

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 märkega „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>	Eesti Reumatoloogia Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 104, Tallinn, 11312
1.3 Taotleja telefoninumber	-
1.4 Taotleja e-posti aadress	ers@ers.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Eve-Kai Raussi
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	eve-kai.raussi@regionaalhaigla.ee
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>	250R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur
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 type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb anküloseeriva spondüliidi (AS) näidustuse lisamist JAK-inhibiitorite teenusele 250R. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kehtiva redaktsiooni (18.06.2021, nr 63 § 65 lõige 65-66) kohaselt võtab Haigekassa koodiga 250R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle järgmiste terviseseisundite korral: reumatoidartriit (RHK 10 koodid M05, M06), psoriaatiline artropaatia (RHK 10 kood M07.0–3) ning § 62 lõigetes 6–7, 10–13, 17–19 ja 34 sätestatud juhud. Koodiga 250R tähistatud ravimiteenusega ravi alustamise ja katkestamise otsustavad erialaseltside moodustatud eksperdikomisjonid.

Taotleme teenuse laienemist anküloseeriva spondüliidiga haigetele, kes vastavad § 62 lõigetes 14 ja 15 toodud tingimustele ja kvalifitseeruvad saama või saavad ravi koodiga 224R vastavalt § 62 lõige 34. Bioloogilistest ravimitest erineva toimemehhanismiga ravimi JAK-inhibiitori AS näidustuse lisamine avardab Eesti patsientide ravivõimalusi ning optimaalse ravivastuse saavutavate haigete osakaalu.

Taotlus põhineb JAK-inhibiitorite upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi kliiniliste uuringute andmetel.

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

Upadatsitiniib ja tofatsitiniib on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus tavapärasele ravile on olnud ebapiisav.

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 ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p><i>lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</i></p>	
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>M 45</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Spondüloartropaatiad (SpA) on krooniliste põletikuliste liigesehaiguste grupp, mille korral on põletikust haaratud lülisamm (spondülo-) ja liigesed (-artropaatia). Põletik esineb sageli ka kõõlustes (tendiniit), sidemete, kõõluste ja liigese kapsli kinnituskohadel (entesiit) ning patognoomiline sellele haiguste grupile on terve sõrme või varba kudede tabatus põletikulisest protsessist (daktüliit). SpA gruppi kuuluvad anküloseeriv spondüliit (AS), psoriaatiline artriit (PsA), reaktiivne artriit (ReA) ja kroonilise põletikulise soolehaigusega kaasnev artriit (IBD-SpA).’</p> <p>Anküloseeriv spondüliit (AS), varasemalt tuntud ka Bechterevi haiguse nime all, on krooniline tervet organismi haarav põletikuline, peamiselt kogu lülisammast kahjustav liigesehaigus. Haigus kulgeb ühtlaselt kroonilisena või perioodiliste ägenemistega. Alati on haaratud lülisamm ja ristluu niudeluu-liiges e sakroiliakaalliiges (SIL). Põletik algab ristluu-niudeluu liigesest ja progresseerub ülespoole mööda lülisammast. Sageli esineb artriit jäsemete liigestes. Kaasuda võivad siseorganite kahjustused. Haigus lõpeb lülisamba luustumisega ja selja jäigastumisega. (1)</p> <p>SpA levimus rahvastikus ulatub erinevates uuringutes 0,01%-st Jaapanis kuni 2,5%-ni Alaska eskimote seas. Euroopa epidemioloogilistes uuringutes jäävad levimusnäitajad 0,3% (Prantsusmaa) ja 1,73% (Saksamaa) vahele. 2003. aastal Soomes tehtud põletikuliste liigesehaiguste epidemioloogilises uuringus leiti haigestumuseks 53 juhtu 100 000 inimese kohta aastas. Mehed haigestuvad SpAse üle kahe korra sagedamini kui naised. Eestis epidemioloogilisi uuringuid seni korraldatud ei ole. (2)</p> <p>AS on sageli perekondlik haigus, tähtsaim ja enim uuritud seos esineb SpA ja HLA B27 alleeli vahel – aksiaalse SpA korral on HLA B27 kuni 70%-l, AS korral isegi kuni 90% juhtudel positiivne. Viimaste aastate jooksul on tuvastatud anküloseeriva spondüliidiga seotud uusi geeni polümorfisme neljas geenis: ANTXR2, IL1R2, ERAP1 ja IL-23R.</p> <p>AS i iseloomustab lisaks kroonilisele põletikule lülisambas ja liigestes ka enteeside põletikuline protsess. Entesiidi patognoomiliseks tunnuseks on uue luukoe teke. Reaktiivse luu vohamise tagajärjel kujuneb anküloos eelkõige sakroiliakaalliigestes, samuti moodustuvad lülisambas lüliskehasid ühendavad nn sillad (sündesmofüüdid), mis põhjustavad lülisamba jäigastumist.</p> <p>Põletikumediaatoritena mängib suurt rolli tuumori nekroosifaktor alfa (TNF-α), interleukiin-23 (IL-23) ja IL-17 signaalrada (2).</p> <p>Upadatsitiniib on selektiivne ja reversiibelne Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor. JAK-id on intratsellulaarsed ensüümid, mis edastavad tsütokiinide või kasvufaktori signaale. Inimese rakuanalüüsides pärsib upadatsitiniib esmajoones signaali andmist JAK1-ga või JAK1/3-ga, funktsionaalne selektiivsus esineb tsütokiini retseptorite suhtes, mis annavad signaale JAK2 paaride</p>	

kaudu. (3) Paljud tsütokiinid, sealhulgas IL-23/IL-17 teljega seotud tsütokiinid, vahendavad signaale Janus-kinaaside abil. See muudab JAK-signaalraja potentsiaalseks ravi sihtmärgiks. (4)

Tofatsitiniib on tugev selektiivne JAK perekonna inhibiitor. Inimese rakkudes inhibeerib tofatsitiniib eelistatult heterodimeersete tsütokiini retseptorite signaale, mis seostuvad JAK3 ja/või JAK1-ga, funktsionaalse selektiivsusega tsütokiini retseptorite suhtes, mis edastavad signaale JAK2 paaride vahel. Tofatsitiniibi poolt inhibeeritud JAK1 ja JAK3 summutavad interleukiinide (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) ja I ja II tüüpi interferoonide signaale, mis põhjustab immuun- ja põletikureaktsiooni modulatsiooni.(5)

JAK-inhibiitorid kuuluvad sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimite (HMR) alagruppi, mida nimetatakse sihtmärgistatud sünteetilisteks haigust modifitseerivateks ravimiteks. Tegemist on ravimitega, mis on välja töötatud konkreetse põletikuliste liigesehaiguste immuunpatogeneesis olulise sihtmärgi - Janus-kinaasi - vastu (6).

Anküloseeriva spondüliidi ravis järgitakse Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) ja EULARi ühiseid 2016.a ravijuhiseid. Ravijuhiste alusel on esmavaliku farmakoloogiline ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVR) maksimaalses annuses vähemalt nelja nädala jooksul, vahetades vajaduse korral preparaati. MSPVR-resistentse haiguse korral on näidustatud bioloogiline ravi TNF- α blokaatoriga. Esimese TNF- α vastase preparaadi raviefekti puudumise korral peaks proovima järgmist TNF- α vastast preparaati või IL-17 inhibiitorit. Ravisoovituste väljaandmise ajal 2016. aastal ei olnud JAK inhibiitorite kliinilised uuringud AS puhul veel lõppenud ja näidustus oli kinnitamata, juhendi kaasajastamine on ASASil töös. Ravi eesmärk ASi korral peab olema defineeritud ja dokumenteeritud iga patsiendi jaoks, kuid pole ASAS poolt ette määratud. Ravi jätkamine on näidustatud, kui selline on reumatoloogi arvamus ning ASDAS skaalal on paranemine üle 1,1 ja BASDAI skaalal üle 2 punkti. (7) Ravivõimalusi on AS puhul vähem reumatoidartriidiga, sest tavapärased sünteetilised HMRid ei ole lülisamba haaratuse puhul efektiivsed ning ka bioloogiliste ravimite valik on piiratum. (8)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

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).

Kliinilisi uuringuid otsiti PubMed-st (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Otsingu märksõnadeks olid „upadacitinib ankylosing spondylitis“ ja “tofacitinib ankylosing spondylitis”.

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust anküloseeriva spondüliidi ravis hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus SELECT-AXIS 1, mis viidi läbi 18-aastastel või vanematel aktiivse ASga patsientidel, võttes aluseks haiguse aktiivsuskooori (BASDAI) ≥ 4 ja patsiendi seljavalu hindamiskooori ≥ 4 . Uuring hõlmas pikaajalist jätku-uuringut kestusega kuni 2 aastat. (8)

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust anküloseeriva spondüliidi ravis hinnati II faasi randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus, mis viidi läbi täiskasvanud ASga patsientidel, kellel oli aktiivne haigus iseloomustatuna BASDAIga ≥ 4 , seljavalu skooriga ≥ 4 ja kelle ravi ≥ 2 suukaudse MSPVR-ga oli osutnud ebaefektiivseks või talumatuks. Uuring kestis 16 nädalat,

hinnati ASAS20 ravivastust ning lülisamba ja SIL MRI skoori. (9)																
Teine uuring, mis hindas tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust aktiivse anküloseeriva spondüliidi ravis, oli III faasi randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpime mitmekeskuseline uuring täiskasvanud patsientidel, kes täitsid AS diagnoosi modifitseeritud New Yorki (mNY) kriteeriumid ja kel oli ravi ≥ 2 suukaudse mittestroidse põletikvastase ravimi (MSPVP) osunud ebaefektiivseks või talumatuks. Uuring kestis 16 nädalat, koos avatud jätku-uuringuga 48 nädalat. (10)																
4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel																
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	SELECT-AXIS 1 (8) oli 14-nädalane uuring, mis viidi läbi 187-l AS patsiendil, kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele MSPVR-le või talumatus või vastunäidustus MSPVR suhtes ning puudus varasem kokkupuude bioloogiliste HMRidega (bHMR). Uuringu alguses oli patsientidel kestnud AS sümptomid keskmiselt 14,4 aastat ja ligikaudu 16% patsientidest raviti samal ajal tavapäraste sünteetiliste HMR-idega. Patsiendid said 15mg upadatsitiniibi ööpäevas (93 patsienti) või platseebot (94 patsienti). 14. nädalal viidi kõik platseebole randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas.															
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Upadatsitiniib 15 mg ööpäevas															
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo															
4.2.4 Uuringu pikkus	Esimene faas 14 nädalat ja uuringu pikendus kuni 2 aastat															
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 14. nädalaks spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (Assessment of SpondyloArthritis international Society) alusel paranemise 40% (ASAS40 ravivastuse).															
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ravirühm</th> <th>PBO</th> <th>UPA 15 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N</td> <td>94</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">ASAS40, % patsientidest (95% CI)^a</td> </tr> <tr> <td>14. nädal</td> <td>25,5 (16,7, 34,3)</td> <td>51,6 (41,5, 61,8)</td> </tr> <tr> <td>Erinevus platseeborühmast (95% CI)</td> <td colspan="2">26,1 (12,6, 39,5)^{b,c}</td> </tr> </tbody> </table>	Ravirühm	PBO	UPA 15 mg	N	94	93	ASAS40, % patsientidest (95% CI)^a			14. nädal	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)	Erinevus platseeborühmast (95% CI)	26,1 (12,6, 39,5) ^{b,c}	
Ravirühm	PBO	UPA 15 mg														
N	94	93														
ASAS40, % patsientidest (95% CI)^a																
14. nädal	25,5 (16,7, 34,3)	51,6 (41,5, 61,8)														
Erinevus platseeborühmast (95% CI)	26,1 (12,6, 39,5) ^{b,c}															
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	14. ravinädalal 1. ASAS20 ravivastus, 2. ASAS osalise remissiooni saavutamine, 3. BASDAI 50 ravivastuse saavutamine, 4. ASDAS-CRP muutus algtasemest, 5. ASDAS inaktiivse haiguse saavutamine (ASDAS <1.3), 6. ASDAS väikese aktiivusega haiguse saavutamine (ASDAS <2.1), 7. ASDAS olulise paranemise saavutamine ($\Delta \geq 2.0$) 8. Muutus algtasemest SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) MRI lülisamba ja SIL skooris (8)															

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

ASAS20, % patsientidest (95% CI) ^a		
14. nädal	40,4 (30,5, 50,3)	64,5 (54,8, 74,2) ^c
ASAS-i osaline leevenemine, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	1,1 (0,0, 3,1)	19,4 (11,3, 27,4) ^c
BASDAI 50, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	23,4 (14,8, 32,0)	45,2 (35,0, 55,3) ^d
ASDAS-CRP muutus algtasemest (95% CI)		
14. nädal	-0,54 (-0,71, -0,37)	-1,45 (-1,62, -1,28) ^c
ASDAS-i passiivne haigus, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	0	16,1 (8,7, 23,6) ^e
ASDAS-i väikese aktiivsusega haigus, % patsientidest (95% CI) ^f		
14. nädal	10,6 (4,4, 16,9)	49,5 (39,3, 59,6) ^e
ASDAS-i oluline paranemine, % patsientidest (95% CI)		
14. nädal	5,3 (0,8, 9,9)	32,3 (22,8, 41,8) ^e

Lühendid: ASAS20 (või ASAS40) = *Assessment of SpondyloArthritis international Society* $\geq 20\%$ (või $\geq 40\%$) ravivastuse paranemine; ASDAS-CRP = anküloseeriva spondüliidi aktiivsusindeks; BASDAI = Bath'i anküloseeriva spondüliidi haiguse aktiivsusindeks; PBO = platseebo; UPA = upadatsitiniib

^a ASAS20 (ASAS40) ravivastus on $\geq 20\%$ ($\geq 40\%$) paranemine ja absoluutne paranemine algtasemest ≥ 1 (≥ 2) ühiku (vahemik 0 kuni 10) ≥ 3 -s 4-st domeenist (patsiendi üldhinnang, kogu seljavalu, funktsioon ja põletik) ning võimaliku järelejäänud domeeni mittehalvenemine (mis määratakse halvenemisenä $\geq 20\%$ ja ≥ 1 ühiku ASAS20 puhul või halvenemisenä > 0 ühiku ASAS40 puhul).

^b Esmane tulemusnäitaja

^c Korduva kontrolliga $p \leq 0,001$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus

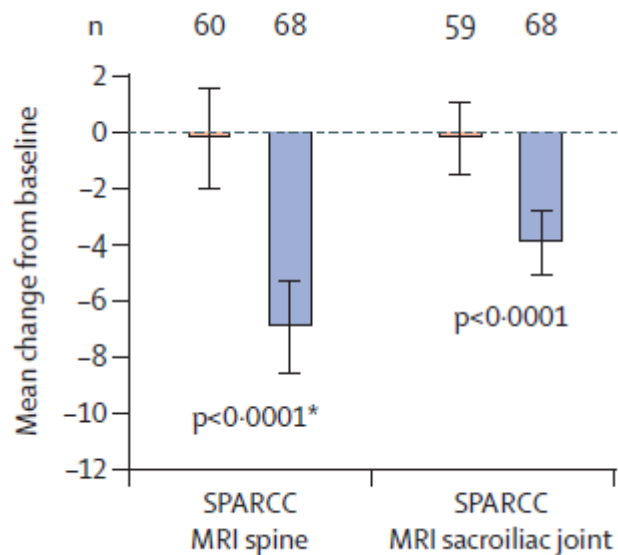
^d Korduva kontrolliga $p \leq 0,01$ upadatsitiniibi vs platseebo võrdlus

^e Võrdlus, korduva kontrollita

^f Järelanalüüs, korduva kontrollita

Binaarsete tulemusnäitajate jaoks võeti 14. nädala tulemuste aluseks mittevastajate hindamisväärtuse analüüs. Pidevate tulemusnäitajate jaoks võeti 14. nädala tulemuste aluseks vähimate ruutude keskmine muutus algtasemest, kasutades segamudeleid korduvate mõõtmiste analüüsiks.

(3)



(8)

Lisa-andmed uuringu kohta, kui uuring oli kestnud 2 aastat on avaldatud posterina nr 0924 ACR 2021 kongressil: „*Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 2-Year Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with Open-Label Extension*“
Poster on lisatud taotlusele.

Olulisemad tulemused:

	<ol style="list-style-type: none"> 187 randomiseeritud patsiendist oli 104. nädalal alles 144 patsienti (pidev UPA n = 71; PBO'lt UPA'le n = 73) 15 mg upadatsitiniibiga pidevat ravi saanud patsientide ASAS40, ASAS PR, ASDAS ID ja ASDAS LDA ravivastused säilisid läbi 2 aastase jälgimisperioodi <p>Figure 1. Proportions of Patients Achieving Clinical Endpoints Over Time</p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> Continuous UPA 15 mg QD (AO) (Green line with triangles) Continuous UPA 15 mg QD (NRI) (Green line with circles) Placebo (Grey line with triangles) UPA 15 mg QD (AO) (Red line with triangles) UPA 15 mg QD (NRI) (Red line with circles)
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>Uuringusse kaasati ≥ 18 a patsiendid, kes täitsid AS diagnoosi mNY kriteeriumid. Aktiivne ASi hinnang põhines BASDAI skooril ≥ 4 ja seljavalu skooril ≥ 4 ning eelnevalt oli ≥ 2 suukaudse MSPVR osutunud ebaefektiivseks või talumatuks. Välistuskriteeriumiteks oli bHMR ravi kasutamine ja aktiivne tuberkuloos. Kaasati 208 patsienti 58 keskusest. Uuritavatest ca 70% olid mehed, keskmine vanus 41, keskmine haiguse kestvus 3 aastat Patsiendid randomiseeriti 4 rühma: platseebo, tofatsiniib 2mg, 5mg või 10mg kaks korda päevas (vastvalt n=51, 52, 52, 52). (9)</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Tofatsitiniib 2mg, 5mg või 10mg Suukaudne manustamine 2 korda päevas</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring kestis 16 nädalat (12 nädalat ravi, 4 nädalat washout).</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks ASAS20 ravivastuse.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Tofatsitiniib 5mg kaks korda päevas patsientide grupis saavutati ASAS20 ravivastus platseebogrupist oluliselt enam (80.8% vs 41.2%; $p < 0.001$). Tofatsitiniib 2mg ja 10mg kaks korda päevas gruppides</p>

oli ravivastus samuti platseebogrupidist kõrgem (vastavalt 51.9% ja 55.8%, statistiliselt mitteoluline).

Table 2 Primary efficacy endpoint results: ASAS20 response rate at week 12

	Placebo N=51	Tofacitinib 2 mg twice daily N=52	Tofacitinib 5 mg twice daily N=52	Tofacitinib 10 mg twice daily N=52
Emax model-predicted ASAS20 response, %†	40.1	56.0	63.0	67.4
Estimated treatment difference from placebo	–	15.8	22.9	27.3
95% credible interval	–	5.0, 30.3	8.4, 37.7	10.7, 43.4
60% credible interval	–	10.2, 21.2	16.5, 29.3	20.3, 34.4
50% credible interval	–	11.1, 19.9	17.8, 28.0	21.8, 33.0
Actual ASAS20 response, %†	41.2	51.9	80.8***	55.8

***p≤0.001 versus placebo by normal approximation.

†Non-responder imputation was used: ASAS20 value was set to be non-responsive for patients who had no ASAS20 component data.

ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

ASAS20 2., 4. 8. nädalal.
ASAS40, ASAS5/6, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-CRP ravivastus (paranemine ≥ 2.0 ja kliiniline paranemine ≥ 1.1)
BASDAI50 ja ASAS5/6 ravivastus
Muutus algtasemest järgmises skaalades: ASDAS, Bath AS Functional Index (BASFI), Bath AS Metrology Index (BASMI), Maastricht AS entesiidi skoor (MASSES), turses liigeste arv, rindkere ja lülisamba liikuvus.
MRI tulemusnäitajaks oli muutus algtasemest SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) MRI lülisamba ja SIL skooris, samuti AS lülisamba MRI skoori Berliini modifikatsioonis (Berlin score).
Patsiendiküsimustikest hinnati: ASQoL, EQ-5D, SF-36), FACIT-F ja WPAI.

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Table 3 Secondary and other efficacy endpoint responses at week 12

	Placebo N=51	Tofacitinib 2 mg twice daily N=52	Tofacitinib 5 mg twice daily N=52	Tofacitinib 10 mg twice daily N=52
ASAS40 response, %	19.6	42.3*	46.2**	38.5*
Δ BASFI, LS mean (SE)	-1.4 (0.3)	-1.9 (0.3)	-2.4 (0.3)*	-2.2 (0.3)*
Δ BASMI, LS mean (SE)	-0.2 (0.1)	-0.3 (0.1)	-0.4 (0.1)	-0.6 (0.1)*
BASDAI50 response, %	23.5	46.2*	42.3*	42.3*
Δ BASDAI, LS mean (SE)	-1.9 (0.3)	-2.8 (0.3)*	-2.9 (0.3)**	-2.7 (0.3)*
ASAS5/6 response, %	15.7	19.2	50.0***	38.5**
ASAS partial remission, %	11.8	17.3	19.2	15.4
Δ ASDAS, LS mean (SE)	-0.7 (0.1)	-1.2 (0.1)**	-1.4 (0.1)***	-1.4 (0.1)***
ASDAS clinically important improvement, response, %	27.5	51.9**	63.5***	55.8**
ASDAS major response, response, %	11.8	19.2	23.1	25.0
ASDAS inactive disease (<1.3), %	7.8	13.5	13.5	15.4
ASDAS low/moderate disease (<2.1), %	19.6	40.4*	53.9***	36.5
	N=45	N=50	N=51	N=47
hsCRP mg/dL, mean (SD)	1.2 (1.4)	0.6 (0.8)	0.6 (0.8)	0.3 (0.7)
Δ hsCRP mg/dL, mean (SD)	-0.1 (1.8)	-0.6 (1.0)	-0.7 (0.9)	-0.8 (1.3)
	N=51	N=52	N=52	N=52
ASPARCC SI joint score, LS mean (SE)	-0.8 (0.8)	-1.7 (0.8)	-3.2 (0.8)*	-3.6 (0.8)*
ASPARCC spine score, LS mean (SE)	-0.1 (1.1)	-3.1 (1.1)*	-5.5 (1.1)***	-6.6 (1.1)***
Berlin score, LS mean (SE)	-0.4 (0.4)	-1.1 (0.4)	-2.2 (0.4)***	-2.1 (0.4)***

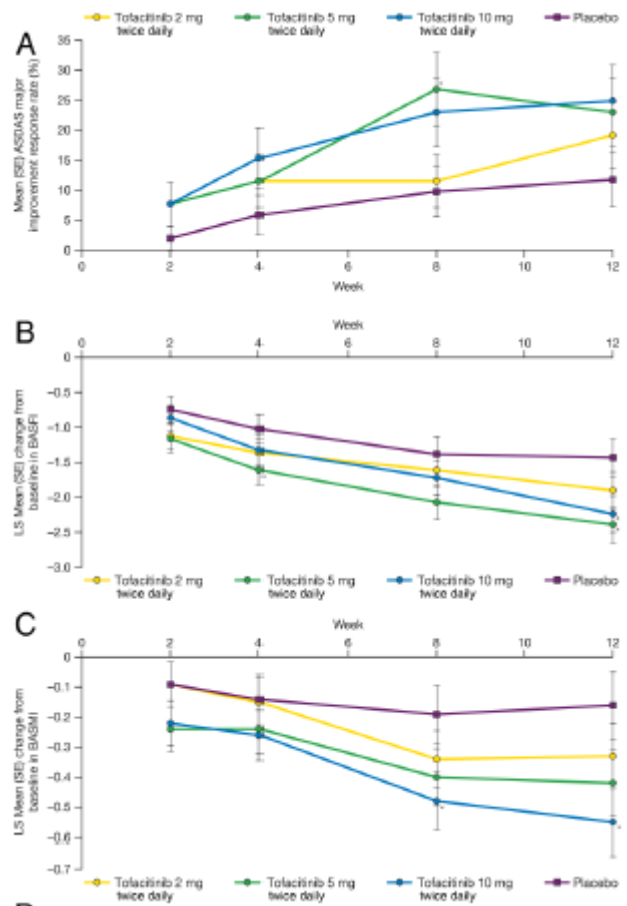
*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 versus placebo.

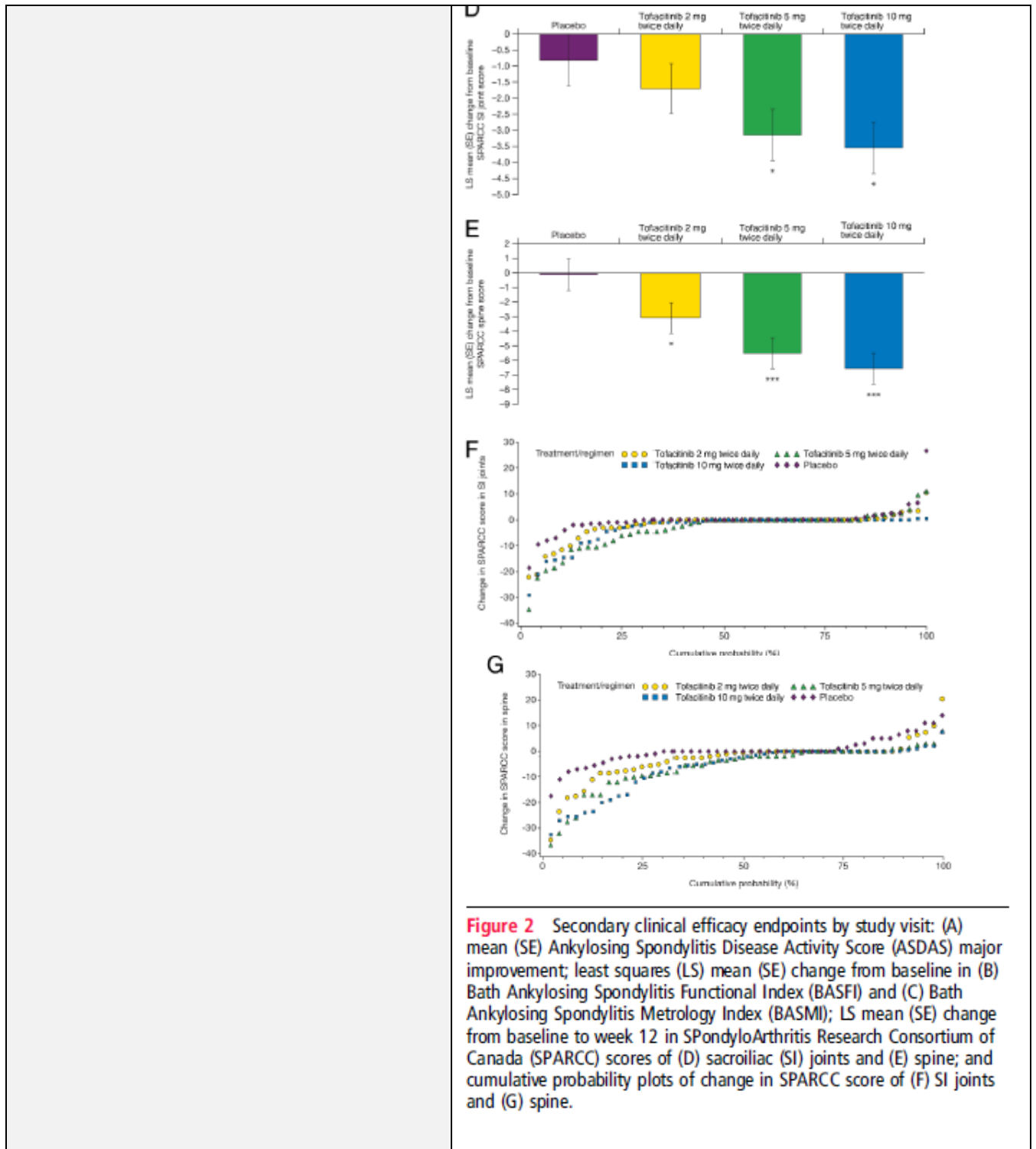
ASAS40, ASAS5/6 and BASDAI50 used NRI/OCF for missing values.

ASDAS clinical improvement=improvement ≥1.1 units.

ASAS major response=improvement ≥2.0 units.

ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ASpmMRI, Ankylosing Spondylitis spine MRI; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; Berlin score, Berlin modified ASpmMRI score; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; LOCF, last observation carried forward; LS, least squares; NRI, non-responder imputation; SI, sacroiliac; SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.





4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Uuringusse kaasati ≥ 18 a patsiendid, kes täitsid AS diagnoosi mNY kriteeriumid. Aktiivne ASi hinnang põhines BASDAI skooril ≥ 4 ja seljavalu skooril ≥ 4 ning eelnevalt oli ravi ≥ 2 suukaudse MSPVRga osutunud ebaefektiivseks või talumatuks
 Kaasati 269 patsiendi 14 riigist, 75 keskusest. Uuritavatest ca 80% olid mehed, keskmine vanus 41, keskmine haiguse kestvus 13 aastat. Ca 20%

	<p>patsientides olid eelnevalt raviks saanud ≤ 2TNF-α inhibiitorit. Välistuskriteeriumiteks olid ravi JAK inhibiitoriga ja kaasuv bHMR ravi.</p> <p>Patsiendid randomiseeriti 2 rühma: tofatsitiniib (n=133) ja platseebo (n=136), toimus stratifitseerimine vastavalt varasemale bHMR kasutamisele. Alates 16.nädalast said kõik patsiendid avatud jätku-uuringu raames tofatsitiniibi. (10)</p>																																																																
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Tofatsitiniib 5 mg 2 korda ööpäevas</p>																																																																
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo</p>																																																																
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Esimene faas 16 nädalat ja avatud jätku-uuring, kokku 48 nädalat.</p>																																																																
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalaks spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu (Assessment of SpondyloArthritis international Society) alusel paranemise 20% (ASAS20 ravivastuse).</p>																																																																
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<table border="1" data-bbox="774 1003 1492 1254"> <thead> <tr> <th></th> <th>Tofacitinib 5 mg two times per day (N=133)</th> <th>Placebo (N=136)</th> <th>p value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Table 2 Efficacy of tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo at week 16: type I error-controlled primary and secondary endpoints†</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Global type I error-controlled endpoints at week 16, tested in the sequence below</td> </tr> <tr> <td>ASAS20 response, n (%)</td> <td>75 (56.4)</td> <td>40 (29.4)</td> <td><0.0001***§</td> </tr> <tr> <td>ASAS40 response, n (%)</td> <td>54 (40.6)</td> <td>17 (12.5)</td> <td><0.0001***§</td> </tr> <tr> <td>ASAS40 % LSM (SE) (N1)</td> <td>-1.36 (0.07) (129)</td> <td>-0.39 (0.07) (131)</td> <td><0.0001***§</td> </tr> <tr> <td>ΔhsCRP (mg/dL) % LSM (SE) (N1)</td> <td>-1.05 (0.10) (129)</td> <td>-0.09 (0.10) (131)</td> <td><0.0001***§</td> </tr> <tr> <td>ASQoL** LSM (SE) (N1)</td> <td>-4.03 (0.40) (129)</td> <td>-2.01 (0.41) (130)</td> <td>0.0001***§</td> </tr> <tr> <td>ΔSF-36v2 PCS score,*** LSM (SE) (N1)</td> <td>6.69 (0.59) (129)</td> <td>3.14 (0.59) (130)</td> <td><0.0001***§</td> </tr> <tr> <td>ΔBASMI,§ LSM (SE) (N1)</td> <td>-0.63 (0.06) (129)</td> <td>-0.11 (0.06) (131)</td> <td><0.0001***§</td> </tr> <tr> <td>ΔFACIT-F total score,§ LSM (SE) (N1)</td> <td>6.54 (0.80) (129)</td> <td>3.12 (0.79) (131)</td> <td>0.0008***§</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Type I error-controlled ASAS components at week 16†§§ tested in the sequence below</td> </tr> <tr> <td>ΔPGA (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)</td> <td>-2.47 (0.20) (129)</td> <td>-0.91 (0.20) (131)</td> <td><0.0001***††</td> </tr> <tr> <td>ΔTotal back pain (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)</td> <td>-2.57 (0.19) (129)</td> <td>-0.96 (0.19) (131)</td> <td><0.0001***††</td> </tr> <tr> <td>ΔBASH (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)</td> <td>-2.05 (0.17) (129)</td> <td>-0.82 (0.17) (131)</td> <td><0.0001***††</td> </tr> <tr> <td>ΔMorning stiffness (inflammation, NRS 0-10), LSM (SE) (N1)</td> <td>-2.69 (0.19) (129)</td> <td>-0.97 (0.19) (131)</td> <td><0.0001***††</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are from the week 16 analysis; data cut-off 19 December 2019; data imputed 29 January 2020.</p> <p>***p<0.001 for comparing tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo.</p> <p>†The main family of type I error-controlled endpoints; statistical significance could be declared only if the prior endpoint in the sequence met the requirements for significance (p<0.05).</p> <p>††Normal approximation adjusting for the stratification factor (DMARD treatment history, DMARD-naïve versus TNFi-Rx or prior DMARD use without IR) derived from the clinical database via the Cochran-Mantel-Haenszel approach was used. Missing response was considered as non-response.</p> <p>§p<0.05 for comparing tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo, according to the prespecified step-down testing procedure for global type I error control.</p> <p>§§Mand model for repeated measures included fixed effects of treatment group, visit, treatment group by visit interaction, stratification factor derived from the clinical database, stratification factor by visit interaction, baseline value, and baseline value by visit interaction. The model used a common unstructured variance-covariance matrix without truncation for missing values.</p> <p>**Analysis of covariance model included fixed effects of treatment group, stratification factor derived from the clinical database and baseline value. Missing values were not imputed.</p> <p>***p<0.05 for comparing tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo, according to the prespecified step-down testing procedure for type I error control of ASAS components.</p> <p>†††Morning stiffness (inflammation) assessed as mean of questions 5 and 6 of the BASDAI.</p> <p>§§§Endpoints were tested in sequence after ASAS20 response at week 16 met the requirements for significance (p<0.05).</p> <p>Δ, change from baseline; ASAS20, ASAS ≥20% improvement; ASAS40, ASAS ≥40% improvement; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score using hsCRP; ASQoL, Ankylosing Spondylitis Quality of Life; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; IR, inadequate response or intolerance; LSM, least squares mean; n, number of patients with response; N, number of patients in full analysis set; N1, number of patients with observation at week 16; NRS, Numerical Rating Scale; PGA, Patient Global Assessment of Disease Activity; SF-36v2, Short Form-36 Health Survey Version 2 Physical Component Summary; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.</p> <p>Esmane tulemusnäitaja saavutati: 16. nädala ASAS 20 ravivastus oli statistiliselt oluliselt (p<0.0001) suurem tofatsitiniibi grupis: 56.4%, 75 patsiendil 133st võrrelduna platseeboga (29.4%, 40 patsienti 136st).</p>		Tofacitinib 5 mg two times per day (N=133)	Placebo (N=136)	p value	Table 2 Efficacy of tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo at week 16: type I error-controlled primary and secondary endpoints†				Global type I error-controlled endpoints at week 16, tested in the sequence below				ASAS20 response, n (%)	75 (56.4)	40 (29.4)	<0.0001***§	ASAS40 response, n (%)	54 (40.6)	17 (12.5)	<0.0001***§	ASAS40 % LSM (SE) (N1)	-1.36 (0.07) (129)	-0.39 (0.07) (131)	<0.0001***§	ΔhsCRP (mg/dL) % LSM (SE) (N1)	-1.05 (0.10) (129)	-0.09 (0.10) (131)	<0.0001***§	ASQoL** LSM (SE) (N1)	-4.03 (0.40) (129)	-2.01 (0.41) (130)	0.0001***§	ΔSF-36v2 PCS score,*** LSM (SE) (N1)	6.69 (0.59) (129)	3.14 (0.59) (130)	<0.0001***§	ΔBASMI,§ LSM (SE) (N1)	-0.63 (0.06) (129)	-0.11 (0.06) (131)	<0.0001***§	ΔFACIT-F total score,§ LSM (SE) (N1)	6.54 (0.80) (129)	3.12 (0.79) (131)	0.0008***§	Type I error-controlled ASAS components at week 16†§§ tested in the sequence below				ΔPGA (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.47 (0.20) (129)	-0.91 (0.20) (131)	<0.0001***††	ΔTotal back pain (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.57 (0.19) (129)	-0.96 (0.19) (131)	<0.0001***††	ΔBASH (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.05 (0.17) (129)	-0.82 (0.17) (131)	<0.0001***††	ΔMorning stiffness (inflammation, NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.69 (0.19) (129)	-0.97 (0.19) (131)	<0.0001***††
	Tofacitinib 5 mg two times per day (N=133)	Placebo (N=136)	p value																																																														
Table 2 Efficacy of tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo at week 16: type I error-controlled primary and secondary endpoints†																																																																	
Global type I error-controlled endpoints at week 16, tested in the sequence below																																																																	
ASAS20 response, n (%)	75 (56.4)	40 (29.4)	<0.0001***§																																																														
ASAS40 response, n (%)	54 (40.6)	17 (12.5)	<0.0001***§																																																														
ASAS40 % LSM (SE) (N1)	-1.36 (0.07) (129)	-0.39 (0.07) (131)	<0.0001***§																																																														
ΔhsCRP (mg/dL) % LSM (SE) (N1)	-1.05 (0.10) (129)	-0.09 (0.10) (131)	<0.0001***§																																																														
ASQoL** LSM (SE) (N1)	-4.03 (0.40) (129)	-2.01 (0.41) (130)	0.0001***§																																																														
ΔSF-36v2 PCS score,*** LSM (SE) (N1)	6.69 (0.59) (129)	3.14 (0.59) (130)	<0.0001***§																																																														
ΔBASMI,§ LSM (SE) (N1)	-0.63 (0.06) (129)	-0.11 (0.06) (131)	<0.0001***§																																																														
ΔFACIT-F total score,§ LSM (SE) (N1)	6.54 (0.80) (129)	3.12 (0.79) (131)	0.0008***§																																																														
Type I error-controlled ASAS components at week 16†§§ tested in the sequence below																																																																	
ΔPGA (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.47 (0.20) (129)	-0.91 (0.20) (131)	<0.0001***††																																																														
ΔTotal back pain (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.57 (0.19) (129)	-0.96 (0.19) (131)	<0.0001***††																																																														
ΔBASH (NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.05 (0.17) (129)	-0.82 (0.17) (131)	<0.0001***††																																																														
ΔMorning stiffness (inflammation, NRS 0-10), LSM (SE) (N1)	-2.69 (0.19) (129)	-0.97 (0.19) (131)	<0.0001***††																																																														
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>ASAS40 ravivastus 16. ravinädalal ASAS20/ASAS40 ravivastus vastavalt bHMR kasutusele AS elukvaliteedi küsimustiku (ASQoL) ja SF-36 muutus algtasemest 16. ravinädalal ASAS20 ja ASAS40 ravivastus 48.nädalal 16.ja 48. nädalal: Muutus algtasemest: ASDAS-CRP, hsCRP, BASMI, FACIT-F, ASAS komponendid; ASAS osaline remissioon, ASAS 5/6 ravivastus, ASDAS kliiniliselt oluline paranemine, ASDAS madal haiguse aktiivsus (LDA), ASDAS inaktiivne haigus, BASDAI, BASDAI50, MASES, turses liigeste arv.</p>																																																																

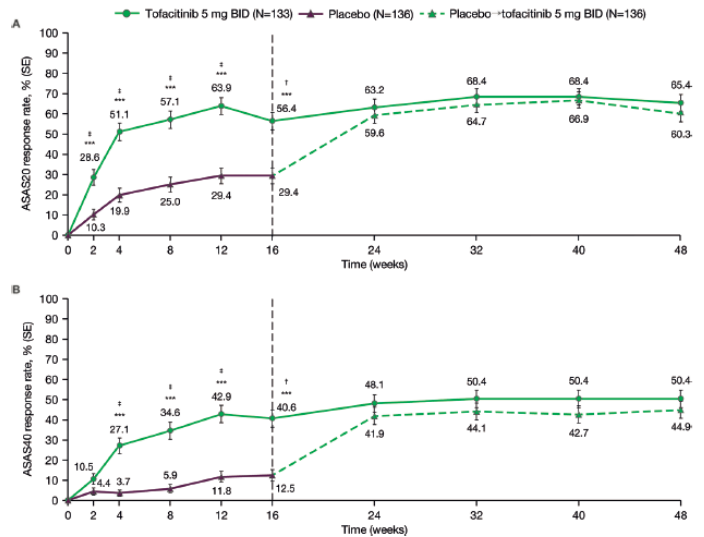
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Vt tabel koos esmase tulemusnäitajaga.
16. nädalal saavutati enamuse teiseseid tulemusnäitajaid (v.a. MASES ja turses liigeste arv).

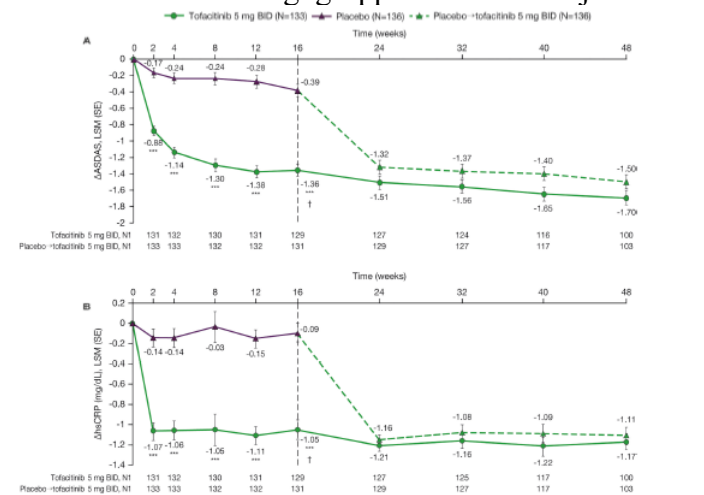
	Tofacitinib 5 mg two times per day (N=133)	Placebo (N=136)
ASAS partial remission rate, % (95% CI)	20 (15.0)***	4 (2.9)
ASAS 5/6 response rate, % (95% CI)	58 (43.6)***	10 (7.4)
ASAS clinically important improvement response rate, % (95% CI)	81 (61.4) (32)***	26 (19.1) (36)
ASAS major improvement response rate, % (95% CI)	37 (27.8)***	6 (4.4) (12)
ASAS LDA rate, % (95% CI)	51 (38.9) (31)***	11 (8.1) (13)
ASAS inactive disease rate, % (95% CI)	9 (6.8) (3.1)***	0 (0.0) (0)
ASAS20 response rate, % (95% CI)	57 (42.9)***	24 (17.7)
ΔBASDAI, LSM (SE) (95% CI)	-2.55 (0.18) (1.29)***	-1.11 (0.17) (3.1)
ΔMASES, FHH, LSM (SE) (95% CI)	-1.94 (0.29) (7)	-1.41 (0.27) (7)
ΔSJC/44, FHS, LSM (SE) (95% CI)	-3.35 (0.48) (3)	-2.79 (0.47) (3)

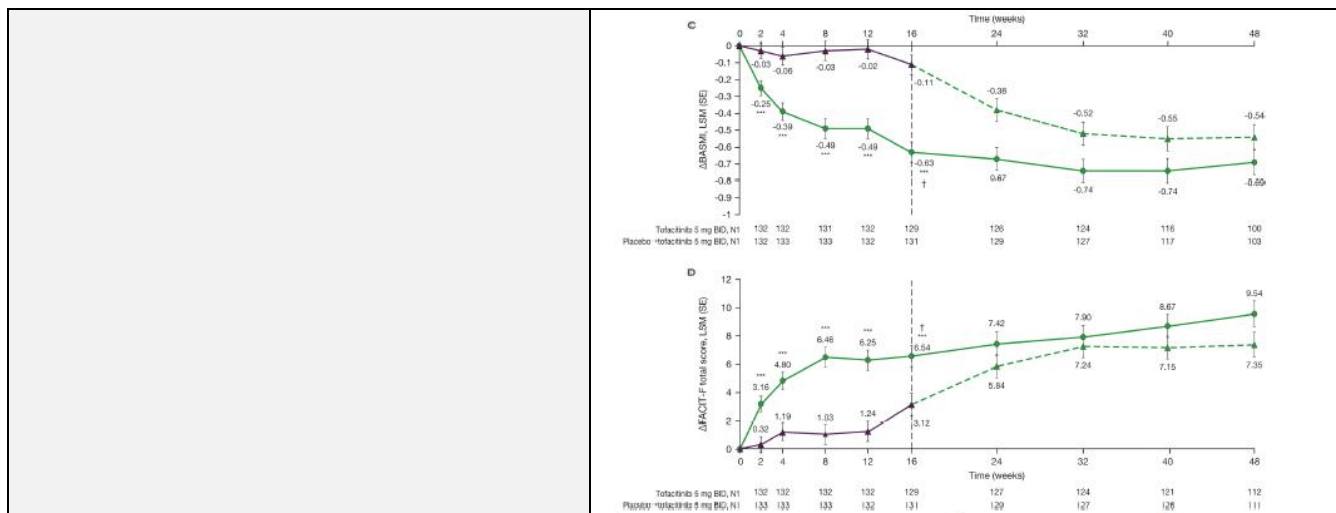
Data are from the week 16 analysis; data cut-off 19 December 2019; data snapshot 29 January 2020.
***p<0.001, **p<0.01, *p<0.05 for comparing tofacitinib 5 mg two times per day versus placebo.
†Normal approximation adjusting for the stratification factor (DMARD treatment history, DMARD-naïve versus TNF-IR or prior DMARD use without IR) derived from the clinical database via the Cochran-Mantel-Haenszel approach was used. Missing response was considered as non-response.
‡Analysed in patients with baseline ASAS ≥ 7.5.
§Analysed in patients with baseline ASAS ≥ 2.63.
¶Analysed in patients with baseline ASAS ≥ 1.3.
**Analysed in patients with baseline ASAS ≥ 1.3.
††Mixed model for repeated measures included fixed effects of treatment group, visit, treatment group by visit interaction, stratification factor derived from the clinical database, stratification factor by visit interaction, baseline value, and baseline value by visit interaction. The model used a common unstructured variance-covariance matrix, without imputation for missing values.
‡‡Analysed in patients with baseline MASES ≥ 0.
§§Analysed in patients with baseline SJC/44 ≥ 0.
A, change from baseline ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score using hsCRP, BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, DMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug, hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein, IR, inadequate response or intolerance, LDA, low disease activity, LSM, least squares mean, MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Entailment Score, N, number of patients in full analysis set, NT, number of patients who met the baseline ASAS inclusion criterion for the analysis, NZ, number of patients with observation at week 16, n, number of patients with response, SJC/44, swollen joint count based on 44 joints, TNF, tumour necrosis factor inhibitor.

ASAS20 ja ASAS40 ravivastus ajas:



Muutus algtasemest ASDAS, hsCRP, ΔBASMI ja FACIT-F skooris uuringurühpides 48 nädala jooksul.





4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhisuse andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus (upadatsitiniib)

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, akne (3)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Bronhiit, võõtohatis, lihtohatis, follikuliit, gripp, aneemia, neutropeenia, hüperkolesteroleemia, kõha, kõhuvalu, iiveldus, urtikaaria, väsimus, palavik, suurenenud vere CPK, ALAT ja ASAT, kaalutõus, peavalu (3)
Masked kõrvaltoimed	Upadatsitiniibi saavatel patsientidel on esinenud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone. Kõige sagedamad upadatsitiniibiga seoses teatatud tõsised infektsioonid on muu hulgas pneumoonia ja tselluliit. Reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvajate, sh lümfoomi tekkeks. Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvajate, sh lümfoomi tekkeriski. Kliinilised andmed on hetkel piiratud ja pikaajalised uuringud on pooleli. Kliinilistes uuringutes upadatsitiniibiga täheldati pahaloomuliste kasvajate esinemist. JAK-inhibiitoreid, sh upadatsitiniibi, saavatel patsientidel on teatatud süvaveenitromboosi (Deep venous thrombosis, DVT) ja kopsuemboolia (Pulmonary embolism, PE) juhtumitest. Kõrge DVT/PE tekkeriskiga patsientidel tuleb upadatsitiniibi kasutada ettevaatlikult. Riskifaktoriteks, mida tuleks patsiendi DVT/PE riski määramisel arvestada, on kõrgem vanus, rasvumine, anamneesis DVT/PE, patsiendid, kellele tehakse suurem operatsioon ja kellel on pikaajaline liikumisvõime kaotus. Seedetrakti perforatsioonid. (3)
Võimalikud tüsistused	Ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi. 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.

Ravi ajal ja pärast ravi upadatsitiniibiga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ning sümptomite suhtes. Ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine või oportunistlik infektsioon. Ravi upadatsitiniibiga võib jätkata, kui infektsioon on kontrolli all.

Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga tuleb patsientidele teha tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Upadatsitiniibi ei tohi anda aktiivse tuberkuloosiga patsientidele. Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga patsientidel, kelle haigusloos esineb eelnevalt ravimata latentne TB või kellel on TB infektsiooni riskitegurid, tuleb kaaluda tuberkuloosivastast ravi.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb teha viirushepatiidi sõeluuring ning jälgida viiruse reaktiveerumise suhtes. Kui ravi ajal upadatsitiniibiga tuvastatakse patsiendil B-hepatiidi viiruse DNA, tuleb konsulteerida maksahaigustele spetsialiseerunud arstiga.

Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga on soovitatav patsientidele teha kooskõlas kehtivate immuniseerimisjuhistega kõik immuniseerimised, sh profülaktilised võõtohatise vaktsiinid.

Suurenenud nahavähiriskiga patsientidele on soovitatav teha naha perioodiline läbivaatus.

Reumatoidartriidiga patsientidel on suurem kardiovaskulaarsete häirete risk, upadatsitiniibiga ravitavate patsientide riskitegureid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia) tuleb ravida standardravi osana.

Riskifaktoriteks, mida tuleks patsiendi süvaveenitromboosu/kopsuemboolia (DVT/PE) riski määramisel arvestada, on kõrgem vanus, rasvumine, anamneesis DVT/PE, patsiendid, kellele tehakse suurem operatsioon ja kellel on pikaajaline liikumisvõime kaotus. Kui ilmnevad DVT/PE kliinilised nähud, tuleb ravi upadatsitiniibiga katkestada ja patsiente viivitamata hinnata ning seejärel neid sobivalt ravida.

Maksaensüüme tuleb hinnata ravi alguses ja seejärel rutiinse raviplaani järgi. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu põhjust soovatakse uurida viivitamata, et tuvastada potentsiaalsed ravimist põhjustatud maksakahjustused. Kui rutiinse raviplaani käigus täheldatakse ALAT või ASAT taseme tõusu ja kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust, tuleb ravi upadatsitiniibiga katkestada, kuni selle diagnoosi saab välistada.

Annuse kohaldamine kerge või mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik.

(3)

Analüüside jälgimise juhend (3):

Laborialalüüsid	Tegevus	Jälgimisjuhised
Neutrofiilide üldarv (<i>Absolute Neutrophil Count, ANC</i>)	Ravi tuleb katkestada, kui ANC on $< 1 \times 10^9$ rakku/l, ravi võib jätkata, kui ANC tase on sellest väärtusest kõrgemal.	Hinnata seda ravi alguses ja seejärel mitte hiljem kui 12 nädalat pärast ravi algust. Seejärel hinnata ravi vältel vastavalt individuaalse patsiendi jälgimisskeemile.
Lümfotsüütide üldarv (<i>Absolute Lymphocyte Count, ALC</i>)	Ravi tuleb katkestada, kui ALC on $< 0,5 \times 10^9$ rakku/l, ravi võib jätkata, kui ALC tase on sellest väärtusest kõrgemal.	
Hemoglobiin (Hb)	Ravi tuleb katkestada, kui Hb on < 8 g/dl, ravi võib jätkata, kui Hb tase on sellest väärtusest kõrgemal.	
Maksa transaminaasid	Ravi tuleb ajutiselt katkestada, kui kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust.	Hinnata näitajaid ravi alguses ja seejärel patsiendi rutiinse jälgimisskeemi alusel.
Lipiidid	Patsiente tuleb ravida hüperlipideemia rahvusvaheliste kliiniliste ravijuhiste järgi.	12 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel hüperlipideemia rahvusvaheliste kliiniliste ravijuhendite järgi.

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus (tofatsitiib)

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	-
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Pneumoonia, gripp, herpes zoster, kuseteede infektsioon, sinusiit, bronhiit, nasofarüngiit, farüngiit, aneemia, peavalu, hüpertensioon, köha, ülakõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, gastriit, düspepsia, nahalööve, aralgia, pürektsia, perifeersed tursed, kurnatus, vere kreatiini fosfokinaasi taseme tõus (5)
Rasked kõrvaltoimed	<p>Kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed olid rasked infektsioonid. Pikaajalises ohutusuuringus kõigi eksponeeritud populatsioonidega olid tofatsitiniibi kõige tõsisemad kõrvaltoimed pneumoonia (1,7%), herpes zoster (0,6%), kuseteede infektsioon (0,4%), tselluliit (0,4%), divertikuliit (0,3%) ja apenditsiit (0,2%). Tofatsitiniibi kasutamisel teatati järgmistest oportunistlikest infektsioonidest: TB ja muud mükobakteriaalsed infektsioonid, krüptokokk, histoplasmoos, ösofageaalne kandidiaas, multidermatomaalne herpes zoster, tsütomegaloviirus, BK viirusinfektsioonid ja listerioos.</p> <p>Suures randomiseeritud turuletulekujärgses ohutuse jälgimisuuringus 50-aastastel ja vanematel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel VTE esinemissageduse annusest sõltuvat suurenemist võrreldes TNF-i inhibiitoritega ravitud patsientidega. Enamik neist tüsistustest olid rasked ja mõni lõppes surmaga. Ohutuse vaheanalüüsis oli PE esinemissagedus (95% usaldusvahemik) 10 mg</p>

	<p>tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas, 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas ja TNF-α inhibiitorite manustamisel vastavalt 0,54 (0,32...0,87); 0,27 (0,12...0,52) ja 0,09 (0,02...0,26) tüsistustega patsienti 100 patsientaasta kohta. TNF-α inhibiitoritega võrreldes oli riskitiheduste suhe PE korral 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 5,96 (1,75...20,33) ja 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 2,99 (0,81...11,06) Ülalnimetatud uuringu vaheanalüüsis osalenud VTE riskiteguritega patsientidel tehtud alarühma analüüsis täheldati PE riski täiendavat suurenemist. TNF-α inhibiitoritega võrreldes oli riskitiheduste 17 suhe PE korral 10 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 9,14 (2,11...39,56) ja 5 mg tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas manustamisel 3,92 (0,83...18,48). (5)</p> <p>Tofatsitiniib võib mõjutada organismi pahaloomuliste kasvajate vastaseid kaitsemehhanisme. Randomiseeritud, turuletulekujärgses ohutusuuringus vähemalt 50-aastastel reumatoidartriidi ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel pahaloomuliste kasvajate v.a mittemelanoomne nahavähk (non-melanoma skin cancer, NMSC), eriti kopsuvähi ja lümfoomi suurenenud esinemissagedust võrreldes TNF-α inhibiitoritega. Kopsuvähi ja lümfoomi esinemist tofatsitiniibiga ravitud patsientidel täheldati ka teistes kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal. Kliinilistes uuringutes ja müügiloa saamise järgse kasutamise ajal täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel ka muid pahaloomulisi kasvajaid, sh rinnavähki, melanoomi, eesnäärmevähki ja pankreasevähki.</p> <p>Tofatsitiniibi võtvatel patsientidel täheldati tõsiste kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemist. Randomiseeritud, müügiloa saamise järgses ohutusuuringus vähemalt 50-aastastel reumatoidartriidiga ja vähemalt ühe täiendava kardiovaskulaarse riskiteguriga patsientidel täheldati tofatsitiniibiga ravitud patsientidel müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemist võrreldes TNF-α inhibiitoritega. (5)</p>
Võimalikud tüsistused	Ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</p> <p><i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi. Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni</i></p>	

tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.

Ravi ajal ja pärast ravi tofatsiniibiga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ning sümptomite suhtes. Ravi tofatsiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine või oportunistlik infektsioon. Ravi tofatsiniibiga võib jätkata, kui infektsioon on kontrolli all.

Enne ravi alustamist tofatsiniibiga tuleb patsientidele teha tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Tofatsiniibi ei tohi anda aktiivse tuberkuloosiga patsientidele. Enne ravi alustamist tofatsiniibiga patsientidel, kelle haigusloos esineb eelnevalt ravimata latentne TB või kellel on TB infektsiooni riskitegurid, tuleb kaaluda tuberkuloosivastast ravi.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal tofatsiniibiga tuleb teha viirushepatiidi sõeluuring ning jälgida viiruse reaktiveerumise suhtes. Kui ravi ajal tofatsiniibiga tuvastatakse patsiendil B-hepatiidi viiruse DNA, tuleb konsulteerida maksahaigustele spetsialiseerunud arstiga.

Enne ravi alustamist tofatsiniibiga on soovitatav patsientidele teha kooskõlas kehtivate immuniseerimisjuhistega kõik immuniseerimised, sh profülaktilised võõtohatise vaktsiinid.

Tofatsitiniib võib mõjutada organismi pahaloomuliste kasvajate vastaseid kaitsemehhanisme. Riskifaktoriteks, mida tuleks patsiendi süvaveenitromboosu/kopsuemboolia (DVT/PE) riski määramisel arvestada, on kõrgem vanus, rasvumine, anamneesis DVT/PE, patsiendid, kellele tehakse suurem operatsioon ja kellel on pikaajaline liikumisvõime kaotus. VTE teadaolevate riskiteguritega patsientidel tuleb tofatsitiniibi kasutada ettevaatusega. VTE nähtude ja sümptomitega patsiendid vajavad kohest hinnangut ning VTE kahtlusega patsientidel peab tofatsitiniibiga ravi katkestama.

Tofatsitiniib võib mõjutada organismi pahaloomuliste kasvajate vastaseid kaitsemehhanisme. Üle 65-aastastel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem suitsetanud patsientidel ja pahaloomulise kasvaja muude riskiteguritega patsientidel (nt kellel on praegu või on varem diagnoositud pahaloomulisi kasvajaid, v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk), tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui sobivaid muid ravivõimalusi ei ole.

Reumatoidartriidiga patsientidel on suurem kardiovaskulaarsete häirete risk. Üle 65-aastastel patsientidel, praegu suitsetavatel või varem suitsetanud patsientidel ja muude kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel tohib tofatsitiniibi kasutada ainult siis, kui sobivaid muid ravivõimalusi ei ole.

Regulaarselt tuleb jälgida vereanalüüse: leukotsüütide, sh neutrofiilide ja lümfotsüütide arvu, hemoglobiini, maksa transaminaase ning muutuste korral annust alandada või ravi katkestada. (5)

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Ei ole 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 Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Tervishoiuteenused	221R	1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi korral, 4-nädalane ravikuur
2. Tervishoiuteenused	224R	2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi korral, 4-nädalane ravikuur
3. Soodusravimid	adalimumab ja etanertsept	

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

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

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis (7)	2016	Patsiendid, kes kannatavad valu ja liigesejäikuse käes, peaksid alustama ravi MSPVRiga. Kui ravivastus on hea, siis on eelistatud pidevate sümptomite korral jätkuv ravi	1a
		Analgeetikume nagu paratsetamooli võib kasutada residuaalse valu korral, kui eelnevalt soovitatud ravi ei toimi, on vastunäidustatud või halvasti talutav	5
		Glükokortikoidi lokaalsed süsted muskuloskeletaalse põletiku kohta võivad olla näidustatud. Aksiaalse haigusega haiged ei peaks saama pikaajalist ravi süsteemsete glükokortikoididega †	2* 5†
		Ainult aksiaalse haigusega patsiente ei peaks ravitama	1a†

		tavapärase sünteetilise HMRiga§; sulfasalasiini† võib sobida perifeerse artriidi korral	
		Bioloogilised HMR-d on valikuks patsientidele, kellel esineb kõrge haiguse aktiivsus vaatamata konventsionaalsele ravile. Hetkel kehtiv praktika on alustada TNF-α inhibiitoriga	1a
		Kui ravi TNF-α inhibiitoriga ebaõnnestub, tuleb vahetada ravi teise TNF-α inhibiitori* või IL-17-inhibiitori vastu**	1a (TNFαi); 1b (IL-17i)
		JAK-inhibiitorid ei olnud antud ravijuhise koostamise ajal AS näidustusega veel Euroopas registreeritud	
2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis (11)	2019	Soovitame tugevalt ravi MSPVRiga vs mitte ravimist MSPVRiga	Madal
		Täiskasvanutel, kelle hoolimata ravist MSPVRiga esineb aktiivne haigus, soovitame sulfasalasiini, metotreksaati või tofatsitiniibi (JAK-inhibiitor) vs nende ravimite mitte kasutamine. Sulfasalasiini ja metotreksaadi kasutamist tuleks kaaluda vaid siis, kui tegemist on perifeerse artriidiga või kui TNF-α inhibiitorid pole kättesaadavad.	Väga madal kuni mõõdukas
		Täiskasvanutel aktiivse haigusega soovitame kasutada anti-TNF-α ravi vs ravi tofatsitiniibiga.	Väga madal
		Täiskasvanutel aktiivse haigusega vaatamata ravile MSPVR'idega soovitame TNF-α inhibiitorit vs sekukinumab või ixekizumab	Väga madal
		Täiskasvanutel aktiivse haigusega vaatamata ravile TNF-α inhibiitoriga soovitame esmase anti-TNFα ebaefektiivsuse korral ravi sekukinumabi või ixekizumabiga vs teine TNF-α inhibiitor	Väga madal
		JAK-inhibiitorid ei olnud antud ravijuhise koostamise ajal AS näidustusega registreeritud	
5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.			

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

JAK inhibiitorid on suukaudsed ravimid, mis on olnud Eestis kasutusel reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidi ravis. Upadatsitiniib ja tofatsitiniib on näidustatud aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus tavapärasele ravile on olnud ebapiisav. Kuni 40% patsientidest ei saavuta ravivastust anti-TNF α raviga. Ka järgmiste ravivalikute korral saavutavad vaid kuni pooled patsiendid ASAS40 ravivastuse. (12)

Uue ravivaliku teke JAK inhibiitorite näol võimaldab rohkematel patsientidel leevendada nende sümptomi, nii upadatsitiniib kui ka tofatsitiniib on näidanud oma efektiivsust AS patsientidel. Saavutati esmased tulemusnäitajad ASAS40 ja ASAS20, lisaks sellele paraneb patsientide füüsiline funktsioon: BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) alusel füüsilise funktsiooni statistiliselt oluline paranemine algtasemest võrreldes platseeborühmaga ning aeglustub haiguse progresseerumine: SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) MRI lülisamba ja SIL skoori aeglasem progression võrrelduna platseebogrupiga. (8,9,10)

JAK inhibiitorite õrvaltoimete tekkega seotud riske aitab vähendada Euroopa Ravimiameti poolt kinnitatud riskijuhtimise kava.

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.

Teenuskoodiga 250R ravi alustatakse ainult reumatoloogide ekspertkomisjoni/konstiiliumi otsusel (konstiiliumisse kuulub vähemalt 3 reumatooloogi). Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused raviks ning kes vastab Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus fikseeritud teenuskoodiga 224R ravi alustamise kriteeriumitele (§ 62 lõiked 14 ja 15).

Kuna tegemist on 2. valiku teenuskoodiga, siis kõiki patsiente on juba eelnevalt skriinitud tuberkuloosi ning aktiivse B ja C hepatiidi suhtes enne 1. valiku teenuskoodiga (221R) ravi alustamist. Korduv skriinimine ei ole seetõttu vajalik.

Anküloseeriva spondüliidi raviks võetakse upadatsitiniibi suukaudselt üks 15 mg tablett 1 kord ööpäevas, tofatsitiniibi 5mg tablett 2 korda ööpäevas.

Kuna AS on krooniline haigus, mida ei ole võimalik välja ravida, siis ravi kestab aastaid (optimaalne ravi kestvus ei ole teada).

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Tervishoiuteenuse osutajateks on kindlad piirkondlikud ja keskhaiglad : AS Ida-Tallinna Keskhaigla, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, SA Pärnu Haigla.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Teenust osutatakse ambulatoorselt

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

E350

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks puuduvad. Kvaliteetse teenuse tagab teenuse osutajana reumaatiliste haiguste ravis kogenud arst-

<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>	reumatoloog.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Personali täiendav väljaõpe ei ole vajalik, kuna kõigis Eesti reumatoloogiakeskustes on olemas hea ettevalmistusega ja kogunud meditsiiniline personal.	
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>	
Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur ja tingimused on olemas kõigis Eesti reumatoloogiakeskustes, kes on seni osutanud bioloogilise ravi ja JAK-inhibiitoriga ravi teenust (221R, 224R, 250R). Täiendavad investeeringud ja meetmed ei ole vajalikud. AS Ida-Tallinna Keskhaigla, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja SA Pärnu Haigla on koheselt valmis teenust osutama.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Teenust 250R on osutatud reumatoidartriidi ja psoriaatilise artriidiga patsientidele.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	THT teenus 250R loodud 2019.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		3	
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 arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku

		<i>algusest</i>	
1. aasta	20	4	200
2. aasta	25	4	250
3. aasta	30	4	300
4. aasta	35	4	350
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Vajadus võiks olla sarnane või jaotatav 2.valiku bioloogilise sihtgrupiga, millele haigekassa teenus on olemas (224R). Hinnanguliselt on arvestatud seni 2.valiku bioloogilist ravi vajanud patsientide arvu ja selle vajaduse prognoosi, võimalikke vastunäidustusi bioloogilisele ravile ja bioloogilise ravi kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamisi ning sellega kaasnevat vajadust ravimi muutmiseks.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
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>	Ravi monitoorimiseks lisanduvad : 3004 X 1 (Eriarsti korduv vastuvõtt) 66200 X 1 (Erütrotsüütide setekiirus) 66202 X 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga) 66106 X 2 (ASAT, ALAT) 66102 X 1 (Kreatiniin) 66112 X 1 (C-reaktiivne valk)
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>	Samad, kui kasutada seniseid teenuses 224R sisalduvaid bioloogilisi ravimeid või teenuses 221R sisalduvaid bioloogilisi ravimeid või soodusravimeid adalimumab ja etanertsept.
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>	Osaliselt teenust 224R.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Anküloseeriuva spondüliidi lisamine teenusele 250R ei tõsta ravijuhtude arvu, vaid avardeb AS patsientide ravivõimalusi kokkulepitud ravijuhtude arvu raames.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused	

<p>(mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	
<p>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>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	Ei
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia 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, hulgamüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

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

Kulutõhususe analüüs pole vajalik. Tegu on kulu-minimeerimisega.

Reumatoloogiliste autoimmuunhaiguste ravi teenustele 224R (2.valiku bioloogiline ravi) ning 250R (ravi JAK-inhiibitoritega) kehtiksid täpselt samad väljakirjutamise tingimused.

Kahjuks on teenuse 250R puhul nimetatud reumatoloogilisi näidustusi vähem kui teenuse 224R puhul, kuna 250R koodi loomisel ei olnud JAK-inhiibitoritel veel anküloseeriva spondüliidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi näidustust.

Kui praegu on uute bioloogiliste molekulide puhul nende rahastamine tagatud automaatselt teenuse 224R alt, siis JAK-inhibiitorite puhul see võimalus hetkel puudub. Seega palume lisada teenusele 250R ka anküloseeriva spondüliidi näidustus, mis märkimisväärselt parandaks patsientide ravivõimalusi. Samuti aitaks see kokku hoida ravikulusid, sest ravi JAK-inhibiitoritega on ligikaudu 30% soodsam kui alternatiivne bioloogiline ravi (224R koodiga).

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloo 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.

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

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. 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?

11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Patsiendi omaosalus ei ole otstarbekas.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

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

⁹ Kätesaadav:

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

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>	Teenuse 250R väärkasutamise tõenäosus on väga väike, kuna teenuse osutamiseks on vajalik reumatoloogide konsiiliumi otsus (konsiiliumis vähemalt 3 reumatooloogi).
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>	-
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>	Ei mõjuta
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	ei
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.

- <https://www.reumaliit.ee/sites/default/files/lehekylg/sponduliit.pdf>
- K.Ulst, R.Kallikorm Spondüloartriidi nüüdisaegne käsitus Eesti Arst 2016; 95(1):45–51
- Upadatsiniibi ravimiomaduste kokkuvõte: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_et.pdf
- Lee et al Z Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis Rheumatol. 2020 Oct;79(8):785-796
- Tofatsitiibi ravimiomaduste kokkuvõte: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_et.pdf . AS näidustuse lisamine: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/xeljanz-2>
- Smolen JS et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; 73: 3-5. <http://ard.bmj.com/content/73/1/3>
- van der Heijde D, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis Ann Rheum Dis 2017;76:978–991
- van der Heijde D et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial Lancet 2019; 394: 2108–17

9. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebocontrolled, dose-ranging study *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340–1347.
10. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1004–1013.
11. M.M.Ward et al 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 10, October 2019, pp 1599–1613
12. Strand V et al. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis *J Clin Rheumatol* 2017;23:383–391.

Taotluse esitamise kuupäev	13.12.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Eve-Kai Raussi Eesti Reumatogia Selts
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>	