

## 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) nimi<sup>1</sup>. 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	Margus Pail
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	606 7779
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	margus.pail@itk.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>	224R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane 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 checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

<sup>1</sup> 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)<sup>2</sup>
- 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)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb tofatsitiniibi lisamist reumatoidartriidi näidustusel 2.valiku teenusele 224R samadel rakendustingimustel juba teenuses sisalduvate bioloogiliste ravimitega. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kehtiva redaktsiooni (02.05.2017 § 59 lõige 34) kohaselt on bioloogilise ravi 2.valiku ravimiteenuse 224R kasutamine lubatud vastava näidustuse olemasolul juhul kui eelnevalt on ravimiteenuse 221R raames kasutatud vähemalt kahte 1.valiku bioloogilist haigust modifitseeriva ravimi toimeainet (välja arvatud juhul kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi).

Tofatsitiniibi lisamisel olemasolevasse teenusesse 224R jääksid ka muud kohaldamise sisulised tingimused (reumatoidartriidi ravi alustamine, ravi vahetamine ja ravi lõpetamine) samaks vastavalt Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu hetkel kehtivale redaktsioonile (02.05.2017 § 59 lõige 9-13).

Bioloogilistest ravimitest erineva toimemehhanismiga ravimi tofatsitiniib lisamine olemasolevasse teenusesse 224R reumatoidartriidi näidustusel võimaldab avardada Eesti patsientide ravivõimalusi ning suurendada nende reumatoidartriidihaigete osakaalu, kellel saavutatakse optimaalne ravivastus.

### 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

Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud keskmise kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus metotreksaadile oli ebapiisav või kes ei talu üht või mitut haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit. Tofatsitiniibi võib kasutada monoterapiiana metotreksaadi talumatuse puhul või kui ravi metotreksaadiga on sobimatu.

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

<p><i>teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste 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>M05 ja M06</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>Reumatoidartriit (RA) on kõige levinum autoimmuunne põletikuline liigesehaigus, millega kaasneb progresseeruv invaliidistumine, süsteemsete komplikatsioonide teke, suremusrisi suurenemine ja sotsiaal-majandusliku koormuse kasv ühiskonnale (1).</p> <p>Reumatoidartriidi levimus maailmas erineb regiooniti, olles Euroopas ja Põhja-Ameerikas 0,5 – 1% (2). Naised haigestuvad 3-4 korda sagedamini kui mehed (3). Haigestumus on 20-40 juhtu 100 000 kohta (3). Eestis on reumatoidartriidi levimus 0,44% (4). Haigestumuse kohta Eestis aga adekvaatsed andmed kahjuks puuduvad kuna epidemioloogilisi uuringuid ei ole tehtud.</p> <p>Reumatoidartriit on multifaktoriaalne haigus, mille tekkepõhjus ei ole teada. Teadmised reumatoidartriidi patogeneetiliste mehhanismide kohta on veel vähesed, kuid haiguse patogeneesis omab suurt rolli adaptiivse immuunvastuse düsregulatsioon, kus keskset rolli mängivad regulatoorsed T-rakud, efektor T-rakud ning antikehi tootvad B-rakud. See düsregulatsioon manifesteerub mitmete proinflammatoorsete tsütokiinide (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23 ja TNF<math>\alpha</math>) üleproduktioonis (5).</p> <p>Janus-kinaasid (JAK1, JAK2, JAK3, TyK2) on rakusiseste tsütoplasmiliste valkude türosiinkinaaside perekond. Tofatsitiniib on tugev Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor, mis selektiivselt inhibeerib JAK perekonda; seni kasutusel olevad bioloogilised ravimid on suunatud TNF-i, spetsiifiliste interleukiinide või lümfotsüütide raku pinnaantigeenide vastu. Inimese rakkudes inhibeerib tofatsitiniib eelistatult heterodimeersete tsütokiini retseptorite signaale, mis seostuvad JAK3 ja/või JAK1-ga. Tofatsitiniibi poolt inhibeeritud JAK1 ja JAK3 summutavad interleukiinide (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) ning teatud tüüpi interferoonide signaale, mis tingibki immuun- ja põletikureaktsiooni modulatsiooni (6, 10).</p> <p>JAK-inhibiitorid kuuluvad sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimite alagruppi, mida nimetatakse sihtmärgistatud sünteetilisteks haigust modifitseerivateks ravimiteks (ingl k. targeted synthetic DMARDs - tsDMARDs). Tegemist on ravimitega, mis on välja töötatud konkreetse, reumatoidartriidi immuunpatogeneesis olulise sihtmärgi vastu (9).</p> <p>Reumatoidartriidi ravitaktika on viimaste aastakümnetega oluliselt muutunud. Kui varasemalt oli ravi suunatud peamiselt ainult sümptomite (valu, liigesjäikuse) leevendamisele, siis praegusel ajamomendil on ravi eesmärgiks haiguse remissiooni saavutamine ning selle mitteõnnestumisel püütakse saavutada võimalikult madal haiguse aktiivsus (7).</p> <p>Reumatoidartriidi tänapäevase ravitaktika põhiprintsiibiks on haiguse varajane diagnoosimine, kiire suunamine reumatoloogi vastuvõtule ning kohane agressiivne haigust modifitseeriv ravi (HMR). Varajane haigust modifitseeriv ravi võimaldab pidurdada või vähemalt aeglustada reumatoidartriidi progressiooni (7).</p> <p>Reumatoidartriidi varajase diagnoosimise parandamiseks töötati välja EULAR/ACR 2010. aasta reumatoidartriidi klassifikatsiooni kriteeriumid. Varasemad kriteeriumid (ACR 1987) keskendusid rohkem juba väljakujunenud reumatoidartriidile ning ei võimaldanud reumatoidartriidi varajast diagnoosimist (8).</p>	

**Tabel 1. Haigust modifitseerivad ravimid (ingl.k. *disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs*) (9).**

<b>Sünteetilised haigust modifitseerivad ravimid (ingl k. <i>synthetic DMARDs - sDMARDs</i>)</b>	
1	<b>Tavapärased sünteetilised haigust modifitseerivad ravimid</b> (ingl k. <i>conventional synthetic DMARDs - csDMARDs</i> )
2	<b>Sihtmärgistatud sünteetilised haigust modifitseerivad ravimid</b> (ingl k. <i>targeted synthetic DMARDs - tsDMARDs</i> )
<b>Bioloogilised haigust modifitseerivad ravimid (ingl k. <i>biological DMARDs - bDMARDs</i>)</b>	
1	<b>Bioloogilised ravimid</b> (ingl k. <i>biological originator DMARDs - boDMARDs</i> )
2	<b>Sarnased bioloogilised ravimid</b> (ingl k. <i>biosimilar DMARDs - bsDMARDs</i> )

Reumatoidartriidi ravi tavapäraste sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimitega peab algama koheselt pärast reumatoidartriidi diagnoosimist. Vähimgi viivitus halvendab reumatoidartriidahaigete prognoosi. Esmavalikuna soovitatakse kasutada metotreksaati. Metotreksaat on efektiivne, suhteliselt ohutu (eriti koos foolhappega), individuaalselt doseeritav, erinevate manustamisvõimalustega (suukaudne, süstitav) ning lisaks ka suhteliselt odav (7).

Kui metotreksaat on vastunäidustatud või halvasti talutav, siis soovitatakse kasutada leflunomiidi või sulfasalasiini (7).

Glükokortikosteroide soovitatakse paralleelselt tavapäraste sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimitega kasutada tõsiste kõrvaltoimete tõttu võimalikult lühiajaliselt. Kliinilisel võimalusel soovitatakse glükokortikosteroidravi lõpetada (7).

Reumatoidartriidi ravitaktika oluline osa on haigete regulaarne jälgimine ning ravi dünaamiline tõhustamine. Monitoorimise sagedus sõltub reumatoidartriidi aktiivsusest: aktiivse haiguse korral iga 1 - 3 kuu järel, remissiooni korral iga 6 - 12 kuu järel. Haiguse aktiivsuse hindamiseks kasutatakse erinevaid aktiivsuskoores (SDAI, CDAI, DAS28). Remissioon on defineeritud kas Boole'i loogika või aktiivsuskooride alusel (7).

Reumatoidartriidi haiguse aktiivsus, liigeskahjustuse ulatus ja puude teke on omavahel otseses seoses. Progresseeruv liigeskahjustus viib pöördumatutele muutustele, liigete hävinemisele, liigesfunktsiooni langusele ning puude tekkele (7).

Kui ravi esimese tavapärase sünteetilise HMR-iga on olnud ebaefektiivne (3 kuuga ei ole paranemist ning 6 kuuga ei ole saavutatud ravi eesmärki - remissiooni või madalat haiguse aktiivsust), siis halva prognoosi faktorite (Tabel 2) puudumisel soovitatakse vahetada esimene prepraat teise tavapärase sünteetilise HMR-i vastu (7).

**Tabel 2. Reumatoidartriidi halva prognoosi näitajad (7).**

<b>Halva prognoosi näitajad</b>	
	Mõõdukas või kõrge haiguse aktiivsus tavapärase sünteetilise HMR-i foonil
	Kõrged põletikunäitajad (SR, CRP)
	Turses liigete suur arv
	Eelnevate kombinatsioon
	Varajane erosioonide ilmnemine
	Mittereageerimine ravile kahe või enama tavapärase sünteetilise HMR-iga

Halva prognoosi faktorite olemasolul (Tabel 2) soovitatakse EULAR 2016 ravijuhiste täienduses raviskeemi lisada kas bioloogiline haigust modifitseeriv ravim (bDMARD) või sihtmärgistatud sünteetiline haigust modifitseeriv ravim (tsDMARD). Varasemates ravijuhistes eelistati bioloogilist

prepraati, kuid viimase ravijuhise täienduses on mõlemad ravimrühmad nüüdsest võrdsustatud. Ekspert hinnagul võiks siiski eelistada bioloogilist prepraati, kuna kogemus nendega on pikaajalisem. Bioloogiliste preparaatide valikul ei ole enam ka soovituslikku hierarhiat, s.t. esmavalikuks võib olla ükskõik millise toimemehanismiga preparaat (varasemalt soovitati eelistada esmavalikuna TNF-alfa inhibiitoreid) (7).

Kui reumatoidartriidi ravi esimese bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga (bDMARD) või sihtmärgistatud sünteetilise haigust modifitseeriva ravimiga (tsDMARD) on olnud ebaefektiivne, siis esmane preparaat soovitatakse vahetada kas teise bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi (bDMARD) või sihtmärgistatud sünteetilise haigust modifitseeriva ravimi (tsDMARD) vastu (7).

Pikaajase püsiva remissiooni puhul võiks kaaluda bioloogilise haigust modifitseeriva ravi järkjärgulist vähendamist ning bioloogilise ravi lõpetamist. Samas puudub hetkel definitsioon püsiva remissiooni optimaalse kestuse kohta (7).

Bioloogilised preparaadid on alates esimese TNF-alfa inhibiitori registreerimisest 1998. aastal olnud revolutsiooniliseks läbimurdeks reumatoidartriidi ravis. Aastate vältel on kasutusele tulnud nii uusi TNF-alfa inhibiitoreid kui ka teistsuguse toimemehhanismiga bioloogilisi preparaate.

Hoolimata edusammudest reumatoidartriidi ravis on ikkagi osa patsiente, kellel ravivastus igapäevases kliinilises praktikas juba kasutusel olevatele bioloogilistele ravimitele jääb ebapiisavaks. Umbes 30-50%-l patsientidest katkeb ravi esimese bioloogilise preparaadiga, kuna ei saavutata piisavat ravitulemust, neil tekivad kõrvaltoimed või ravitoime aja jooksul kaob (11).

Seetõttu uute, teistsuguse toimemehhanismiga, haigust modifitseerivate ravimite nagu tofacitinibi kasutuselevõtt avardab reumatoidartriidihaigete ravivõimalusi, luues alternatiivse ravivõimaluse.

Tofacitinibi üheks lisaeeliseks on veel võimalus kasutada seda ka monoterapijana juhul kui patsient ei talu tavapäraseid sünteetilisi haigust modifitseerivaid ravimeid.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising 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 ingliskeelsed 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 märksõnaks oli „tofacitinib rheumatoid arthritis“.

Tofacitinibi efektiivsust ja ohutust on hinnatud 6 randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud mitmekeskuselises uuringus üle 18-aastastel patsientidel, kellel oli diagnoositud aktiivne reumatoidartriit (RA) lähtuvalt Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (American College of Rheumatology, ACR) kriteeriumitest. Uuringutesse olid kaasatud erinevad patsiendid, sh metotreksaatravi varem mittesaanud kui ka patsiendid, kelle puhul oli tavapärane haigust modifitseeriv ravi (HMR) ja bioloogiline HMR osutunud ebaefektiivseks (10).

**Tabel 3. III faasi kliinilised uuringud RA-patsientidel tofatsitiniibi annustega 5 ja 10 mg kaks korda ööpäevas (10)**

Uuringud	Uuring I (ORAL Solo)	Uuring II (ORAL Sync)	Uuring III (ORAL Standard)	Uuring IV (ORAL Scan)	Uuring V (ORAL Step)	Uuring VI (ORAL Start)
Patsiendirühm	Ebapiisav vastus HMR-ile	Ebapiisav vastus HMR-ile	Ebapiisav vastus metotreksaadi-le	Ebapiisav vastus metotreksaadi-le	Ebapiisav vastus TNF-alfa inhibiitorile	Metotreksaadi-ga ravimata <sup>a</sup>
Kontroll	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Platseebo	Metotreksaat
Taustravi	Puudub <sup>b</sup>	Tavapärased HMR-id	Metotreksaat	Metotreksaat	Metotreksaat	Puudub <sup>b</sup>
Põhiomadused	Monoteraapia	Erinevad tavapärased HMR-id	Aktiivne kontroll (adalimumab)	Röntgen	Ebapiisav vastus TNF-alfa inhibiitorile	Monoteraapia, aktiivne võrdlusravim (metotreksaat), röntgen
Ravitud patsientide arv	610	792	717	797	399	956
Uuringu kogukestus	6 kuud	1 aasta	1 aasta	2 aastat	6 kuud	2 aastat
Efektiivsuse kaastulemusnäitajad <sup>c</sup>	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	6. kuu: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR) < 2,6 3. kuu: HAQ-DI	3. kuu: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR) < 2,6	6. kuu: mTSS ACR70
Kohustusliku platseebolt tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas annusele ülemineku aeg	3. kuu	6. kuu (platseebot saavad uuritavad < 20% paranemisega tursunud ja valulike liigeste arvus, kes hakkasid saama tofatsitiniibi 3. kuul)			3. kuu	–

<sup>a</sup> ≤ 3 iganädalast annust (metotreksaadiga varem ravimata).

<sup>b</sup> Malaariaravimid olid lubatud.

<sup>c</sup> Kaastulemusnäitajad: mTSS-i keskmine muutus algtasemega võrreldes; ACR20 või ACR70 ravivastusega uuritavate protsent; HAQ-DI keskmine muutus algtasemega võrreldes; DAS28-4(ESR) < 2,6 (remissioon) saavutatavate uuritavate protsent.

mTSS = modifitseeritud Sharpi skoori üldtulemus, ACR20(70) = paranemine Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi kriteeriumite alusel ≥ 20% (≥ 70%), DAS28 = haiguse aktiivsuse skoor 28 liigese põhjal, ESR = erütrotsüütide setekiirus, HAQ-DI = tervise hindamise küsimustiku puude indeks, HMR = haigust modifitseeriv reumavastane ravim, IR = ebapiisav ravivastus, TNF = tuumori nekroosi faktor

Uuringutesse kaasamise kriteeriumid olid sarnased: lisaks RA diagnoosile pidi haigus olema aktiivses faasis (≥6 turses ja valulikke liigest), ESR >28 mm/t või CRP >7 mg/l. Erandina oli kahes uuringus kaasamise eelduseks vähemalt 3 liigese erosioonid ning ORAL Sync uuringus turses ja valulike liigeste arv ≥4. Viies uuringus hinnati esmaste tulemusnäitajatena ACR20 ravivastuse saavutamist, funktsionaalset seisundit HAQ-DI testi abil, haiguse aktiivsust DAS28-4 (ESR) <2.6 järgi. ORAL Scan uuringus hinnati lisaks ka radiograafilist ravivastust ehk ravimi toimet liigeste struktuursete kahjustuste progressioonile mTSS skoorina. ORAL Start monoteraapia uuringus oli esmane tulemusnäitaja ACR70 ravivastus ja radioloogiline ravivastus

mTSS skoorina (12-17).

Vastavalt ORAL uuringute kavale võisid kõik platseebot saanud patsiendid või kõik patsiendid, kes ei saavutanud platseeborühmas ravivastust (vastus määratleti kui valulike ja turses liigete arvu 20%-line vähenemine) pärast kolmandat kuud üle minna tofatsitiniibi rühma. Ülemineku kohandamiseks kasutati kahte lähenemist:

- esimese lähenemisviisi (*non-responder imputation without advancement penalty*) kohaselt saadi hinnanguline raviefekt, arvestades patsientide hulgast maha platseeborühma patsiendid, kes kolmandal kuul ei saanud ravivastust (non-responder ehk ravivastuseta patsient)
- teise lähenemise kohaselt (*non-responder imputation with advancement penalty*) saadi hinnanguline raviefekt arvestades ravivastuseta (*non-responder*) patsientide hulka lisaks platseeborühma patsientidele ka need tofatsitiniibirühma patsiendid, kes kolmandaks kuuks ei olnud ravivastust saavutanud.

#### 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

##### 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.*

**ORAL Standard:** randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrolliga uuring metotreksaadile ebapiisava ravivastusega 717 täiskasvanud patsiendil, kel esines keskmine kuni raske aktiivne RA. Haiguse aktiivsus määratleti kui 6 või enama valuliku ja turses liigese esinemine, erütrotsüütide settimisea (ESR) > 28 mm või C-reaktiivse valgu tase > 7 mg/l. Patsiendid olid eelnevalt saanud ravi metotreksaadiga 7.5 – 25 mg nädalas, millele vaatamata haiguse aktiivsus püsis. Patsiendid olid vanuses 51.9 – 55.5 a., 75.0 – 85.3% olid naised, haiguse kestus oli 6.9 – 9.0 aastat, valulike liigete arv 26,1 - 28,5; turses liigete arv 16,8 - 16,9; HAQ-DI skoor 1,4 - 1,5; DAS28-4 (ESR) 6,4 - 6,6; ESR 42,9 - 52,7 mm/t; RF+ 60,8 - 71,4%; eelnev metotreksaatravi 96,1 - 100%; eelnevalt ravitud teise tavapärase sünteetilise HMR-ga 53,4 - 57,2%; eelnev ravi TNFi-ga 5,9 - 9,6%; muu eelnev bioloogiline HMR 1,0 - 7,1%. Patsiendid jätkasid metotreksaatravi ning randomiseeriti suhtes 4:4:4:1:1 järgnevasse ravirühmadesse: 5 mg tofatsitiniib 2 korda ööpäevas (n=204), 10 mg tofatsitiniib 2 korda ööpäevas (n=201), 40 mg adalimumab subkutaanselt igal teisel nädalal (n=204), platseebo 3 või 6 kuu jooksul, millele järgnes tofatsitiniib annuses 5 mg 2 korda ööpäevas (n=56) ja platseebo 3 või 6 kuu jooksul, millele järgnes tofatsitiniib annuses 10 mg 2 korda ööpäevas (n=52). Patsiendid platseeborühmast, kes ei saavutanud 3. ravikuuks 20%-list langust turses ja valulike liigete arvus, randomiseeriti saama kas tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas. 6 kuu möödudes randomiseeriti kõik platseeborühma patsiendid pime meetodil tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg rühmadesse

	(12).																				
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	5 mg tofatsitiniibi 2 korda ööpäevas, 10 mg tofatsitiniibi 2 korda ööpäevas, 40 mg adalimumabi subkutaanselt igal teisel nädalal (12).																				
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo, taustaravina metotreksaat (12)																				
4.2.4 Uuringu pikkus	12 kuud																				
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	ACR20 ravivastuse saavutanute osakaal 6.kuul ( <i>Imputation of No Response with Advancement Penalty</i> ); füüsiline funktsioon mõõdetuna HAQ-DI skoori keskmise erinevusena 3.kuul algtasemega võrreldes; DAS28-4 (ESR) <2.6 saavutanute osakaal 6.kuul ( <i>Imputation of No Response with Advancement Penalty</i> ); tofatsitiniibi ohutus võrreldes platseeboga (12).																				
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><b>Tabel 4. ORAL Standard esmased tulemusnäitajad</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Platseebo</th> <th>5mg x2 + metotreksaat</th> <th>10mg x2 + metotreksaat</th> <th>Adalimumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20 6.kuul % (n) N=697</td> <td>28.3 (106)</td> <td>51,5*** (196)</td> <td>52.6***(196)</td> <td>47.2** (199)</td> </tr> <tr> <td>HAQ-DI keskmine muutus 3.kuul (n) N=661</td> <td>-0,24 (98)</td> <td>-0,55*** (188)</td> <td>-0,61*** (185)</td> <td>-0,49*** (190)</td> </tr> <tr> <td>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 6.kuul % (n) N=623</td> <td>1,1 (92)</td> <td>6,2* (177)</td> <td>12,5*** (176)</td> <td>6,7* (178)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p≤ 0.05, **p≤0.001, ***p≤0.0001 vs platseebo</p> <p>Esimese kolme kuu jooksul esines kõrvaltoimed 52%-l patsientidest tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas, 46,8%-l tofatsitiniibi 10 mg kaks korda annuse rühmas, 51,5% adalimumabi rühmas ja 47,2 % platseeborühma patsientidest. Kõige sagedasemad 12 kuu jooksul esinenud kõrvaltoimed olid infektsioonid. Kogu uuringu vältel esines raskeid infektsioone 3,4% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas, 4,0% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja 1,5% adalimumabi rühmas. Tofastitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas esines kaks kopsutuberkuloosi juhtu, teisi raskeid oportunistlikke infektsioone ei esinenud (12).</p>	Tulemusnäitaja	Platseebo	5mg x2 + metotreksaat	10mg x2 + metotreksaat	Adalimumab	ACR20 6.kuul % (n) N=697	28.3 (106)	51,5*** (196)	52.6***(196)	47.2** (199)	HAQ-DI keskmine muutus 3.kuul (n) N=661	-0,24 (98)	-0,55*** (188)	-0,61*** (185)	-0,49*** (190)	DAS28-4 (ESR) <2.6 6.kuul % (n) N=623	1,1 (92)	6,2* (177)	12,5*** (176)	6,7* (178)
Tulemusnäitaja	Platseebo	5mg x2 + metotreksaat	10mg x2 + metotreksaat	Adalimumab																	
ACR20 6.kuul % (n) N=697	28.3 (106)	51,5*** (196)	52.6***(196)	47.2** (199)																	
HAQ-DI keskmine muutus 3.kuul (n) N=661	-0,24 (98)	-0,55*** (188)	-0,61*** (185)	-0,49*** (190)																	
DAS28-4 (ESR) <2.6 6.kuul % (n) N=623	1,1 (92)	6,2* (177)	12,5*** (176)	6,7* (178)																	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	ACR50, ACR70 ravivastuse saavutanute osakaal 6. kuul ( <i>Imputation of No Response with Advancement Penalty</i> ) ja DAS28-4 (ESR) <2.6 keskmine muutus 6.kuul (12).																				



4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><b>Tabel 5. ORAL Standard teised tulemusnäitajad (12)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Platseebo</th> <th>5mg x2 + metotreksaat</th> <th>10mg x2 + metotreksaat</th> <th>Adalimumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR50 6.kuul % (n) N=697</td> <td>12,3 (106)</td> <td>36,7*** (196)</td> <td>34,7*** (196)</td> <td>27,6** (199)</td> </tr> <tr> <td>ACR70 6.kuul % (n) N=697</td> <td>1,9 (106)</td> <td>19,9*** (196)</td> <td>21,9*** (196)</td> <td>9,1* (199)</td> </tr> <tr> <td>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 6.kuul keskmise muutus N=379</td> <td>-1,5 (41)</td> <td>-2,3*** (112)</td> <td>-2,5*** (118)</td> <td>-2,2** (108)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p≤0.05, **p≤0.001, ***p≤0.0001 vs platseebo</p>	Tulemusnäitaja	Platseebo	5mg x2 + metotreksaat	10mg x2 + metotreksaat	Adalimumab	ACR50 6.kuul % (n) N=697	12,3 (106)	36,7*** (196)	34,7*** (196)	27,6** (199)	ACR70 6.kuul % (n) N=697	1,9 (106)	19,9*** (196)	21,9*** (196)	9,1* (199)	DAS28-4 (ESR) <2.6 6.kuul keskmise muutus N=379	-1,5 (41)	-2,3*** (112)	-2,5*** (118)	-2,2** (108)
Tulemusnäitaja	Platseebo	5mg x2 + metotreksaat	10mg x2 + metotreksaat	Adalimumab																	
ACR50 6.kuul % (n) N=697	12,3 (106)	36,7*** (196)	34,7*** (196)	27,6** (199)																	
ACR70 6.kuul % (n) N=697	1,9 (106)	19,9*** (196)	21,9*** (196)	9,1* (199)																	
DAS28-4 (ESR) <2.6 6.kuul keskmise muutus N=379	-1,5 (41)	-2,3*** (112)	-2,5*** (118)	-2,2** (108)																	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p><b>ORAL Solo:</b> randomiseeritud, topeltpime platseebo-kontrolliga 6-kuuline kahes annuses tofatsitiniibi monoterapia ohutuse ja efektiivsuse uuring võrreldes platseeboga 611 reumatoidartriidi patsiendil, kel eelnev ravi vähemalt ühe tavapärase sünteetilise või bioloogilise HMR-iga oli osutunud ebaefektiivseks. Haiguse aktiivsus määratleti kui 6 või enama valuliku ja turses liigese esinemine, erütrotsüütide settimisea (ESR) &gt; 28 mm või C-reaktiivse valguga tase &gt; 7 mg/l. Eelnevalt ebaefektiivseks osutunud HMR oli katkestatud, lubatud oli stabiilses annuses malaariaravimite (hüdrosüklorokviin, klorokviin) kasutamine, samuti MSPVA-d ja glükokortikosteroidid (≤ 10 mg prednisooni ekvivalent päevas). 86,6 % uuritavatest olid naised, keskmine haiguse kestus oli 7,7 – 8,6 aastat, patsientide keskmine vanus oli vahemikus 49,7 – 52,4 aastat. DAS28-4 (ESR) keskmine skoor oli vahemikus 6,65 – 6,71. Eelnevalt oli bioloogilise HMR-iga ravitud patsiente 18,9 – 27,9 % ja metotreksaadiga 83,6 - 86%. Patsiendid randomiseeriti suhtes 4:4:1:1 nelja ravirühma: tofatsitiniib 5 mg 2 korda ööpäevas 6 kuud (n=243), tofatsitiniib 10 mg 2 korda ööpäevas 6 kuud (n=245), platseebo 2 korda ööpäevas 3 kuu jooksul, millele järgnes tofatsitiniib 5 mg 2 korda ööpäevas 3 kuu jooksul ja platseebo 2 korda ööpäevas 3 kuud, millele järgnes tofatsitiniib 10 mg 2 korda ööpäevas järgmise 3 kuu jooksul - kokku 122 patsienti (13).</p>																				
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Tofatsitiniib 5 mg 2 korda ööpäevas, tofatsitiniib 10 mg 2 korda ööpäevas.																				
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo, taustaravi puudus (malaariaravimid olid lubatud).																				
4.2.4 Uuringu pikkus	6 kuud																				

<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>ACR20 ravivastuse saavutanute osakaal 3.kuul (<i>non-responder imputation</i>), HAQ-DI skoori keskmine erinevus 3.kuul võrreldes algtasemega, DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 remissiooni saavutanute osakaal 3.kuul (<i>non-responder imputation</i>) Tofatsitiniibi ohutus võrreldes platseeboga (13).</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>3. kuul oli <u>ACR20 ravivastuse</u> saavutanud 59,8% tofatsitiniibi 5 mg 2 korda ööpäevas saanud patsientidest, 65,7% tofatsitiniibi 10 mg 2 korda ööpäevas saanud patsientidest ja 26,7% platseeborühma patsientidest (p&lt;0.001 mõlema annuse võrdlus platseeboga). Füüsilise funktsiooni olulist paranemist oli märgata teiseks uuringunädalaks. 3. kuul oli keskmine <u>HAQ-DI skoori</u> vähimruutude keskmine muutus algtasemega võrreldes -0,50 punkti tofatsitiniibi annusega 5 mg 2 korda ööpäevas, -0,57 punkti tofatsitiniibi annusega 10 mg 2 korda ööpäevas ja platseeboga -0,19 punkti (p&lt;0.001 mõlema võrdluse kohta). HAQ-DI skoori langus (funktsionaalse staatuse paranemine) vähemalt 0,30 punkti esines 3. kuul 52,9% -l tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse patsientidest ja 55,7%-l tofatsitiniibi kaks korda ööpäevas annuse patsientidest ning 31,7%-l platseeborühma patsientidest (p&lt;0,001 mõlema annuse võrdlus platseeboga). Platseeborühma patsientidel, kes 3. kuul randomiseeriti tofatsitiniibravile, olid ACR ravivastuse saavutanute osakaalud ja HAQ-DI skoorid 6. kuuks sarnased esimesel kolmel kuul tofatsitiniibravi saanute vastavate näitajatega.</p> <p><u>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6</u> saavutanute osakaal 3. kuul oli 5,6% tofatsitiniibi 5 mg 2 korda ööpäevas annuse rühmas ja 8,7% tofatsitiniibi 10 mg 2 korda ööpäevas annuse rühmas ning 4,4% platseeborühmas (vastavalt p=0,62 ja p=0,10). Kuuendaks ravikuuks oli remissiooni saavutanute osakaal suurenenud tofatsitiniibrühmades vastavalt 9,8% ja 14,2% -ni.</p> <p>Tofatsitiniibiga esines rohkem raskeid infektsioone: üks tselluliit tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas, maksaabstsess, bronhiit, tuberkuloosne pleuraefusioon ja püelonefriit tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas ja kaks tselluliidi juhtu platseeborühmas. Esimese kolme kuu jooksul esines kõrvaltoimeid kokku 54% patsientidest, seejuures oli kõrvaltoimete esinemissagedus ravirühmades sarnane. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid, peavalu, kõhulahtisus. Kokku 3,9%-l patsientidest esines raske kõrvaltoime. Laboratoorsetes analüüsides esines tofatsitiniibraviga rohkem neutropeeniat ja LDL kolesterooli tõusu (13).</p>

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<p>ACR50 ja ACR70 ravivastuse saavutanute osakaal (<i>non-responder imputation</i>); Patsientide osakaal, kes saavutasid remissiooni (DAS28-4 (ESR) &lt;2.6) ja haiguse madala aktiivsuse (DAS28-3(CRP) &lt;3.2) uuringu vältel (<i>non-responder imputation</i>); Väsimuse hindamiseks FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) skoor 3. kuul (13).</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p><u>ACR50 ravivastuse saavutanute osakaal</u> 3. kuul oli 31,1% (tofatsitiniib 5 mg 2 korda ööpäevas), 36,8% (tofatsitiniib 10 mg 2 korda ööpäevas) ja 12,5% platseeborühmas (p&lt;0.001 mõlema ravirühma võrdlus platseeboga) ning <u>ACR70 tulemused</u> vastavalt 15,4% ja 20,3% võrreldes 5,8% platseeborühmaga (p=0.003 ja p&lt;0.001 tofatsitiniibirühmade võrdlused platseeboga). <u>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6</u> 3. kuul DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 saavutanute osakaal tofatsitiniibi 5 mg ja 10 mg 2 korda ööpäevas annuste rühmades (5.6% ja 8.7%) ei erinenud oluliselt platseeborühma tulemusest (4.4%) (p=0.62 ja p=0.10). Kuuendaks ravikuuks saavutas remissiooni 9.8% patsientidest tofatsitiniibi 5 mg 2 korda ööpäevas annusega ja 14.2% patsientidest tofatsitiniibi 10 mg 2 korda ööpäevas annusega. Kolmandaks ravikuuks saavutati oluline erinevus DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 näituses võrreldes algtasemega mõlema tofatsitiniibiannuse ja kombineeritud platseeborühmade vahel (p&lt;0,001). <u>DAS28-4 (ESR) &lt;3.2</u> Patsientide osakaal, kes saavutasid 3. ravikuul DAS28-4 (ESR) ≤3.2 kohaselt madala haiguse aktiivsuse, oli 12.5% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas, 17.0% 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas ja 5.3% platseeborühmas (vastavalt p=0.02 ja p&lt;0.001 võrreldes platseeboga). Patsientidel, kes olid 3 kuud platseeborühmas ja seejärel hakkasid saama tofatsitiniibi annuses 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas, paranesid järgneva 3 kuu jooksul kõik tulemusnäitajad (ACR20/50/70, HAQ-DI ja DAS28-4 [ESR]). <u>FACIT väsimuse hindamise keskmine skoori muutus</u> 3. kuuks võrreldes algtasemega oli 6,7 punkti tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas ja 8,0 punkti tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega rühmas. Platseeborühmas oli vastav tulemus 2,8 punkti (p&lt;0.001). Muutust 3-4 punkti loetakse kliiniliselt oluliseks (13).</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende</p>	<p><b>ORAL Scan:</b> III faasi randomiseeritud, topeltpeime platseebo-kontrolliga tofatsitiniibi kahe annuse ohutuse ja efektiivsuse uuring 797 aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil, kel metotreksaadiga oli olnud ravivastus</p>

<p>lühiseloostumus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>ebapiisav. Uuritavatest 80,2 - 91,1 % olid naised, keskmine vanus 52,0 – 53,7 aastat; keskmine haiguse kestus 8,8 – 9,5 aastat; valulike liigeste arv 22,6 – 24,1; turses liigreste arv 14,0 – 14,5; mTSS skoor 30,1 – 37,3; erosiooniskoor 13,8 – 17,7; liigespilu ahenemise skoor 15,8 – 20,5; aastane radiograafilise progressiooni määr 4,8 – 5,5; HAQ-DI skoor 1,2 - 1,4; DAS28-4 (ESR) 6,3; ESR 47,8 – 54,4 mm/t; RF+ 75,2 – 79,7%; anti-CCP+ 82,3 – 85,9%; eelnev metotreksaatravi 98,7 - 100%; eelnev muu tavapärane sünteetiline HMR 58,2 – 76,5%; eelnev ravi TNFi-ga 8,9 – 19,3%; muu eelnev bioloogiline HMR 2,5 – 5,3%. Patsiendid randomiseeriti suhtes 4:4:1:1 järgmistesse ravirühmadesse: tofatsitiniib 5 mg 2 korda päevas koos metotreksaadiga, tofatsitiniib 10 mg 2 korda ööpäevas koos metotreksaadiga ja kaks rühma, kus patsiendid said platseebot ja metotreksaati. Pärast 3. kuud hakkasid platseebot saavad uuritavad &lt;20% paranemisega turses ja valulike liigeste arvus saama tofatsitiniibi ning 6.kuul läksid ka kõik ülejäänud platseebot saavad patsiendid üle tofatsitiniibravile (15).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tofatsitiniib 5 mg 2 korda ööpäevas koos metotreksaadiga, tofatsitiniib 10 mg 2 korda ööpäevas koos metotreksaadiga.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platseebo, taustaravina metotreksaat</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>2 aastat</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>ACR20 ravivastus 6.kuul (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>); Liigeste struktuursete kahjustuste pärssimine, mõõdetuna 6. kuul mTSS keskmise muutusena võrreldes algtasemega; Füüsiline funktsioon mõõdetuna 3. kuul HAQ-DI skoori keskmise muutusena võrreldes algtasemega; Remissiooni saavutanute osakaal 6.kuul ([DAS28-4 (ESR) &lt;2.6]) (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>)(15)</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p><u>ACR20 ravivastuse</u> saavutas 6. kuul 51.5% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega patsientidest, 61.8% tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas patsientidest ja 25.3% platseeborühma patsientidest (p&lt;0.0001 mõlema annuse võrdlus platseeboga). 6. kuuks oli 7.2% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega patsientidest, 16 % 10 mg kaks korda ööpäevas annusega ning 1.6% platseeborühma patsientidest saavutanud <u>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 eesmärgi</u> (p&lt;0.0001 tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas võrdlus platseeboga). Efektiivsuse kaastulemusnäitajate statistilises analüüsis kasutatud meetodist tulenevalt ei</p>

	<p>esitatud DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 olulisuse analüüsi tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse kohta.</p> <p><u>mTSS skoori</u> keskmine muutus kuuendal kuul võrreldes algtasemega oli 0,12 tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas, 0,006 tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas ja 0,47 platseeborühmas (<math>p=0.0792</math> ja <math>p\leq 0.05</math> võrdluses platseeboga). Kuna tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühma tulemus ei olnud statistiliselt oluliselt erinev platseeborühma tulemusest, siis tulenevalt uuringus kasutatud statistilise analüüsi meetodist ei esitatud olulisust ka teiste esmaste tulemusnäitajate tulemuste - HAQ-DI skoori ega DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 - kohta tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas.</p> <p>Kolmandaks kuuks olid <u>HAQ-DI tulemused</u> tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega patsientidel võrreldes platseeboga oluliselt paranenud (<math>p\leq 0,0001</math>): keskmine muutus platseeborühmas - 0,15, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega -0,40 ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega -0,54. HAQ-DI skoori langus oli märgatav juba 1.ravikuul. Efektiivsuse kaastulemusnäitajate statistilises analüüsis kasutatud meetodist tulenevalt ei esitatud HAQ-DI olulisuse analüüsi tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse kohta (15).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<p>ACR50, 70 ravivastuse saavutanute osakaal (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>) DAS28-4 (ESR) ravivastus (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>) Radiograafiline ravivastus: erosiooniskoor, mTSS skoor, liigesepilu kitsenemise skoor (15).</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>6. kuul oli 32.4% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega patsientidest, 43.7% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega ja 8.4% platseeborühma patsientidest saavutanud <u>ACR50 ravivastuse</u> (<math>p&lt;0.0001</math> mõlema annuse võrdlus platseeboga). <u>ACR70 ravivastuse</u> saavutas pärast 6-kuulist ravi 14.6% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse, 22.3% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega ja 1.3% platseeboga ravitud patsientidest (<math>p&lt;0.0001</math> mõlema annuse ja platseebo võrdlus). 12. kuul olid <u>ACR20, ACR50 ja ACR70 ravivastuse</u> saavutanute osakaal tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas vastavalt 48,5%, 32,7%, 18,8% ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas vastavalt 57%, 41,1% ja 27,5%. 12. kuuks oli haiguse remissiooni (<u>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6</u>) saavutanud 10,6% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse ja 15,2% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma</p>

patientsidest. Haiguse madala aktiivsuse (DAS28-4 (ESR) <3.2) oli 6. kuuks saavutanud 14,3% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas ja 28,4% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse patientsidest. 3,1% platseeborühma patientsidest oli haigus 6.kuul madala aktiivsusega (p < 0.0001 mõlema tofatsitiniibi annuse võrdluses). Radiograafilise ravivastuse tulemused on toodud tabelis 4.

**Tabel 4. Radiograafilise ravivastuse tulemused (15)**

Tulemusnäitaja	Platseebo	5 mg 2 x ööp	1 mg 2x ööp
mTSS keskmine muutus 12.kuul (n) N=720	0.92 (139)	0.29 (286)	0.05*** (295)
ES 6.kuul (n) N=706	0.15 (139)	0.06 (277)	0.02 (290)
ES 12.kuul (n) N=720	0.29 (139)	0.17 (286)	0 (295)
JSN skoor 6.kuul (n) N=706	0.31 (139)	0.06 (277)	0.04 (290)
JSN skoor 12.kuul (n) N=717	0.62 (139)	0.11* (286)	0.05* (295)
mTSS $\Delta \leq 0.5$ 6.kuul % (n) N=706	77.7 (139)	88.81* (277)	86.9* (290)
mTSS $\Delta \leq 0.5$ 12.kuul % (n) N=720	74.1 (139)	86.01* (286)	86.44* (295)
ACR50 6.kuul % (n) N=772	8.44 (154)	32.36*** (309)	43.69*** (309)
ACR70 6.kuul % (n) N=772	1.30 (154)	14.56*** (309)	22.33*** (309)
DAS28(4)ESR keskmine muutus 6.kuul (n) N=412	-1.32 (49)	-2.12*** (173)	-2.48*** (190)

\*p<0.05, \*\*\*p<0.0001 vs platseebo; ES – erosiooniskoor; JSN (joint space narrowing) – liigesepilu kitsenemise skoor

Raviga seotud kõrvaltoimeid esines esimesel kolmel ravikuul ravirühmasdes sarnase sagedusega: tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas 48,9%, tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas 54,1% ja platseeborühmas 45,6%. 6. - 12. kuul (kõik platseebopatsiendid olid aktiivravil) olid kõrvaltoimete esinemissagedused 51,7% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas, 55,1% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas ja 42% platseebolt 5 mg tofatsitiniibile ning 44,3% platseebolt tofatsitiniibi 10 mg annusele üleläänud patientsidel. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid infektsioonid, seederakti häired, kõrvalekalded laboratoorseses analüüsides. Kokku esines 7 oportunistliku infektsiooni juhtu (kõik tofatsitiniibirühmades). 9 tofatsitiniibi saanud patsiendil diagnoositi pahaloomuline kasvaja (basaarakuline kartsinoom, mao adenokartsinoom, soomusrakuline kartsinoom, rinnanäärme adenokartsinoom, mitte-Hodgkini lümfoom). (15)

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühma lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p><b>ORAL Sync:</b> randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrolliga efektiivsus- ja ohutusuuring, milles kahes annuses tofatsitiniibi võrreldi platseeboga aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, kel vähemalt üks HMR (tavapärase sünteetiline või bioloogiline) oli osutunud ebaefektiivseks. Uuritavatest 75 - 84% olid naised; vanus 50,8 - 53,3 aastat; haiguse kestus 8,1 - 10,2 aastat; valulike liigeste arv 21,9 - 27,2; turses liigeste arv 13,9 - 14,6; HAQ-DI 1,2 - 1,5; DAS28-4 (ESR) 6,2 - 6,4; ESR 49,3 - 51,9 mm/t; RF+ 72,2 - 73,9%; eelnev metotreksaatravi 83 - 87%; eelnev muu tavapärase HMR 70 - 78%; eelnev TNFi-ravi 6 - 7,3%; eelnev muu bioloogiline HMR 0 - 7,6%.</p> <p>795 patsienti randomiseeriti suhtes 4:4:1 ravirühmadesse, 792 said ravi: tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas (n=315), tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas (n=318), platseeborühm üleminekuga tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusele (n=79) ja platseeborühm üleminekuga tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusele (n=80). Platseebot saanud patsiendid, kes ei saavutanud 3. kuuks ravivastust, lülitati pimemetoodil aktiivravi rühma. Kõik ülejäänud platseeborühma patsiendid hakkasid 6. kuul saama aktiivravi (16).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas, tofatsitiniibi 10 mg kaks 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>1 aasta</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>ACR20 ravivastus 6. kuul (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>) Funktsionaalne staatus 3. kuul keskmise muutusena HAQ-DI skooris algasemega võrreldes DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 ravivastuse saavutanute osakaal 6. kuul (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>) Tofatsitiniibi ohutus võrreldes platseeboga (16)</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Tofatsitiniibi lisamine tavapärasele sünteetilisele HMR-ile andis tulemuseks kiire, kliiniliselt ja statistiliselt olulise haiguse paranemise, mis väljendus ACR20 ja DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 ravivastuse saavutamises ja HAQ-DI-ga hinnatud füüsilise funktsiooni paranemises. <u>ACR20 ravivastuse</u> saavutanute protsent 6. kuul: tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas annusega 52,1% (164/315), tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas annusega 56,6% (180/318), platseebo 30,8% (49/159), p&lt;0.001 mõlema võrdluse kohta.</p>

	<p>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6 kohaselt remissiooni saavutanute osakaal 6. kuul oli tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega 8.5% ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega 12.5%, mis oli statistiliselt oluliselt erinev platseeborühma tulemusest 2.6% (p&lt;0.005 ja p&lt;0.001).</p> <p>Tofatsitiniibiga 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel vähenes 3. kuuks oluliselt (paranes) <u>HAQ-DI</u> skoor võrreldes platseeboga. <u>HAQ-DI</u> tulemused oli 3. kuul järgmised: platseeborühmas -0,16 (149/159), tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas -0,44 (296/315), tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas -0,53 (295/318), p&lt;0.001 mõlema annuse võrdlus platseeboga. Minimaalselt kliiniliselt oluliseks erinevuseks loeti -0,22.</p> <p>Kõrvaltoimete esinemissagedus 100 patsient-aasta kohta oli 171,9 (usaldusvahemik 152,5 – 193,8) tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas rühmas, 175,7 (usaldusvahemik 155,8 – 198,2) tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas ning 342,3 (usaldusvahemik 281,1 – 416,9) kombineeritud platseeborühmas. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid tofatsitiniibiravil ülemiste hingamisteede infektsioonid, nasofarüngiit. Neli oportunistliku infektsiooni juhtu esines tofatsitiniibiga ravitud patsientidel: multidermatoomne <i>herpes zoster</i>, krüptokokk-pneumoonia ja kaks tuberkuloosijuhtu. Neutrofiilide arvu vähenemist esines kolmal kuul tofatsitiniibirühmas, kuid näitajad stabiliseerusid 12. kuuks. Tofatsitiniibiga esines ka HDL-i ja LDL-i näitajate tõusu. 13 tofatsitiniibi saanud patsienti katkestas ravi kõrvalekallete tõttu laboratoorses analüüsid (maksaensüümide taseme tõus, kreatiniini taseme tõus, neutrofiilide arvu vähenemine).(16)</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<p>ACR50 ravivastuse saavutanute osakaal 6. kuul (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>) ACR70 ravivastuse saavutanute osakaal 6. kuul (<i>non-responder imputation with advancement penalty</i>) DAS28-4 (ESR) keskmine muutus 6. kuul algtasemega võrreldes (16).</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>6. ravikuuks oli 33.3% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega ravitud patsientidest, 35.5% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientidest ja 12.6% platseeborühma patsientidest saavutanud <u>ACR50</u> ravivastuse (p-väärtusi ei ole teatatud). <u>ACR70</u> ravivastuse saavutanute osakaal 13.0% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuses rühmas ja 15.7% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas oli 6. kuul oluliselt erinev</p>



	<p>platseeborühma tulemusest 3.1% (p-väärtusi ei ole teatatud). Ravitoime avaldus kiiresti – juba teisel ravinädalal olid nii ACR20, ACR50 kui ACR70 ravivastused statistiliselt oluliselt erinevad algtasemest (<math>p &lt; 0.001</math> algtasemega võrreldes).</p> <p><u>DAS28-4 (ESR) keskmine muutus</u> 6. kuul algtasemega võrreldes oli platseeborühmas -1,54; tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas -2,12 ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas -2,42 (<math>p \leq 0.0001</math> mõlema annuse võrdluses platseeboga). (16)</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostumus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p><b>ORAL Step:</b> randomiseeritud, topeltpime, platseebo-kontrolliga kahe tofatsitiniibi annuse ohutuse ja efektiivsuse uuring aktiivse reumatoidartriidiga patsientidel, kel eelnev ravi TNFi-ga oli osutunud ebaefektiivseks. 399 patsienti randomiseeriti suhtes 2:2:1:1 nelja paralleelse ravirühma: tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annus (n=133), tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annus (n=134), platseebo üleminekuga tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusele (n=66) ja platseebo üleminekuga tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusele (n=66). Uuritavatest 80,3 – 86,6% olid naised, vanus 54,3 – 55,4 aastat; haiguse kestus 11,3 – 13 aastat; valulike liigeste arv 26,7 – 29,7; turses liigeste arv 15,1 – 19,3; HAQ-DI skoor 1,5 – 1,7; DAS28-4 (ESR) 6,3 – 6,6; ESR 43,7 – 49,7 mm/t; RF+ 60,6 – 70,8%; anti-CCP+ 68,5 – 77,8%; eelnevalt ravi <math>\geq 2</math> TNFi-ga saanud 32,1 – 36,6%, eelnev muu bioloogiline HMR 6,1 – 15,8%; eelnev metotreksaatravi 98,5 – 100%; eelnev muu tavapärane sünteetiline HMR 24,2 – 39,8%. (14)</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Tofatsitiniib 5 mg 2 korda ööpäevas koos metotreksaadiga, tofatsitiniib 10 mg 2 korda ööpäevas koos metotreksaadiga.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo, taustaravina metotreksaat
4.2.4 Uuringu pikkus	6 kuud
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<p>ACR20 ravivastuse saavutanute protsent 3.kuul (<i>non-responder imputation</i>)</p> <p>Füüsiline funktsioon 3. kuul HAQ-DI skoori keskmise muutusena algtasemega võrreldes</p> <p>DAS28-4 (ESR) <math>&lt; 2.6</math> ravivastuse saavutanute osakaal 3.kuul (<i>non-responder imputation</i>)</p> <p>Tofatsitiniibi ohutus (14).</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>ACR20 ravivastuse saavutanute protsent</u> 3. kuul oli tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 41,7% (<math>p=0,0024</math>), tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas 48,1% (<math>p &lt; 0,0001</math>) ja platseeborühmas</p>

	<p>24,4%. Funktsionaalse staatuse paranemine väljendus <u>HAQ-DI skoori</u> languses -0,43 tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas (<math>p &lt; 0,0001</math>), -0,46 tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega ja platseeboraviga -0,18. <u>DAS28-4 (ESR) &lt;2.6</u> saavutanute osakaal 3. kuul oli vastavalt 6,7% (<math>p = 0,0496</math>), 8,8% (<math>p = 0,0105</math>) ja 1,7% vastavalt tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas, tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas ja platseeborühmas.</p> <p>Esimese kolme kuu jooksul esines raviga seotud kõrvaltoimeid 55% kõigist tofatsitiniibirühmade patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, nasofarüngiit, peavalu ja urotrakti infektsioonid. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 1,5% tofatsitiniibi ja 4,5% platseeborühma patsientidest. 3.- 6. kuul esines kõigis ravirühmades raviga seotud kõrvaltoimeid 41,9% patsientidest ja 4% patsientidest olid need rasked. Sellel perioodil esines raskeid infektsioone viiel patsiendil: pannikuliit, bronhopneumoonia, püelonefriit, divertikuliit tofatsitiniibirühmades ja aspiratsioonipneumoonia patsiendil, kes platseeborühmast siirdus tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma. Tofatsitiniibi rühmades esines rohkem neutropeeniat ja kolesteroolitaseme tõusu (14).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</p>	<p>ACR50/70 ravivastuse saavutanute osakaal 3. kuul (<i>non-responder imputation</i>) DAS28-4 (ESR) <math>\leq 3.2</math> saavutanute osakaal 3. kuul (<i>non-responder imputation</i>) DAS28-4 (ESR) keskmine muutus 3. kuul algtasemega võrreldes (14).</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p><u>ACR50</u> ravivastuse saavutanute osakaal 3. kuul oli 26,5% (<math>p &lt; 0,0001</math>) tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas, 27,8% (<math>p &lt; 0,0001</math>) tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas võrreldes 8,4% platseeborühmas, ravitoime avaldus teisel nädalal.</p> <p><u>ACR70</u> ravivastuse osakaal 3. kuul oli tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega 13,6% (<math>p &lt; 0,0001</math>) ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega 10,5% (<math>p = 0,0017</math>), platseeborühmas 1,5%. <u>HAQ-DI skoori</u> muutused võrreldes algtasemega olid platseeboga võrreldes olulised tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega kuni 3. kuuni ja paranesid kuni 6. kuuni. Tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega olid muutused algtasemega võrreldes olulised kuni 3. kuuni ja säilisid samal tasemel 6. kuuni.</p> <p><u>DAS28-4 (ESR) keskmine muutus</u> 6. kuul algtasemega võrreldes oli platseeborühmas -0,7; tofatsitiniibi 5 mg</p>

	<p>kaks korda ööpäevas annuse rühmas -1,8 ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas -2,1 (<math>p \leq 0.0001</math> mõlema annuse võrdluses platseeboga).</p> <p>3. kuuks oli <u>DAS28-4(ESR) <math>\leq 3,2</math></u> saavutanuid tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annusega 14,3% (<math>p=0,0138</math>) ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annusega 20,8% (<math>p0,0001</math>) võrreldes platseeborühma tulemusega 5,0%. (14).</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.*

*Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.*

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Nasofarüingiit (10)
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Pneumoonia, gripp, Herpes zoster, kuseteede infektsioon, sinusiit, bronhiit, farüingiit, leukopeenia, aneemia, düslipideemia, hüperlipideemia, insomnia, peavalu, hüpertensioon, düspnoe, köha, ülakõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, gastriit, düspepsia, nahalööve, lihas-skeleti valu, aralgia, pürektsia, perifeersed tursed, kurnatus, maksaensüümide aktiivsuse tõus, vere kolesteroolitaseme tõus, kaalutõus, vere kreatiini fosfokinaasitaseme tõus (10)
Rasked kõrvaltoimed	Rasked infektsioonid: on teatatud rasketest ja mõnikord fataalse lõppega infektsioonidest, mis tulenevad bakteriaalsetest, mükobakteriaalsetest, invasiivsetest fungaalsetest, viraalsetest või muudest oportunistlikest patogeenidest. Aasia geograafilistes piirkondades on oportunistlike infektsioonide risk suurem. Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused: lümfoom, kopsuvähk, rinnavähk, melanoom, eesnäärmevähk, pankreasevähk, mittemelanoomne nahavähk. Interstitsiaalne kopsuhaigus. Seedetrakti perforatsioonid (10)
Võimalikud tüsistused	Ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Patsiente tuleb tofatsitiniibi võtmise ajal ja järel hoolikalt jälgida infektsiooninähtude osas ning vajadusel ordineerida infektsioonivastane ravi (vastavalt infektsiooni iseloomule : antibiootikum, antiviraalne preparaat või antifungaalne preparaat). Raske infektsiooni tekkimisel tuleb ravi tofatsitiniibiga katkestada kuni infektsiooninähtude kadumiseni. Jälgimine infektsioonide suhtes ei erine tofatsitiniibi korral bioloogiliste preparaatide puhusest jälgimisest.	

Tofatsitiniibi manustamise eelselt ning ka manustamise ajal tuleb patsiente skriinida ning jälgida latentse ja aktiivse tuberkuloosi suhtes. Latentse tuberkuloosiga patsiente tuleb enne tofatsitiniibi manustamist ravida standardse mükobakterivastase ravimiga. Enne tofatsitiniibi manustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka neil patsientidel, kelle tuberkuloosi test on negatiivne, kuid haigusloos on latentne või aktiivne tuberkuloos ning kelle puhul ei ole võimalik asjakohast ravi kinnitada, ja nendel, kelle test on negatiivne, kuid kellel on tuberkuloosi riskitegureid.

Enne tofatsitiniibravi alustamist tuleb patsiente viirushepatiidi suhtes testida kooskõlas ravijuhistega.

Suurenenud nahavähiriskiga patsientide puhul on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.

Enne tofatsitiniibravi alustamist on soovitatav kõiki patsiente vaksineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile.

Ravi alustamise järel tofatsitiniibiga on vajalikud regulaarsed kontrollanalüüsid. Laboratoorsete analüüside kõrvalekallete puhul (N : lümfopeenia, neutropeenia, aneemia, maksaensüümide tõus) võib olla vajalik tofatsitiniibi annuse vähendamine või ravi katkestamine.

Soovitatav on teha rutiinseid maksaanalüüse ning maksaensüümide taseme tõusude põhjuseid koheselt uurida, et tuvastada võimalikud ravimipõhised maksakahjustused.

Lümfotsüütide absoluutarvu tuleb mõõta ravi alustamisel ning seejärel iga 3 kuu järel.

Neutrofiilide absoluutarvu tuleb mõõta enne ravi alustamist ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel.

Hemoglobiini tuleb mõõta enne ravi alustamist ning pärast 4...8 ravinädalat ning seejärel iga 3 kuu järel.

Lipiidiinäitude hindamine tuleb teha 8 nädalat pärast tofatsitiniibravi alustamist. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia ravijuhistele. Tofatsitiniibiga seotud üld- ja LDL-kolesterooli tõusu korral võib statiinravi kasutamine langetada kolesterooli näitajad ravieelsele tasemele (10).

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

## 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 <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
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	Metotreksaat, leflunomiid, sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin	Tavapärane sünteetiline haigust modifitseeriv ravi (HMR)	
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. EULAR (European League Against Rheumatism) (7)	2016	Haigust modifitseeriva raviga (HMR) tuleb alustada kohe pärast reumatoidartriidi diagnoosimist.	1a
		RA ravi eesmärk on püsiva remissiooni või haiguse madala aktiivsuse saavutamine igal patsiendil.	1a
		Haiguse ägedas faasis tuleb patsiente jälgida sagedasti (iga 1-3 kuu järel); juhul kui pärast 3 kuud ei ole paranemist märgata või 6 kuu möödudes ei saavutata ravi eesmärki, tuleb ravi muuta.	2b
		Metotreksaat peab kuuluma esmasesse ravistrateegiasse.	1a
		Bioloogiline* ja sünteetiline sihtmärgistatud HMR <sup>#</sup> tuleb kombineerida tavapärase sünteetilise HMR-iga.	1a*; 1b <sup>#</sup>
Patsientidel, kel ei ole võimalik tavapärasest sünteetilisest HMR-i kasutada, võib IL-6 inhibiitoritel ja sünteetilisel sihtmärgistatud HMR-il olla eeliseid teiste bioloogiliste HMR-ide ees. Kui ravi ühe bioloogilise HMR-i* või sünteetilise sihtmärgistatud HMR-iga <sup>§</sup> osutub ebaefektiivseks, tuleb kaaluda ravi teiste bioloogiliste või sünteetilise sihtmärgistatud HMR-iga; kui üks TNF-alfa inhibiitor on osustunud ebaefektiivseks, võib patsient kasu saada teise TNF-alfa inhibiitori või teise	1a*; 5 <sup>§</sup>		

		toimemehhanismiga ravimi kasutamisest.	
		<p>Patsientidel, kes ei talu metotreksaati või kellele see on vastunäidustatud, tuleks kasutada leflunomiidi või sulfasalasiini.</p> <p>Kui ravi eesmärki ei saavutata esmase tavapärase sünteetilise HMR-iga, tuleb halva prognoosi faktorite puudumisel kaaluda teiste tavapärase sünteetiliste HMR-ide kasutamist.</p> <p>Kui ravi eesmärki ei saavutata tavapärase sünteetiliste HMR-idega, tuleb halva prognoosi faktorite olemasolu korral kaaluda bioloogilise HMR-i* või sihtmürgistatud sünteetilise HMR-i* kasutamist (praeguse praktika kohaselt alustatakse bioloogilise HMR-iga<sup>§</sup>).</p> <p>Kui patsient on pärast glükokortikosteroidravi järkjärgulist vähendamist püsivas remissioonis, võib kaaluda ka bioloogilise HMR-i vähendamist, eriti juhul kui ravi on kombineeritud tavapärase sünteetilise HMR-iga.</p> <p>Kui patsient on püsivas remissioonis, võib kaaluda tavapärase sünteetilise HMR-i järkjärgulist vähendamist.</p>	<p>1a</p> <p>5</p> <p>1b*; 5<sup>§</sup></p> <p>2b</p> <p>4</p>
2. ACR (American College of Rheumatology) (18)	2015	<p><b>Väljakujunenud reumatoid-artriidi korral</b> soovitatakse kasutada ravieesmärgi strateegiat, sõltumata haiguse aktiivsuse astmest.</p> <p>Eelnevalt HMR-iga ravimata madala haiguse aktiivsusega patsientidel soovitatakse kasutada pigem HMR-i monoteeraapiat (eelistatult metotreksaati) kui TNF-</p>	<p>Tugev soovitus, tõendus põhine keskmine</p> <p>Tugev soovitus, tõendus põhine nõrk</p>

	<p>alfa inhibiitorit.</p> <p>Eelnevalt HMR-iga ravimata mõõduka või kõrge haiguse aktiivsusega patsientidel soovitatakse kasutada pigem HMR-i monoterapiat (eelistatult metotreksaati) kui tofatsitiniibi<sup>#</sup>; kasutada HMR-i monoterapiat (eelistatult metotreksaati) kui HMR-i kombinatsiooni*.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib vaatamata HMR-i monoterapiale mõõdukas või kõrge, soovitatakse kombineerida tavapäraseid sünteetilisi HMR-e või lisada TNF-alfa inhibiitor või muu toimemehhanismiga bioloogiline HMR või tofatsitiniib (kõik kombinatsioonid koos metotreksaadiga või ilma), seejuures ilma konkreetse eelistusjärekorrata.</p> <p>Kui patsientidel, kes ei kasuta HMR-i, püsib haiguse aktiivsus kõrge vaatamata TNF-alfa inhibiitori kasutamisele, tuleb TNF-alfa inhibiitorile lisada üks või kaks tavapärast HMR-i.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib vaatamata ravile esimese TNF-alfa inhibiitoriga mõõdukas või kõrge, soovitatakse kasutada pigem teise toimemehhanismiga bioloogilist preparaati koos metotreksaadiga või ilma kui teist TNF-alfa inhibiitorit koos metotreksaadiga või ilma*; kasutada pigem teise toimemehhanismiga bioloogilist preparaati koos metotreksaadiga või ilma kui tofatsitiniibi koos metotreksaadiga või ilma<sup>#</sup>.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib vaatamata ravile esimese mitte-TNF-alfa inhibiitori bioloogilise HMR-iga mõõdukas või kõrge,</p>	<p>Tingimuslik soovitus * Keskmine tõendus- põhisus, <sup>#</sup> kõrge tõenduspõhisus</p> <p>Tugev soovitus, tõenduspõhisus keskmine kuni väga nõrk</p> <p>Tugev soovitus, tõenduspõhisus kõrge</p> <p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus nõrk kuni väga nõrk*, väga nõrk<sup>#</sup></p> <p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus väga nõrk</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>soovitatakse kasutada pigem teist mitte-TNF-alfa inhibiitor tüüpi HMR-i koos metotreksaadiga või ilma kui tofatsitiniibi koos metotreksaadiga või ilma.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib mõõdukas või kõrge vaatamata järjestikusele ravile mitme (2+) TNF-alfa inhibiitoriga, tuleks kasutada pigem mitte-TNF-alfa inhibiitori tüüpi bioloogilist preparaati koos metotreksaadiga või ilma kui järgmist TNF-alfa inhibiitorit või tofatsitiniibi (koos metotreksaadiga või ilma).</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib mõõdukas või kõrge vaatamata ravile mitme TNF-alfa inhibiitoriga, tuleb kasutada pigem tofatsitiniibi (koos metotreksaadiga või ilma) kui järgmist TNF-alfa inhibiitorit koos metotreksaadiga või ilma juhul, kui mitte-TNF-alfa inhibiitori tüüpi bioloogilise preparaadi kasutamine ei ole võimalik.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib mõõdukas või kõrge vaatamata ravile vähemalt ühe TNF-alfa inhibiitoriga ja vähemalt ühe mitte-TNF-alfa inhibiitori tüüpi bioloogilise preparaadiga, tuleb esmalt kasutada pigem teist mitte-TNF-alfa inhibiitori tüüpi bioloogilist preparaati koos metotreksaadiga või ilma kui tofatsitiniibi; kui haiguse aktiivsus püsib mõõdukas või kõrge, soovitatakse kasutada pigem tofatsitiniibi koos metotreksaadiga või ilma kui teist TNF-alfa inhibiitorit.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib mõõdukas või kõrge vaatamata ravile tavapärase HMR-i, TNF-alfa inhibiitori või mitte-TNF-alfa</p>	<p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus väga nõrk</p> <p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus nõrk</p> <p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus väga nõrk</p> <p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus kõrge kuni keskmine</p>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



		<p>inhibiitori tüüpi bioloogilise preparaadiga, tuleb lisada lühiajaliselt madalas annuses glükokortikoidravi.</p> <p>Kui haigus ägeneb ravi ajal tavapärase HMR-i, TNF-alfa inhibiitori või mitte-TNF-alfa inhibiitori tüüpi bioloogilise preparaadiga, tuleb lisada lühiajaliselt madalas annuses glükokortikoidravi.</p> <p>Remissioonis patsiendil võib tavapärase HMR-i*, TNF-alfa inhibiitori, mitte-TNF-alfa inhibiitori tüüpi bioloogilise preparaadi või tofatsitiniibi# annust järk-järgult vähendada.</p> <p>Väljakujunenud reumatoidartriidiga patsientidel, kel haigus on madala aktiivsusega, aga mitte remissioonis, soovitatakse pigem jätkata tavapärase HMR-iga*, TNF-alfa inhibiitori või mõne muu toimetehhanismiga bioloogilise HMR-i või tofatsitiniibiga# kui ravi katkestada.</p> <p>Remissioonis reumatoidartriidiga patsientidel soovitatakse kõiki ravimeid mitte katkestada.</p>	<p>Tingimuslik soovitus, tõendus põhisis nõrk*, Keskmise kuni väga nõrk</p> <p>Tugev soovitus, tõendus põhisis keskmine*, kõrge kuni väga nõrk#</p> <p>Tugev soovitus, tõendus põhisis väga nõrk</p>
		<p><b>Varajase reumatoidartriidi (haiguse kestus &lt; 6 kuud)</b> ravis soovitatakse kasutada ravieesmärgi strateegiat, sõltumata haiguse aktiivsuse astmest.</p> <p>Eelnevalt HMR-iga ravimata madala haiguse aktiivsusega patsientidel soovitatakse kasutada pigem HMR-i monoterapiat (eelistatult metotreksaati) kui kaksik- või kolmikravi.</p> <p>Eelnevalt HMR-iga ravimata mõõduka või kõrge haiguse aktiivsusega patsientidel soovitatakse kasutada pigem</p>	<p>Tugev soovitus, tõendus põhisis nõrk</p> <p>Tugev soovitus, tõendus põhisis nõrk</p> <p>Tingimuslik soovitus, * Keskmise tõendus- põhisis, # kõrge tõendus põhisis</p>

		<p>HMR-i monoterapiat kui kaksik*- või kolmikravi<sup>#</sup>.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib vaatamata tavapärase HMR-i monoterapiale (koos glükokortikoididega või ilma) mõõdukas või kõrge, soovitatakse kombineerida tavapärasest HMR-i või lisada TNF-alfa inhibiitor või muu toime mehhanismiga bioloogiline HMR (kõik valikud koos metotreksaadiga või ilma, ravimi järjestus ei ole oluline) või tofatsitiniibi (kõik kombinatsioonid koos metotreksaadiga või ilma), seejuures ilma konkreetse eelistusjärjekorrata.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib vaatamata ravile tavapäraste HMR-idele mõõdukas või kõrge, soovitatakse kasutada pigem TNF-alfa inhibiitori monoterapiat kui tofatsitiniibi monoterapiat või kasutada TNF-alfa inhibiitorit koos metotreksaadiga kui tofatsitiniibi kombinatsiooni metotreksaadiga.</p> <p>Kui haiguse aktiivsus püsib vaatamata tavapärasele* või bioloogisele<sup>§</sup> HMR-ile mõõdukas või kõrge, tuleb raviskeemi lisada madalas annuses glükokortikoide.</p> <p>Haiguse ägenemise korral tuleb lisada glükokortikoide võimalikult madalas annuses võimalikult lühiajaliselt.</p>	<p>Tugev soovitus, tõenduspõhisus nõrk</p> <p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus nõrk</p> <p>Tingimuslik soovitus, *tõenduspõhisus keskmine, § nõrk</p> <p>Tingimuslik soovitus, tõenduspõhisus väga nõrk</p>
--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste 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.*

Tofatsitiniib (Xeljanz) on uudne suukaudne haigust modifitseeriv ravim, mille efektiivsus ja ohutus on tõestatud laialt keskmise kuni raske reumatoidartriidiga patsiendipopulatsioonil, kellel tavapärane sünteetiline või bioloogiline haigust modifitseeriv ravi ei ole osutunud piisavalt efektiivseks või ei olnud võimalik eelpool nimetatud ravi kasutada kõrvaltoimete tõttu.  
Tofatsitiniib tagab kiire ja kliiniliselt olulise haiguse sümptomite taandumise ja füüsilise funktsiooni

paranemise. Uuringutes saavutasid kas 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas tofatsitiniibi saanud patsiendid platseeboravil olnud patsientidega võrreldes statistiliselt olulise ACR20, ACR50 ja ACR70 ravivastuse. Aeg toime avaldumiseni oli kiire ning vastuse ulatus ravi vältel tugevnes. Nagu üldine ACR-i ravivastus, paranesid ka ACR-i ravivastuse kõik komponendid kõigis uuringutes algtasemest alates pidevalt, sh valulike ja tursunud liigeste arv, patsiendi ja arsti üldine hinnang, puudeindeksi skoorid, valu hinnang ja CRV tofatsitiniibi 5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientidel võrreldes patsientidega, kes said platseebot koos metotriksaadiga või teisi HMR-e. Tofatsitiniib monoterapijana või kombinatsioonis metotriksaadiga on näidanud füüsilise funktsiooni paranemist mõõdetuna HAQ-DI skooriga. Patsiendid, kes said tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas, näitasid platseeboga võrreldes oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist 3. kuul (uuringud ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard ja ORAL Step) ning 6. kuul (uuringud ORAL Sync ja ORAL Standard) algtasemega võrreldes. Tofatsitiniibi 5 või 10 mg kaks korda ööpäevas annust saanud patsiendid näitasid uuringutes ORAL Solo ja ORAL Sync oluliselt suuremat füüsilise funktsiooni paranemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal.

Kahe avatud pikaajalise jätku-uuringu koondandmed näitasid, et tofatsitiniibi toime (5 mg või 10 mg kaks korda ööpäevas koos HMR-iga või ilma) püsis vähemalt 96 kuud (19).

Tofatsitiniibi kliiniliste uuringute programmi tulemused näitavad ka seda, et tofatsitiniibil on haigust modifitseeriv toime. Liigese struktuuri kahjustuse progresseerumise pärssimist hinnati radiograafiliselt ja seda väljendati keskmise muutusena algtasemest mTSS-is. Tofatsitiniib inhibeeris metotriksaadiga võrreldes oluliselt rohkem struktuuralse kahjustuse progresseerumist. Ka patsientide osa, kel ei esinenenud radiograafilist progressiooni ( $\leq 0.5$  ühikut mTSS-i suurenemine algtasemega võrreldes), oli võrreldes platseeboga oluliselt erinev mõlema annusega tofatsitiniibi rühmades (15,17).

Sarnaselt teistele põletikku vähendavatele ravimitele on ka tofatsitiniibil kõrvaltoimeid, mis tulenevad selle immuunmodulleerivast toimemehhanismist. Ohutusandmed pärinevad kliinilistest uuringutest (I, II ja III faas) ning pikaajalistest jätku-uuringutest, mille kohaselt ravimi kogekspositsioon patsiendiaastates oli 19 405,8 (20). Pikaajalised jätku-uuringud on näidanud, et tofatsitiniibi ohutusprofiil on püsinud 8-aastase ekspositsiooni vältel sarnane ning uusi kõrvalnähte ei ole täheldatud. Kliinilise praktika käigus kogutud andmete põhjal on tofatsitiniibi kõrvaltoimed üldiselt kooskõlas sellega, mida on täheldatud keskmise kuni raske RA patsientidel, keda raviti bioloogiliste ja tavapäraste sünteetiliste HMR-idega, välja arvatud *herpes zoster*.(21)

## 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.*

Teenuskooriga 224R reumatoidartriidi ravi alustatakse ainult reumatoloogide ekspertkomisjoni/konsiiliumi otsusel (konsiiliumisse kuulub vähemalt 3 reumatooloogi).

Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused raviks ning kes vastab Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus fikseeritud teenuskoodiga 224R ravi alustamise kriteeriumitele (§ 59 lõige 34).

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.

Reumatoidartriidi raviks võetakse tofatsitiniibi suukaudselt üks 5 mg tablett 2 korda päevas, koos

toiduga või ilma. Tofatsitiniibi kasutatakse enamasti kombinatsioonis tavapärase sünteetilise haigust modifitseeriva ravimiga (metotreksaat), kuid seda võib kasutada ka monoteraapiana juhtudel kui metotreksaat on vastunäidustatud või talumatu.

Tofatsitiniibi kombineerimine bioloogiliste haigust modifitseerivate ravimitega ei ole soovitatav.

Kuna reumatoidartriit 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 <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	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? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Teenust osutatakse ambulatoorselt
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------

7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	E350
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks puuduvad. Kvaliteetse teenuse tagab teenuse osutajana reumatoidartriidi ning teiste reumaatiliste haiguste ravis kogenud arst-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 reumatoidartriidi ravis kogenud 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 teenust (221R ja 224R). 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.

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Tofatsitiniibiga varasem kogemus Eestis puudub
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
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	-

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	2		
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 algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	5	200
2. aasta	22	5	220
3. aasta	24	5	240
4. aasta	26	5	260
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>			
Tofatsitiniibi vajavate reumatoidartriidi patsientide arvu täpne hindamine on keeruline. Järgnevalt on toodud selgitused, kuidas on tofatsitiniibi vajavate reumatoidartriidi patsientide arvu teoreetiliselt hinnatud.			
Eesti Reumatoloogia Seltsi bioloogilise ravi registri andmetel sai Eestis 31.12.2016 seisuga bioloogilist ravi 327 reumatoidartriidi diagnoosiga (M05-M06) patsienti. Neist 192 patsienti raviti Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) reumatoloogia keskusel. ITK reumatoidartriidi patsientidest on 90 patsiendil (ca 47%-l) vahetatud bioloogilise preparaadi toimeainet.			
Bioloogiliste preparaatide toimeainete vahetusi on toimunud ITK RA patsientidel järgmiselt : <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1 vahetus (ehk teine bioloogilise preparaadi toimeaine) = 49 patsiendil (26%)</li> <li>● 2 ja rohkem vahetust (ehk 3 ja rohkem bioloogilise preparaadi toimeainet) = 41 patsiendil (21%)</li> </ul>			
ITK andmeid Eesti kohta üldistades võiks bioloogilist ravi saavatest Eesti reumatoidartriidi patsientidest ca 68-70 patsienti (21-22%) vajada 2 või rohkemat bioloogilise preparaadi toimeaine vahetust.			

Varasemate reumatoidartriidi ravisoovituste kohaselt on enamasti bioloogilise ravi esimeseks ravivalikuks olnud TNF inhibiitor, teiseks valikuks kas järgmine TNF inhibiitor või teistsuguse toimemehanismiga bioloogiline ravim (IL-6 inhibiitor või B raku vastane ravim – anti-CD20 või T-raku modulaator).

Kolmanda preparaadina (2.valiku teenuskoodi 224R kasutamise õigus) võiks ca 1/4-1/3 reumatoidartriidi patsientidest rakendada raviks JAK inhibiitorit (tofatsitiniibi). See teeks Eestis ca 17-23 patsiendil (keskmiselt 20 patsiendil).

Alates 2007. aastast on iga-aastaselt bioloogilist ravi saavate reumatoidartriidi patsientide arv tõusnud - seetõttu tõuseb tulevikus proportsionaalselt ka JAK inhibiitorit saavate reumatoidartriidi patsientide arv. Kuna Eesti Reumatoloogia Selts taotleb JAK inhibiitori tofatsitiniibi lisamist teenuskoodile 224R kokkulepitud teenusmahu piires, siis sellest Eesti Haigekassale lisakulu ei teki.

Kasutatud materjal :

Eesti Haigekassa : Bioloogilise ravi vajaduse hindamine 2017. aastaks.

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud\\_aruanded/N6udlus/p15\\_lisa3\\_bioloogilise\\_ravi\\_vajaduse\\_hindamine.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/uuringud_aruanded/N6udlus/p15_lisa3_bioloogilise_ravi_vajaduse_hindamine.pdf)

#### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

*Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.*

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Reumatoloogia	100 korda aastas (10 patsienti)
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Reumatoloogia	40 korda aastas (4 patsienti)
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Reumatoloogia	40 korda aastas (4 patsienti)
SA Pärnu Haigla	Reumatoloogia	20 korda aastas (2 patsient)

#### 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</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ravi monitoorimiseks lisanduvad : 3004 X 1 (Eriarsti korduv vastuvõtt) 66200 X 1 (Erütrotsüütide settekiirus) 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 alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel 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

<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?</p> <p><i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Ei asenda</p>
<p>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?</p>	<p>Tofatsitiniibi lisamine teenusele 224R ei tõsta ravijuhtude arvu, vaid avardab reumatoidartriidi patsientide ravivõimalusi kokkulepitud ravijuhtude arvu raames.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Tofatsitiniibi saavate patsientide käsitus ja ravi monitoorimine ei erine bioloogilist ravi saavatest patsientidest.</p> <p>Paralleelselt nii tofatsitiniibi kui ka bioloogiliste haigust modifitseerivate preparaatidega jätkab patsient kõrvaltoimete ja vastunäidustuste puudumisel kindlasti ka ravi tavapäraste sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimitega (N : metotreksaat 7,5-25 mg nädalas või leflunomiid 10-20 mg päevas või sulfasalasiin 1-3 g päevas või hüdroksüklorokiin 200-400 mg päevas või eelnevate kombinatsioonid).</p> <p>Osa patsientidest jätkab ravi ka glükokortikosteroididega (enamasti suukaudselt metüülprednisoloon 0-8 mg päevas või prednisoloon 0-10 mg päevas, vajadusel ka parenteraalselt: intravenoosselt metüülprednisoloon 125-250 mg 1-3 korda või lokaalsete intra- ja periartikulaarsete süstetena metüülprednisoloon või triamtsinoloon) ning osa ka mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatidega (ibuprofeen 0-1800 mg päevas, diklofenak 0-150 mg päevas, meloksikaam 0-15 mg päevas, etorikoksiib 0-90 mg päevas jt.).</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Samad</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Ei oma</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik</p>	<p>-</p>

töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

*Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Teenuse raames kasutatakse tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas. 4-nädalase ravikuuri maksumus koos käibemaksuga on ■■■■■ EUR.

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>8</sup>, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Farmakoökonomiline analüüs on teostatud hindamaks tofatsitiniibi kuluefektiivsust võrreldes olemasolevate bioloogiliste ravimitega. Mudeli populatsioon on keskmise kuni raske aktiivse reumatoidartriidiga (RA) patsiendid, kelle ravivastus eelnevale bioloogilisele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravile oli ebapiisav või kes eelnimetatud ravi ei talunud. Tegu on patsiendi-tasandil ravijärjestus mudeliga. Sellist tüüpi mudeleid on laialdaselt kasutatud reumatoidartriidi kuluefektiivsusanalüüsides ja NICE taotluste majanduslikes hinnangutes. Individuaalsed patsiendid läbivad simulatsiooni ükshaaval, mis võimaldab kalkuleerida igas ravireas veedetud aja, määrata tsükliga seotud ravikulud ning koguda patsiendilt anamneesi, et määrata kindlaks tulevased juhud nagu üleminekud, ravil oldud aeg, kulud ja elukvaliteet.

Mudeli tsükli pikkus on kuus kuud, kuna kliinilised andmed on näidanud, et see on sobilik periood esindamiseks haiguse kulgu ning ka NICE ravijuhised soovivad ravivastust hinnata iga kuue kuu järel.

Mudelis sisaldub kuus ravirida. Pärast ravi alustamist eeldab mudel, et patsient püsib esimese rea ravil kuni esineb üks järgnevatest juhtumitest:

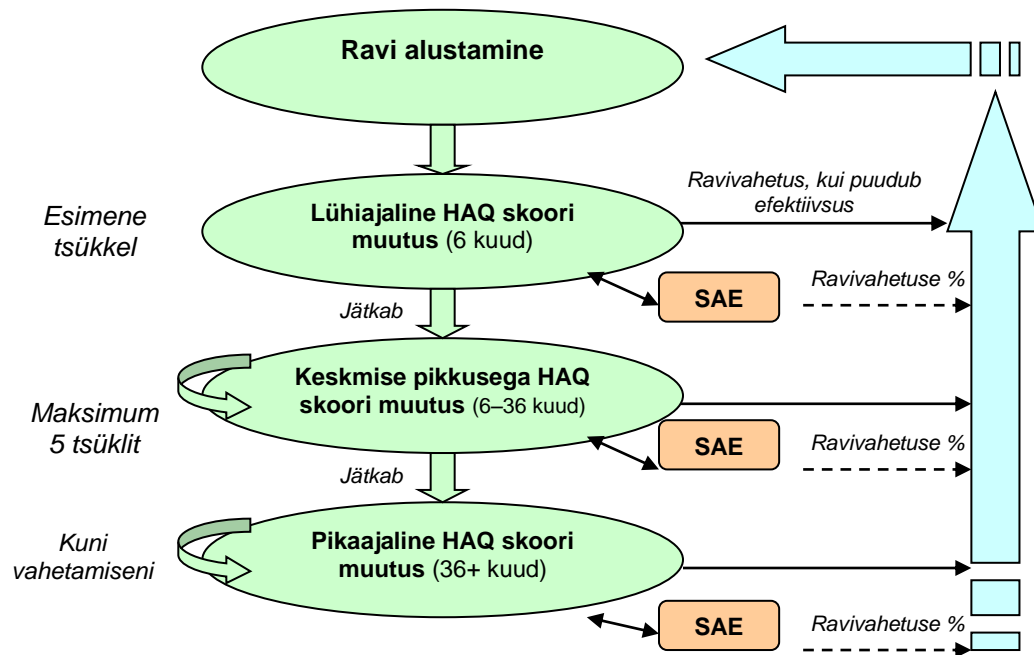
- Ebapiisav ravivastus pärast 6-kuulist ravi
- Ravivastuse kadumine
- Raske infektsiooni esinemine
- Surm

Iga ravitsükli ajal hinnatakse patsientide HAQ terviseküsimustiku (*Health Assessment Questionnaire*) skoori ning kõrvaltoimete esinemise tõenäosust. HAQ skoori muutumist igas tsüklis mõjutab kasutatav ravim ning ravil oldud aeg. Kui HAQ skoor on ebapiisav, siis on võimalus, et patsient katkestab ravi ja lülitub järgmisele ravireale. Lisaks võib patsientidel igas tsüklis esineda

<sup>8</sup> [https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf)



kõrvaltoime (infektsioon), mistõttu nad võivad liikuda järgmisele ravireale (Joonis 1).



Joonis 1. Patsientide progresserumine mudelis

HAQ – Health Assessment Questionnaire; SAE – raske kõrvaltoime (*serious adverse event*)

### Võrdlusravimid

Mudelisse saab sisestada kuni 6 ravirida. Eesti oludele kohandatud mudelis kasutatud raviread on väljatoodud allolevas tabelis. Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga (MTX) on kasutusel teise valiku bioloogilise ravina, pärast haigekassa poolt määratletud esimese rea valikuid – infliksimab ja etanertsept.

Tabel 5. Raviread mudelis

Ravirida	Tofatsitiniib ravijärjestus	Võrdlus ravijärjestus
1	Infliksimab + MTX	Infliksimab + MTX
2	Etanertsept + MTX	Etanertsept + MTX
3	Tofatsitiniib + MTX	Adalimumab + MTX
4	Adalimumab + MTX	Golimumab + MTX
5	Golimumab + MTX	Rituksimab + MTX
6	Rituksimab + MTX	Abatsept + MTX

### Diskonteerimine

Mudeli tulud ja kulud on diskonteeritud 5% määraga.

### Ajahorisont

Ajahorisont on eluaegne.

### Kulu perspektiiv

Kõik kulud on esitatud Eesti Haigekassa kulu perspektiivist lähtuvalt.

### Mudeli sisendid

#### Ravi efektiivsus

Mudel põhineb eelkõige HAQ skoorile, mille abil jälgitakse patsiendi haiguse raskusastet läbi aja. HAQ skoori uuendatakse igas tsüklis vastavalt ravil oldud ajale ja kasutatavale ravile.

Efektiivsustulemused põhinevad süstemaatilisele ülevaatele ja metaanalüüsile (25), mis hindas erinevate ravide efektiivsust keskmise kuni raske reumatoidartriidi ravis. Mudelis saab efektiivsusnäitajaks valida kas HAQ skoori muutuse või ACR ravivastuse. Baasstsenaariumis on kasutatud HAQ skoori muutust. Iga ravimi efektiivsusnäitajate olemasolu on mudelis *Treatment Sequence* töölehel tähistatud „valgusfoori“ süsteemiga: roheline = andmed on olemas; kollane = andmed põhinevad oletusel; punane = andmed/oletus puuduvad.

Patsientide HAQ skoori muutus väheneb aja vältel, kuna nad muutuvad ravi suhtes vähem tundlikuks (26,27). Selle kajastamiseks on mudelis kasutatud iga ravirea puhul algset, keskmist ja pikaajalist perioodi. Ravivastus on iga ravirea algse perioodi (esimesed 6 kuud) ajal tugevam. Keskmises perioodis (vahemikus 6 kuud kuni 3 aastat) ravivastus püsib, kuid on madalam kui algperioodi ajal. Pärast kolmeaastat ravi, HAQ skoor stabiliseerub või halveneb (23).

#### ***Ülemineku tõenäosused raviridade vahel***

Mudelis on määratud ravi vahetamise tõenäosus ravi efektiivsuse vähenemise korral ja raske kõrvaltoime esinemise korral. Igal sellisel juhul genereerib mudel numbri vahemikus 0 ja 1. Kui number jääb alla eelnevalt määratud tõenäosuse protsendi, siis patsient vahetab ravi. Näiteks kui ravi vahetamise tõenäosuseks on määratud 74% ja genereeritud number on 0.54, siis patsient vahetab ravi. Kui genereeritud number on 0.93, siis patsient jätkab sama raviga.

Täiendavalt on mudelis eeldatud, et haigus progresseerub jooksvalt ning igas tsüklis halveneb HAQ skoor 0.015 võrra, sõltumata ravist.

#### **Ravi vahetamine raske kõrvaltoime (SAE) tõttu**

Ravi vahetamise tõenäosus SAE korral on kõikide ravivariantide puhul 0.74. See määra arvutus põhineb metaanalüüsil (25), kus analüüsitud uuringute ravi katkestamise määr SAE tõttu jagati raskete kõrvaltoimete koguarvuga uuringutes.

#### **Ravi vahetamine efektiivsuse vähenemise tõttu**

Vastavalt NICE bioloogilise ravi juhiste ja kliinilisele praktikale hinnatakse mudelis uue ravi efektiivsust pärast 6-kuulist ravi. Efektiivsuse puudumiseks loetakse kolme põhjust:

- Patsient ei saavuta ACR20 ravivastust;
- Patsient ei saavuta ACR50 ravivastust;
- Patsiendil ei esine kliiniliselt olulist muutust HAQ skooris (künnis -0.35).

HAQ skoori künnis -0.35 vastab 1.2 punktilisele muudatusele DAS skooris. Ekspertide hinnangul on uue ravi alustamisel vajalik saavutada minimaalselt 1.2 punktiline DAS28 skoori paranemine. Seega on mudelis arvestatud, et kui patsient esimeses tsüklis künnist ei saavuta, siis ta vahetab ravi. Järgnevates tsüklites katkestab patsient ravi juhul, kui HAQ skoor tõuseb tsükli jooksul rohkem kui 0.35 võrra.

#### **Ravi katkestamise mõju HAQ skoorile**

Mudelis on kolm varianti, et hinnata ravi katkestamise mõju HAQ skoorile:

##### **1) Mõju puudub (*no rebound effect*)**

Pärast ravi vahetamist lisatakse uue ravimi mõju eelmise tsükli HAQ skoorile. Näiteks kui uue ravi HAQ mõju on -0.5 ja eelmise tsükli HAQ skoor oli 1, siis on uue ravirea esimeses tsüklis HAQ skoor  $1 - 0.5 = 0.5$ .

##### **2) Esialgse mõju kadumine (*loss of initial effect*)**

Pärast ravi vahetamist tõuseb patsiendi HAQ skoor selle võrra, mis ta langes, kui patsient alustas eelmist ravi (ehk eelmise ravi mõju võrra). Seejärel lisatakse uue ravi mõju HAQ skoorile. Näiteks kui eelmise tsükli HAQ skoor oli 1 ja eelmise ravi mõju oli -0.4, siis patsiendi HAQ skoor eelmise tsükli lõpus oli  $1 - (-0.4) = 1.4$ . Kui uue ravi mõju on 0.5, siis uues tsüklis on patsiendi HAQ skoor  $1.4 - 0.5 = 0.9$ .

##### **3) Naasmine algväärtuse juurde (*return to starting value*)**

Pärast ravi vahetamist taastub patsiendi HAQ skoor algtasemele, millega patsient mudelisse sisenes. Sellele lisatakse uuest ravist tulenev kasu. Näiteks kui uue ravi HAQ mõju on -0.5 ja patsiendi algne HAQ skoor oli 1.5, siis on uue ravi esimeses tsüklis HAQ skoor  $1.5 - 0.5 = 1$ .

Baasstsenaariumis on kasutatud esialgse mõju kadumise valikut.

### HAQ/ACR skooride teisendamine

Mudel on HAQ skoori põhine ning teisendab ACR20 ja ACR50 ravivastused HAQ väärtuseks. Teisendamiseks on mudelis võimalik valida viie allika vahel, sealhulgas on NICE tervisetehnoloogiate hinnangud ja etanertsepti (Enbrel) kliiniliste uuringute analüüs (Tabel 6).

Tabel 6. Keskmise HAQ skoor vastavalt ACR ravivastusele

	NR	SE	ACR20	SE	ACR50	SE	ACR70	SE
<b>Enbrel</b>	-0.232	0.017	-0.587	0.012	-0.82	0.019	-1.08	0.024
<b>TA198 (DMARD-IR)</b>	-0.136	0.017	-0.443	0.018	-0.668	0.026	-0.923	0.032
<b>TA198 (TNF-IR)</b>	-0.098	0.022	-0.405	0.034	-0.670	0.058	-0.950	0.064
<b>TA126</b>	-0.100	0.022	-0.450	0.034	-0.85	0.058	-1.11	0.064
<b>TA130</b>	-0.102	0.017	-0.555	0.018	-0.912	0.026	-1.034	0.032

NR – ravivastus puudub; SE – standardhälve; ACR20/50/70 – Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi kriteeriumid, patsient on tervenenud 20%/50%/75% ulatuses; DMARD-IF – haigust modifitseerivale ravile ebapiisava ravivastusega/ravi talumatusega patsiendid; TNF-IR – TNF ravile ebapiisava ravivastusega/ravi talumatusega patsiendid.

### Raviloleku aeg

Mudelis saab määrata, kas ravil on maksimaalne võimalik kestus (keskmiselt 2.5 aastat) või on ravi piiratu kestusega. Baasstsenaariumis on valitud piiratu ravi kestus, mis vastab enam tavapärasele ravikäitumisele.

### Suhteline ja absoluutne muutus HAQ skooris

Mudelis saab valida, kas HAQ skoori muutus igas tsüklis on absoluutne või suhteline. Näiteks kui patsiendi HAQ skoor langeb 1.5-lt 1-le, võib seda tõlgendada kui -0.5 absoluutse muutusena või -33.3% suhtelise muutusena. Suhtelise HAQ skoori kasutamiseks peab olema saadaval esialgne HAQ skoor. Selle info olemasolu on mudelis tähistatud „valgusfoori“ süsteemiga, mida on võimalik näha *Treatment Sequence* töölehel.

Kuna paljudes uuringutes ei ole HAQ skoori esialgsed andmed kättesaadavad, siis baasstsenaariumis on kasutatud absoluutset muutust.

### Elukvaliteet (QoL)

HAQ skoori seostatakse elukvaliteediga: HAQ skoori progresseerudes langeb ka elukvaliteet (24). Mudelis on patsiendi tervisekasu (*utility*) määratud kindlaks vastavalt HAQ skoorile, kasutades korrelatsiooni hinnanguid mitmetest uuringutest; mudelis saab valida seitsme erineva allika vahel. HAQ skoorid on teisendatud tervisekasuks kasutades HAQ vs EuroQol (EQ-5D) tervisekasu regressiooni.

Mudelis kasutatavad HAQ-tervisekasu suhted on arvutatud järgmiselt:

Tabel 7. HAQ-tervisekasu suhte kalkuleerimise valikud

Allikas	HAQ-tervisekasu suhe
<b>Enbrel lähenemine</b>	$U = 0.76 + (HAQ \times -0.28)$
<b>Ducournau et al (lineaarne)</b>	$U = 0.89 + (HAQ \times -0.28)$
<b>Ducournau et al (mitte-lineaarne)</b>	$U = 0.82 + (HAQ \times -0.11) + (HAQ^2 \times -0.07)$
<b>Hurst et al (TA195)</b>	$U = 0.804 + (HAQ \times -0.2) + (HAQ^2 \times -0.05)$
<b>Hurst et al (TA130)</b>	$U = 0.862 + (HAQ \times -0.327)$
<b>Enbrel uuringute andmed</b>	$U = 0.8094 + (HAQ \times -0.1793) + (HAQ^2 \times -0.0224) + (vanus \times 0.0007) + (RA \text{ kestus aastates} \times 0.0015) + (naissoost \times 0.0252)$
<b>Tofatsitiniibi uuringu andmed</b>	$U = 0.7793 + (HAQ \times -0.2529) + (HAQ^2 \times -0.038) + (vanus \times 0.0013) + (RA \text{ kestus aastates} \times 0.0010) + (naissoost \times 0.0310)$

Kõikide lähenemiste puhul, v.a lineaarne Ducournau, on HAQ skooril lagi ning seda ületades muutuvad tervisekasu väärtused negatiivseks. Seetõttu on mudelis tervisekasu piiratud nulliga (bound to 0).

## Mudelis kajastatud kulud

### Ravimite kulu

Mudelis sisalduvate ravimite hinnad põhinevad ravimite müügistatistikal ja raviminfo.ee portaalis avaldatud informatsioonil. Pakendite suurus, hind, ning ravimite annustamis skeemid on toodud Tabelis 8.

Tabel 8. Mudelis sisalduvate ravimite hinnad ja annustamine

Ravim	Ühiku suurus	Ühikute arv	Pakendi hind	Annustamine
<b>Bioloogiline ravi</b>				
Tofatsitiniib	5 mg	56 tbl		10 mg päevas
Abatasept	250 mg	1 viaal	337,58 €	Kaalupõhine annustamine: <60 kg = 500 mg; 60kg kuni 100kg = 750mg; >100 kg = 1000 mg. Esialgu 2. ja 4. nädalal, seejärel iga 4 nädala järel.
Anakinra	100 mg	28 süstalt	966,15 €	100 mg päevas
Adalimumab	40 mg	2 süstalt	992,54 €	40 mg üle nädala
Etanertsept	50 mg	4 süstalt	1 086,80 €	50 mg nädalas
Etanertsept biosimilar*			709,39 €	
Golimumab	50 mg	1 süstalt	1 087,13 €	50 mg kuus
Infliksimab	100 mg	1 viaal	352,00 €	3 mg/kg nädalatel 0, 2, 6, seejärel iga 8 nädala järel.
Infliksimab biosimilar*			330,70 €	
Rituksimab	500 mg	1 viaal	1 606,03 €	2x1000 mg jaotatakse 2 nädala peale, (üks ravikuur) iga 24 nädala järel.
<b>Päästeravi (salvage therapy)</b>				
Leflunomiid	20 mg	30 tbl	28,15 €	Esimesed kolm päeva 100 mg päevas. Seejärel säilitusannus 10-20 mg päevas.
Sulfasalasiin	500 mg	100 tbl	8,28 €	Algannus 500 mg/päev, annust suurendatakse iga nädal 500 mg võrra kuni annuseni 2 g ööpäevas.
Metotreksaat	2,5 mg	100 tbl	12,58 €	7,5 mg nädalas

\*Kaalutud keskmine hind

### Manustamiskulud

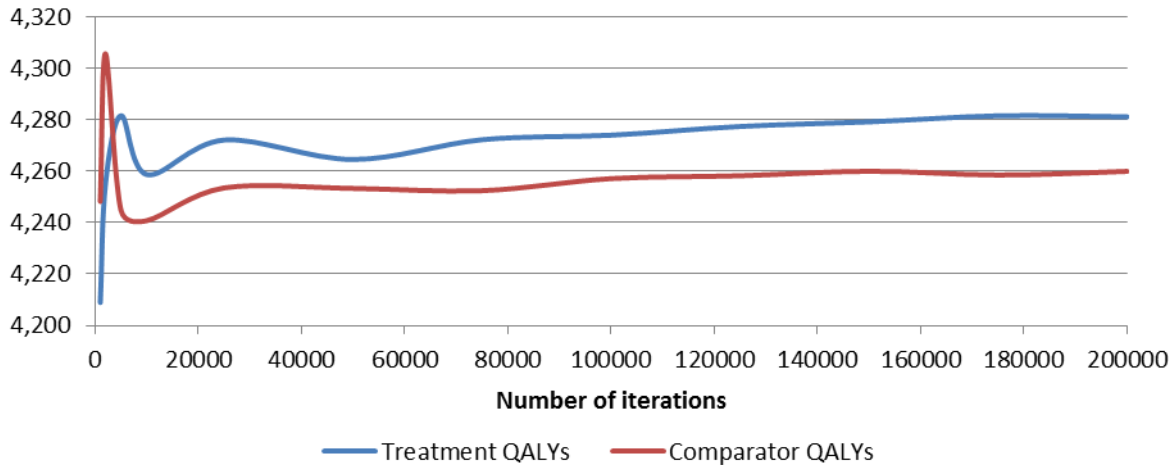
Infusioonina manustatavate ravimite puhul on arvestatud päevaravi kulu 45,54€ iga manustamiskorra kohta. Süstena manustatavatel ravimitel on manustamiskuludeks arvestatud ühekordne arstivisiidi kulu. Suurkõhust manustatavate ravimite puhul ei ole manustamiskulusid arvestatud.

### Kõrvaltoimete kulud

Mudelisse on kaasatud ainult üks kõrvaltoime – raske infektsioon. Ühe juhtumi ravi kulu on eksperthinnangu kohaselt 851,90€.

### Tulemuste kalkuleerimine

Tulemuste saamiseks simuleerib mudel kasutaja poolt määratud arvu iteratsioone, et välja arvutada keskmised tulemused. Patsiendipõhise mudeli puhul on tüüpiline, et tulemused varieeruvad igal simulatsioonil. Suurem arv iteratsioone annab täpsemad tulemused, kuid suurem arv tähendab ka, et mudel töötab pikemat aega, seega tuleb leida tasakaal. **Mudeli koostajad soovivad kasutada vähemalt 100 000 iteratsiooni, et saavutada ühtlustunud tulemus (Joonis 2).**



Joonis 2. Mudeli tulemuste ühtlustumine vastavalt iteratsioonide arvule

### Tulemused

Esitatud on 100 000 iteratsiooni tulemused.

Ravijärjestus, mis sisaldas teise valiku bioloogilise ravina tofatsitiniibi, oli ligi 10 000 euro võrra soodsam kui võrdlusena kasutatud ravijada ning säilitas seejuures sarnase efektiivsuse: mõlemad ravijadad saavutasid 13.93 täiendavat eluaastat (LY). Täiendavate kvaliteediga kohandatud eluaastate (QALY) hulk oli praktiliselt sama, jäädes tofatsitiniibi puhul vaid 0.02 võrra madalamaks.

Tabel 9. Kuluefektiivsusmudeli tulemused

	Tofatsitiniibi ravijärjestus	Võrreldav ravijärjestus	Erinevus
<b>Kogumaksumus</b>	96,409 €	106,296 €	-9,887 €
<b>Ravimikulud</b>	92,871 €	102,586 €	-9,716 €
<b>Manustamiskulud</b>	2,945 €	3,087 €	-142 €
<b>Kõrvaltoimete kulud</b>	594 €	623 €	-29 €
<b>QALY</b>	10.80	10.82	-0.02
<b>LY</b>	13.93	13.93	0.00
		<b>ICER/QALY</b>	<b>Madalam efektiivsus, vähem kulukas</b>
		<b>ICER/LY</b>	<b>Sama efektiivsus, vähem kulukas</b>

Ravi kestused mõlemas ravijärjestuses olid praktiliselt samad.

Tabel 10. Ravil oldud aeg

Tofatsitiniib-ravijärjestus	Kestus (aastad)	Võrdlus-ravijärjestus	Kestus (aastad)
Infliksimab + MTX	11.59	Infliksimab + MTX	11.59
Etanertsept + MTX	7.46	Etanertsept + MTX	7.41
Tofatsitiniib + MTX	4.07	Adalimumab + MTX	3.75
Adalimumab + MTX	1.48	Golimumab + MTX	1.72
Golimumab + MTX	0.59	Rituksimab + MTX	0.54
Rituksimab + MTX	0.29	Abatatsept + MTX	0.48
<b>Aeg ravil kokku</b>	<b>25.47</b>	<b>Aeg ravil kokku</b>	<b>25.50</b>

**Kokkuvõtteks** on tofatsitiniibi näol tegemist sarnast elukvaliteeti pakkuva, kuid kulusoodsama ravivalikuga reumatoidartriidiga patsientidele võrreldes olemasolevate ravivalikutega.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (28)	2017	<p>Tofatsitiniib koos metotreksaadiga on kulutõhus raske aktiivse reumatoidartriidi ravis pärast tavapärasest sünteetilist HMR-i.</p> <p>Tofatsitiniibi soovitatakse koos metotreksaadiga kui kulutõhusat ravi raske reumatoidartriidi patsientidele, kellel ravivastus tavapärastele sünteetilistele HMR-idele on osutunud ebapiisavaks ja on kooskõlas NICE-i soovitustega adalimumabi, etanertsepti, infliksimabi, tsertolisumab-pegooli, golimumabi, tosilizumabi ja abatsepti kohta.</p> <p>Keskmise raskusega aktiivse reumatoidartriidi korral, kui haigus ei ole eelnevalt allunud ravile tavapäraste sünteetiliste HMR-idega, ei ole tofatsitiniibi kasutamine kulutõhus.</p> <p>Keskmise raskusega aktiivse reumatoidartriidi populatsioonis, kui haigus ei ole tavapäraste sünteetiliste HMR-idele piisavalt allunud, oli järgnev tofatsitiniibravi täiendav kulutõhususe suhe (ICER) võrreldes tavalise sünteetilise HMR-iga, arvestades sealhulgas konfidentsiaalset kättesaaduskava patsientidele, üle 30 000 £ kvaliteediga kohandatud eluaasta (QALY) kohta.</p> <p>Tofatsitiniibi monoterapia on kulutõhus raske aktiivse reumatoidartriidi korral pärast tavapäraseid sünteetilisi HMR-e.</p> <p>Raske reumatoidartriidi haigetel, kellel ravivastus tavapärastele sünteetilistele HMR-idele on osutunud ebapiisavaks, saavutati tofatsitiniibi monoterapiaga väga sarnased kliinilised ja kulutõhususe näitajad võrreldes sellega, mida varem reumatoidartriidi ravis on saavutatud. Seega soovitatakse tofatsitiniibi monoterapiat kui kulutõhusat ravi raske reumatoidartriidi haigetele, kellel ravivastus tavapärastele sünteetilistele HMR-idele on osutunud ebapiisavaks, sarnaselt NICE-i soovitustega adalimumabi, etanertsepti, infliksimabi,</p>

		<p>tsertolisumabiga pegooli, golimumabi, totsilizumabi ja abatacepti kohta.</p> <p>Tofatsitiniib ei ole kulutõhus raske reumatoidartriidi korral pärast bioloogilist HMR-i, kui rituksimab on võimalik ravivalik.</p> <p>Raske reumatoidartriidi korral, kui haigus ei ole allunud piisavalt bioloogilisele HMR-ile ja kui rituksimab on ravivalik, on NICE-i poolt soovitatud ainsaks ravijärjestuseks rituksimab, millele järgneb totsilizumab.</p> <p>Kui raviridade analüüsis võrreldi näiteks ravijärjestust, mis algab rituksimabiga, millele järgneb tofatsitiniib, alternatiivse järjestusega mis algab rituksimabiga, millele järgneb totsilizumabi kasutamine, oli tofatsitiniibi järjestusega seotud kulude kokkuvõide 15 284 £, kuid QALY-i kadu - 0.19, mille tulemusena ICER oli 80422 £ QALY kaotuse kohta.</p> <p>Tofatsitiniib koos metotreksaadiga on kuluefektiivne raske reumatoidartriidi ravis pärast bioloogilisi HMR-e, kui rituksimab ei ole ravivõimalus.</p> <p>Tofatsitiniibi soovitatakse ka raske reumatoidartriidi korral pärast bioloogilisi HMR-e, kui metotreksaat ei ole ravivõimalus.</p> <p>Sarnaselt soovistega tofatsitiniibi kohta koos tavapärase sünteetiliste HMR-idega, kehtivad need ka tofatsitiniibi monoterapia korral raske reumatoidartriidiga patsientidele, kel bioloogilise HMR-iga ei ole saavutatud piisavat ravivastust ja kes ei saa vastunäidustuse või talumatuse tõttu metotreksaati kasutada.</p>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamise 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.</i></p>		
<p>Patsiendi omaosalus ei ole otstarbekas.</p>		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
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 224R väärkasutamise tõenäosus on väga väike, kuna teenuse osutamiseks on vajalik reumatoloogide konsiiliumi otsus (konsiiliumis vähemalt 3 reumatoloogi).
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>	Kuna teenuse 224R osutamine on koondatud konkreetsetesse piirkondlikesse ja keskhaiglatesse, siis tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus on väga väike. Teenuse 224R osutamine toimub Eesti Haigekassa poolt konkreetsete raviasutustega sõlmitud lepingu piires, mille täitmist pidevalt jälgib nii raviasutus kui ka Eesti Haigekassa.
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	Kohaldamise sisulised tingimused jäävad samaks, kuid tingimuste sõnastust tuleks täiendada, lisades uue grupi ravimid.
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>	Teenuse 224R kohaldamise sisulised tingimused jäävad samaks, kuid kohaldussätetesse tuleks lisada kas uus grupp haigust modifitseerivaid preparaate – sihtmärgistatud sünteetilised haigust modifitseerivad ravimid (ingl k. targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs - tsDMARD) või konkreetne ravimirühm – JAK inhibiitorid.
<p><b>Ettepanekud võimalike sõnastuste osas oleksid järgmised (lisatud punasega):</b></p> <p><b>§ 59. Tervishoiuteenuste osutamisel kasutatav bioloogiline ravi või ravi JAK inhibiitoriga reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia, juveniilse idiopaatilise artriidi, luupuse, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, astma, sclerosis multiplex'i ja urtikaaria korral</b></p> <p><b>Teenus 224R :</b> 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim või JAK inhibiitor reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur</p> <p>(9) Koodidega 221R ja 224R tähistatud ravimiteenustega ravi alustamise ning katkestamise otsustavad erialaseltside (Eesti Reumatoloogia Selts, Eesti Lastearstide Selts) moodustatud ekspertkomisjonid. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks või raviks JAK inhibiitoriga.</p> <p>(10) Ravi koodidega 221R ja 224R tähistatud ravimiteenustega alustatakse reumatoidartriidiga</p>	



patsiendil, kes eriala ekspertkomisjoni otsuse alusel vastab ~~Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (American College of Rheumatology, ACR) 2010. aasta klassifikatsiooni~~ või ACR/EULAR 2010 klassifikatsiooni kriteeriumidele ja kellel on bioloogilise ravimiga eeldatavalt võimalik parandada haiguse prognoosi (I–III funktsionaalne liigesepuudulikkuse aste) järgmiste tingimuste koosinemise korral:

- 1) vähemalt kuus turses ja kuus valusat liigest, hommikune liigesejäikus vähemalt üks tund või reumatoidartriidi liigesvistseraalne vorm;
- 2) ESR vähemalt 30 mm/h Westergreni järgi ja/või CRP vähemalt 25 mg/l ja/või DAS 28 vähemalt 4,6 eeldusel, et viimasest parenteraalsest glükokortikosteroidi manustamisest on möödunud vähemalt kaks kuud;
- 3) vähemalt kuus kuud kestnud kombineeritud ravi ühtekokku vähemalt kolme sünteetilise haigust modifitseeriva ravimiga ja suukaudse glükokortikosteroidiga on osutunud ebatõhusaks või talumatuks.

**NB! Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ingl k. American College of Rheumatology - ACR) 2010. aasta reumatoidartriidi klassifikatsioon ja ACR/EULAR 2010 reumatoidartriidi klassifikatsioon on üks ja sama klassifikatsioon**

(11) Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeainega või JAK inhibiitoriga lõpetatakse reumatoidartriidi korral juhul, kui kolme kuni kuue kuu jooksul ei ole saavutatud EULAR-i kriteeriumide järgi head ravitulemust (DAS 28 langus vähemalt 1,2 võrra) või ACR 50% ravitulemust (ACR 50) või liigesvistseraalse reumatoidartriidi head ravitulemust eksperthinnangu kohaselt.

(12) Reumatoidartriidiga patsiendil, kes eriala ekspertkomisjoni otsuse alusel on mõõduka või kõrge haiguse aktiivsusega ning kellel ei ole saavutatud esialgse bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeainega lõikes 11 nimetatud ravitulemust, on näidustatud bioloogiline ravi teise toimeainega või JAK inhibiitoriga, võttes arvesse lõikes 13 sätestatud piirangut.

(13) Reumatoidartriidiga patsiendil lõpetatakse ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga või JAK inhibiitoriga ebatõhususe tõttu, kui nelja toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 11 nimetatud ravitulemust.

(34) Enne ravi alustamist koodidega 224R–226R tähistatud ravimiteenustega peab olema vastava näidustuse olemasolul koodidega 221R–223R tähistatud ravimiteenuste raames kasutatud vähemalt kahte 1. valiku bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (Redaktsiooni jõustumine : 02.05.17. Redaktsiooni kehtivuse lõpp : Hetkel kehtiv) <https://www.riigiteataja.ee/akt/129042017007>

### 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.*

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205–2019 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1004965>
2. Silman AJ et al. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4(Suppl 3): S265–S272. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar578>
3. Klippel JH et al. *Rheumatology*. Second ed. Mosby, 1998
4. Otsa K et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database. *Rheumatology International* 2013; Volume 33, Issue 4, 955–958 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-012-2473-6>
5. Bellucci E et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 793-801 <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=10955>
6. O'Shea JJ et al. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 2) : ii111-ii115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616338/>
7. Smolen JS et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960–977. <http://ard.bmj.com/content/76/6/960>
8. Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588. <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/69/9/1580.full.pdf>
9. 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>
10. Ravimi omaduste kokkuvõte\_Xeljanz  
[http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004214/WC500224911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf)
11. Strand V et al. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther* 2017; 4: 489-502 <https://link.springer.com/article/10.1007/s40744-017-0078-y>
12. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-519 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1112072>
13. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1109071>
14. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451-460. [https://ac.els-cdn.com/S014067361261424X/1-s2.0-S014067361261424X-main.pdf?\\_tid=e4caa0ac-de9a-11e7-a94d-00000aab0f27&acdnat=1513014430\\_c2ec888c7091139f724c3a558fd77ed6](https://ac.els-cdn.com/S014067361261424X/1-s2.0-S014067361261424X-main.pdf?_tid=e4caa0ac-de9a-11e7-a94d-00000aab0f27&acdnat=1513014430_c2ec888c7091139f724c3a558fd77ed6)
15. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559-570. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.37816/pdf>

16. Kremer J, Li ZG, Hall S, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):253-261. <http://annals.org.proxy1.athensams.net/aim/fullarticle/1726820/tofacitinib-combination-nonbiologic-disease-modifying-antirheumatic-drugs-patients-active-rheumatoid>
17. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2014;370(25):2377-2386. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1310476>  
<https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40265-017-0835-9.pdf>
18. Singh JA, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–25. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22783/pdf>
19. Dhillon S. Tofacitinib: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs* DOI 10.1007/s40265-017-0835-9 <https://rd.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40265-017-0835-9.pdf>
20. Pfizer. *Tofacitinib (CP-690,550) for Rheumatoid Arthritis Module 2.7.4 Summary of Clinical Safety.* 2015.
21. Kavanaugh A, Geier J, Bingham CO, 3rd, Chen C, Reed G, et al. Real world results from a post-approval safety surveillance of tofacitinib (Xeljanz): Over 3 year results from an ongoing US-based rheumatoid arthritis registry (Abstract 55939). *ACR*; 2016. <http://library.med.nyu.edu/FB20/fb20-sr.php?cid=2397952&NAME=Kavanaugh,%20A%20F;%20Geier,%20J;%20Bingham,%20I%20II%20C;%20Chen,%20C;%20Reed,%20G%20W;%20Saunders,%20K%20C;%20Chen,%20Y;%20Koenig,%20A;%20Cappelli,%20L;%20Greenberg,%20J%20D;%20Kremer,%20J%20M>.
22. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M, et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004 Feb 28;363(9410):675-81. [https://ac.els-cdn.com/S0140673604156407/1-s2.0-S0140673604156407-main.pdf?\\_tid=07aa8df6-df33-11e7-b70f-00000aacb360&acdnt=1513079781\\_4b85271ab02e324b88c278a43ddda641](https://ac.els-cdn.com/S0140673604156407/1-s2.0-S0140673604156407-main.pdf?_tid=07aa8df6-df33-11e7-b70f-00000aacb360&acdnt=1513079781_4b85271ab02e324b88c278a43ddda641)
23. Michaud K, Wallenstein G, Wolfe F. Treatment and nontreatment predictors of health assessment questionnaire disability progression in rheumatoid arthritis: a longitudinal study of 18,485 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Mar;63(3):366-72. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20405/pdf>
24. Pollard L, Choy EH, Scott DL. The consequences of rheumatoid arthritis: quality of life measures in the individual patient. *Clin Exp Rheumatol.* 2005 Sep-Oct;23(5 Suppl 39):S43-52. <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=2685>
25. Vieira MC, Wallenstein GV, Bradley JD, et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs—a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl. 3):375. [http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/71/Suppl\\_3/375.1.full.pdf](http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/71/Suppl_3/375.1.full.pdf)
26. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):753-9. <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/65/6/753.full.pdf>
27. Weinblatt ME, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM, Schiff MH, Martin RW, et al. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011

Mar;63(3):373-82.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.20372/pdf>

28. Tofacitinib for moderate to severe rheumatoid arthritis. NICE Guidance. Published 11 October 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta480>

Taotluse esitamise kuupäev	28.12.2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	<i>Margus Pail</i> <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
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>	