, Chong V., Korobelnik J.-F., et al Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. <i>Ophthalmology</i> 2012, 119 (12) , pp. 2537-2548 14. Ho VY et al Age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. <i>Am J Ophthalmol</i>. 2013;156(1):23-28.e2 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664153 15. International Council of Ophthalmology/International Federation of Ophthalmological Societies, 	

<http://www.icoph.org/>

16. Kempen GI, Ballemans J, Ranchor AV, van Rens GH, Zijlstra GA. **The impact of low vision on activities of daily living, symptoms of depression, feelings of anxiety and social support in community-living older adults seeking vision rehabilitation services.** *Qual Life Res.* 2012 Oct;21(8):1405-11
17. Krebs I, Glittenberg C et al **Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age-related macular degeneration.** *Br J Ophthalmol.* 2013 Nov;97(11):1443-6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303513- About 15% did not sufficiently respond to anti-VEGF treatment
18. Kumar N et al. **Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept in eyes with persistent subfoveal fluid despite previous treatments with ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration.** *Retina.* 2013;33(8):1605-1612
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23549101>
19. Lim J.H., Wickremasinghe S.S., Xie J., Chauhan D.S., Baird P.N., Robman L.D., Hageman G., Guymer R.H. **Delay to treatment and visual outcomes in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor for age-related macular degeneration.** *American Journal of Ophthalmology* 2012, 153 (4)
20. Mozayan A, Farah, **Acute Anterior Uveitis Following Intravitreal Injection of Bevacizumab** *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina* 2013 Volume 44. Issue 1:25-27
21. **National Institute for Health and Clinical Excellence**, www.nice.org.uk
22. Owen CG, Rudnicka AR, Smeeth L, Evans JR, Wormald RP, Fletcher AE. **Is the NEI-VFQ-25 a useful tool in identifying visual impairment in an elderly population?** *BMC Ophthalmol.* 2006 Jun 9;6:24
23. Schmidt-Erfurth U, et al. **Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA).** *Br J Ophthalmol* 2014;98:1144–1167. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305702
24. **Scottish Medicines Consortium**, <https://www.scottishmedicines.org.uk>
25. Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP, Bedi R, Schachat, AP, Kaiser PK. **A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis.** *Br J Ophthalmol.* 2014;98:i22-i27
26. **The Royal College of Ophthalmologists Clinical Guidelines**, <http://www.rcophth.ac.uk/>
27. Wykoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. **Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial).** *Br JOphthalmol* 2014;98(7):951-5
28. Yonekawa Y et al. **Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration.** *Am J Ophthalmol.* 2013;156(1):29-35.e2
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23668679>
29. Binder S. **Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy:tachyphylaxis or tolerance?** *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1–2.
30. Eghøj MS, Sørensen TL. **Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab.** *Br J Ophthalmol.* 2012;96:21–3.
31. Lazzeri S, Ripandelli G, Sartini MS et al **Aflibercept administration in neovascular age-related macular degeneration refractory to previous anti-vascular endothelial growth factor drugs: a critical review and new possible approaches to move forward.** *Angiogenesis.* 2015 Oct;18(4):397-432. doi: 10.1007/s10456-015-9483-4. Epub 2015 Sep 7.
32. Grewal DS, Gill MK, Sarezyk D et al (2014) **Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration:12-month results.** *Eye* 28:895–899
33. Kawashima Y, Oishi A, Tsujikawa A, et (2014). **Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014 fEpub ahead of print
34. Patel KH, Chow CC, Rathod R et al (2013) **Rapid response of retinal pigment epithelial detachments to intravitreal afliberceptin neovascular age-related macular degeneration refractory**

- tobevacizumab and ranibizumab.** *Eye* 27:663–667
35. Heussen FM, Shao Q, Ouyang Y, et al (2013). **Clinical outcomes after switching treatment from intravitreal ranibizumab to aflibercept in neovascular age-related macular degeneration.** *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Epub ahead of print]
 36. Cho H, Shah CP, Weber M et al (2013) **Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab.** *Br J Ophthalmol* 97:1032–1035
 37. Fassnacht-Riederle H, Becker M, Graf N, et al (2014). **Effect of aflibercept in insufficient responders to prior anti-VEGF therapy in neovascular AMD.** *Graefes Arch Clin Exp. Ophthalmol* [Epub ahead of print]
 38. Hall LB, Zebardast N, Huang JJ, et al (2014). **Aflibercept in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Previously Treated Patients.** *J Ocul Pharmacol Ther* [Epub ahead of print]
 39. Messenger WB, Campbell JP, Faridi A et al (2014) **Injection frequency and anatomic outcomes 1 year following conversion to aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration.** *Br J Ophthalmol* 98:1205–1207
 40. Gharbiya M, Iannetti L, Parisi F et al (2014) **Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration.** *Biomed Res Int* 2014:273754
 41. Arcinue CA, Ma F, Barteselli G, Sharpsten L et al (2015) **One year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration.** *Am J Ophthalmol* 159:426–436
 42. Griffin DR, Richmond PP, Olson JC (2014) **Intravitreal aflibercept outcomes in patients with persistent macular exudate previously treated with bevacizumab and/or ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration.** *J Ophthalmol* 2014:497178
 43. Thorell MR, Nunes RP, Chen GW et al (2014) **Response to aflibercept after frequent re-treatment with bevacizumab or ranibizumab in eyes with neovascular AMD.** *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 45:526–533
 44. Eadie JA, Gottlieb JL, Ip MS et al (2014) **Response to aflibercept in patients with persistent exudation despite prior treatment with bevacizumab or ranibizumab for age-related macular degeneration.** *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 45:394–397
 45. Michalewski J, Nawrocki J, Trebinska M et al (2014) **Switch to a single dose of aflibercept in bevacizumab nonresponders with AMD.** *Can J Ophthalmol* 49:431–435