

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Gastroenteroloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L.Puusepa tn 8, 50090, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	+372 7318658
1.4 Taotleja e-posti aadress	riina.salupere@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Riina Salupere
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	riina.salupere@kliinikum.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>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi ravi tofatsitiniibiga juhul kui ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

<input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁷
<p>2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus</p> <p><i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i></p> <p>Tofatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi raviks neile, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu (vt lõik 5.1).</p> <p>Bioloogilistest ravimitest erineva toimemehhanismiga ravimi tofatsitiniibi lisamine haavandilise koliidi mõõduka ja raske ägenemise näidustusel võimaldab avardada Eesti patsientide ravivõimalusi ning suurendada nende haigete osakaalu, kellel saavutatakse optimaalne ravivastus (kliiniline ja endoskoopiline remissioon).</p>

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.</p>	<p>Tofatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>K51</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

Haavandiline koliit on jämesoole krooniline immuunsüsteemi vahendatud põletik, mille haiguskulgu on ägenemiste ja remissioonidega [1,2].

Peamised sümptomid on kõhulahtisus, veriroe, kõhuvalu [2-4]. Samuti võib tekkida väsimus, palavik, kaalulangus ja dehüdratsioon. Haavandilist koliiti põeb USA-s umbes 900 000 täiskasvanut, Euroopas 1,5 miljonit ja kogu maailmas üle 3 miljoni inimese [5-7]. Haigestumus on piirkonniti erinev, ulatudes 1 kuni 25-ni 100 000 inimese kohta, olles kõrgeim Põhja-Euroopas ja Põhja-Ameerikas ning madalaim Aasias ja Lähis-Idas [5,8]. Haiguse kliiniline kulgu koos ägenemistega ja potentsiaalselt raskekujuliste sümptomitega vähendab patsientide elukvaliteeti ja avaldab piiravat mõju patsientide igapäevaelule [1,9,10]. Haavandilise koliidi ravis kasutatakse eelkõige aminosalitsülaate, glükokortikoide, immunosuppressante ja bioloogilisi ravimeid (tuumori nekroosifaktori inhibiitoreid, vedolizumabi).

Kuigi on olemas mitmeid ravimeid mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi raviks, on püsiva remissiooni saavutanute osakaal siiski väike ning mõned ravimid põhjustavad raskeid kõrvaltoimeid või on nende manustamistee patsientidele ebasobiv.

Janus-kinaasid (JAK1, JAK2, JAK3, TyK2) on rakusiseste tsütoplasmaatiliste valkude türosiinkinaaside perekond. Tofatsitiniib on tugev JAK-inhibiitor, mis selektiivselt inhibeerib Janus-kinaase. Seni kasutusel olevad bioloogilised ravimid on suunatud TNF-i või spetsiifiliste interleukiinide 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 [14,15].

JAK-inhibiitorid kuuluvad sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimite alagruppi. Tegemist on ravimitega, mis on välja töötatud konkreetse, põletikulise soolehaiguse - haavandilise koliidi - immuunpatogeneesis olulise sihtmärgi vastu [16].

Tofatsitiniib on uudne suukaudne ravim, mille efektiivsust ja ohutust on uuritud erinevatel näidustustel. Tofatsitiniibi efektiivsus ja ohutus mõõduka ja raske ägenemisega haavandilise koliidiga patsientidel on tõendatud uuringutes, kus patsientide eelnev ravi glükokortikoididega, asatiopriiniga, 6-merkaptopuriiniga või TNF-i inhibiitoritega oli ebaõnnestunud. Tofatsitiniib kui efektiivne ja erineva toime mehhanismiga suukaudne ravim on efektiivseks raviks haavandilise koliidiga haigetele, kuna kliiniline ravivastus saabub kiiresti, ravim aitab säilitada hormoonivaba remissiooni ja hoiab ära suureneva majanduskoormuse, mis kaasneb kontrollimata haiguse ja kirurgilise raviga, kui eelnev ravimteenus on ebaõnnestunud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

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).

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi täiskasvanud patsientide (Mayo skoor 6-12 endoskoopia alamskooriga ≥ 2 ja rektaalse veritsuse alamskooriga ≥ 1) ravis on hinnatud kolmes mitmekeskuselises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus: kaks identset induktsioonravi uuringut (OCTAVE *Induction1* ja OCTAVE *Induction2*), millele järgnes üks säilitusravi uuring (OCTAVE *Sustain*).

Jätakuvalt hinnatakse tofatsitiniibi ohutust ja efektiivsust avatud pikaajalises jätku-uuringus (OCTAVE *Open*). Uuringus OCTAVE *Open* osalemise nõuetele vastasid patsiendid, kes lõpetasid ühe induktsioonravi uuringutest (uuring OCTAVE *Induction1* või OCTAVE *Induction2*), kuid ei saavutanud kliinilist ravivastust, või patsiendid, kes lõpetasid või katkestasid säilitusravi uuringu

OCTAVE <i>Sustain</i> ennetähtaegselt ravi ebaõnnestumise tõttu.	
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>OCTAVE <i>Induction</i> 1</p> <p>Topeltpime platseebokontrolliga induktsioonravi uuring tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi patsientidel. Mõõdukas kuni raske ägenemine defineeriti järgmiste kriteeriumite järgi, mis esinesid eelneva 10 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayo skoor ≥ 6 • rektaalse veritsuse skoor ≥ 1 • endoskoopia alamskoor ≥ 2 <p>598 patsienti randomiseeriti suhtega 4:1 tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse (476) ja platseebo rühmadesse (122). Platseeborühmas oli 63,1% ja tofatsitiniibirühmas 58,2% patsientidest mehed. Haiguse kestuse mediaan oli mõlemas rühmas sarnane: tofatsitiniibirühmas 6,5 ja platseeborühmas 6 aastat. Pankoliit esines 54,1% platseeborühma patsientidest ja 53,1% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest.</p> <p>Uuringusse kaasatud patsientidel oli varasemalt ebaõnnestunud vähemalt üks tavaravi, sh glükokortikoidide (80,3% patsientidest platseeborühmas ja 73,5% patsientidest tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas), immunomodulaatorite (68% platseeborühma patsientidest ja 75,6% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest) ja/või TNF inhibiitoriga (52,5% platseeborühmas ja 51,1% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas). Lubatud olid suukaudsete aminosalitsülaatide ja glükokortikoidide samaaegsed stabiilsed annused (prednisooni või samaväärse toimega ravimi ööpäevane annus kuni 25 mg), nõutav oli glükokortikoidide annuse järkjärguline vähendamine kuni ravi lõpetamiseni 15 nädala jooksul alates säilitusravi uuringus osalemise alustamisest.</p> <p>Uuringus manustati tofatsitiniibi monoterapiiana (st ilma bioloogiliste ravimite ja immunosupressantide samaaegse kasutamiseta).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	platseebo
4.2.4 Uuringu pikkus	8 nädalat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Kliinilise remissiooni (Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskoorita >1 ja rektaalse veritsuse skoor 0) saavutanud patsientide osakaal 8. nädalal.

<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>8.nädalaks oli remissiooni saavutanud 18,5% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest ja 8,2% platseeborühma patsientidest (p=0,007), erinevus kahe rühma vahel oli 10,3 protsendipunkti.</p> <p>Mõlemas patsientide alamrühmas, (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoritega), saavutas suurem osa tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsiente 8. nädalal remissiooni võrreldes platseeboga.</p> <p>Ravi erinevus langes kokku mõlemas alamrühmas:</p> <table border="1" data-bbox="659 593 1385 1003"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Platseebo (122)</th> <th>Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (476)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Remissioon</td> </tr> <tr> <td>kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus</td> <td>1,6% (1/64)</td> <td>11,1% (27/243)</td> </tr> <tr> <td>kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga</td> <td>15,5% (9/58)</td> <td>26,2% (61/233)</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Platseebo (122)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (476)	Remissioon			kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)	kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)
Tulemusnäitaja	Platseebo (122)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (476)											
Remissioon													
kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	1,6% (1/64)	11,1% (27/243)											
kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	15,5% (9/58)	26,2% (61/233)											
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Limaskestas endoskoopilise leiu paranemine 8.nädalal. Limaskestas endoskoopilise pildi paranemist määratleti kui endoskoopia alamskoori 0 või 1. • Tervise ja elukvaliteediga seotud tulemused. IBDQ skoor (<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>). 												
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskoopilise leiu hindamisel tsentraalselt leiti limaskestas endoskoopiline paranemine 31,3% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas ja 15,5% platseeborühma patsientidest (p<0,001), erinevus kahe rühma vahel oli 15,7 protsendipunkti. Mõlemas patsientide alamrühmas (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoritega) saavutas suurem osa tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsiente 8. nädalal limaskestas endoskoopilise leiu paranemise võrreldes platseeboga. <p>Ravi erinevus langes kokku mõlemas alamrühmas:</p> <table border="1" data-bbox="659 1675 1401 1930"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Platseebo (122)</th> <th>Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (476)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Limaskestas endoskoopilise leiu paranemine</td> </tr> <tr> <td>kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus</td> <td>6,3% (4/64)</td> <td>22,6% (55/243)</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Platseebo (122)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (476)	Limaskestas endoskoopilise leiu paranemine			kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)			
Tulemusnäitaja	Platseebo (122)	Tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (476)											
Limaskestas endoskoopilise leiu paranemine													
kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	6,3% (4/64)	22,6% (55/243)											

	kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	25,9% (15/58)	40,3% (94/233)	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.	<p>OCTAVE Induction 2</p> <p>Topeltpime, platseebokontrolliga induktsioonraviuuring tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi patsientidel. Keskmine kuni raske aktiivne haigus defineeriti järgmiste kriteeriumite järgi, mis esinesid eelneva 10 päeva jooksul enne uuringusse kaasamist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mayo skoor ≥ 6 • rektaalse veritsuse skoor ≥ 1 • endoskoopia alamskoor ≥ 2 <p>541patsienti randomiseeriti suhtega 4:1 tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse (429) ja platseebo rühmadesse (112). Platseeborühmas oli 49,1% ja tofatsitiniibirühmas 60,4% patsientidest mehed. Haiguse kestuse mediaan oli mõlemas rühmas sarnane: tofatsitiniibirühmas 6 ja platseeborühmas 6,2 aastat. Pankoliit esines 50,5% platseeborühma patsientidest ja 49,3% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest.</p> <p>Uuringusse kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh glükokortikoidide (74,1% patsientidest platseeborühmas ja 70,6% patsientidest tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas), immunomodulaatorite (67% platseeborühma patsientidest ja 70,2% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest) ja/või TNF inhibiitoriga (53,6% platseeborühmas ja 51,7% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas). Lubatud olid suukaudsete aminosalitsülaatide ja glükokortikoidide samaaegsed stabiilsed annused (prednisooni või samaväärse toimega ravimi ööpäevane annus kuni 25 mg), kusjuures nõutav oli glükokortikoidide annuste järkjärguline vähendamine kuni ravi lõpetamiseni 15 nädala jooksul alates säilitusravi uuringus osalemise alustamisest.</p> <p>Uuringus manustati tofatsitiniibi monoterapiiana (st ilma bioloogiliste ravimite ja immunosupressantide samaaegse kasutamiseta).</p>			

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	platseebo												
4.2.4 Uuringu pikkus	8 nädalat												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	Kliinilise remissiooni (Mayo koondskoor ≤ 2 ilma alamskooriga >1 ja rektaalse veritsuse skoor 0) saavutanud patsientide osakaal 8. nädalal												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>8.nädalaks oli remissiooni saavutanud 16,6% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest ja 3,6% platseeborühma patsientidest ($p < 0,001$), erinevus kahe rühma vahel oli 13 protsendipunkti.</p> <p>Mõlemas patsientide alamrühmas (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoritega) saavutas suurem osa tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsiente 8.nädalal remissiooni võrreldes platseeboga.</p> <p>Ravi erinevus langes kokku mõlemas alamrühmas:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>platseebo (112)</th> <th>tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (429)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Remissioon</td> </tr> <tr> <td>kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus</td> <td>0,0% (0/60)</td> <td>11,7% (26/222)</td> </tr> <tr> <td>kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga</td> <td>7,7% (4/52)</td> <td>21,7% (45/207)</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	platseebo (112)	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (429)	Remissioon			kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)	kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)
Tulemusnäitaja	platseebo (112)	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (429)											
Remissioon													
kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	0,0% (0/60)	11,7% (26/222)											
kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	7,7% (4/52)	21,7% (45/207)											
4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	<ul style="list-style-type: none"> • Limaskestas endoskoopilise leiu paranemine 8.nädalal. Limaskestas endoskoopilise leiu paranemist määratleti kui endoskoopia alamskoori 0 või 1. • Tervise ja elukvaliteediga seotud tulemused. IBDQ skoor (<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>). 												
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ul style="list-style-type: none"> • Endoskoopilise leiu hindamisel tsentraalselt leiti limaskestas paranemine 28,4% patsientidest tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas ja 11,6% platseeborühma patsientidest ($p < 0,001$); erinevus kahe rühma vahel oli 16,8 protsendipunkti. Mõlemas patsientide alamrühmas (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoritega) saavutas suurem osa tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas 												

	<p>ravitud patsiente 8.nädalal limaskesta endoskoopilise leiu paranemise võrreldes platseeboga. Ravi erinevus langes kokku mõlemas alamrühmas:</p> <table border="1" data-bbox="659 300 1401 781"> <tr> <td data-bbox="659 300 911 412">Tulemusnäitaja</td> <td data-bbox="911 300 1115 412">platseebo (122)</td> <td data-bbox="1115 300 1401 412">tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (429)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="659 412 1401 450">Limaskesta endoskoopilise leiu paranemine</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 450 911 595">kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus</td> <td data-bbox="911 450 1115 595">6,7% (4/60)</td> <td data-bbox="1115 450 1401 595">21,6% (48/222)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="659 595 911 781">kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga</td> <td data-bbox="911 595 1115 781">17,3% (9/52)</td> <td data-bbox="1115 595 1401 781">35,7% (74/207)</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="707 824 1489 1077">• Patsientide osakaal, kelle IBDQ skoor näitas remissiooni (skoor ≥ 170) ja patsientide osakaal, kelle IBDQ skoor näitas ravivastust (≥ 16 punkti kõrgem ravigeelse tasemega võrreldes) oli mõlemas indukstiooniuuringus 4. ja 8.nädalal oluliselt suurem tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas kui platseeborühmas ($p \leq 0.004$). 	Tulemusnäitaja	platseebo (122)	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (429)	Limaskesta endoskoopilise leiu paranemine			kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)	kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)
Tulemusnäitaja	platseebo (122)	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (429)											
Limaskesta endoskoopilise leiu paranemine													
kellel varasem ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestus	6,7% (4/60)	21,6% (48/222)											
kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	17,3% (9/52)	35,7% (74/207)											
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>OCTAVE Sustain Topeltpime, platseebokontrolliga tofatsitiniibi säilitusravi uuring. Patsiendid, kes lõpetasid 8-nädalase ravi ühes indukstioonravi uuringutest ja saavutasid kliinilise ravivastuse, randomiseeriti uuesti uuringusse OCTAVE Sustain. 179 patsienti 593-st (30,2%) olid uuringu OCTAVE Sustain alustamisel remissioonis. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 järgnevalt: platseeborühma 198 patsienti, tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas rühma 198 patsienti ja tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas rühma 197 patsienti. Platseeborühmas oli 58,6%, tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 52% ja tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 55,8% patsientidest mehed. Haiguse kestuse mediaan oli sarnane: tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 6,5 aastat, tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annus erühmas 6,8 ja platseeborühmas 7,2 aastat. Pankoliit esines 54,5% platseeborühma patsientidest ja 52% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest ja 52,6% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest. Uuringusse kaasatud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks tavaravi, sh glükokortikoididega (76,3% patsientidest platseeborühmas ja 73,2% patsientidest tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas ja 75,6% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas), immunomodulaatoritega (65,2% platseeborühmas ja 72,2% tofatsitiniibi 5 mg kaks</p>												

	<p>korda ööpäevas annuse rühmas ja 71,6% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas) ja/või TNF inhibiitoriga (44,9% platseeborühmas ja 41,9% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas ja 47,2% tofastitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas). Lubatud olid suukaudsete aminosalitsülaatide ja glükokortikoidide samaaegsed stabiilsed annused (prednisooni või samaväärse toimega ravimi ööpäevane annus kuni 25 mg), kusjuures nõutav oli glükokortikoidide annuste järkjärguline vähendamine kuni ravi lõpetamiseni 15 nädala jooksul alates säilitusravi uuringus osalemise alustamisest.</p> <p>Uuringus manustati tofatsitiniibi monoterapiiana (st ilma bioloogiliste ravimite ja immunosupressantide samaaegse kasutamiseta).</p>												
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	platseebo												
4.2.4 Uuringu pikkus	52 nädalat												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	Remissioonis patsientide osakaal 52.nädalal (Mayo skoor ≤ 2 ilma alamskoorita >1 ja rektaalse veritsuse skoor 0).												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Võrreldes platseeboga oli nende patsientide osakaal oluliselt suurem nii tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, kes saavutasid 52.nädalal remissiooni: vastavalt 11,8%, 34,3% ja 40,6% ($p < 0,0001$ tofatsitiniib <i>versus</i> platseebo). Erinevus tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse ja platseebo vahel oli 23,2 protsendipunkti ja erinevus tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse ning platseebo vahel oli 29,5 protsendipunkti.</p> <p>Mõlemas patsientide alamrühmas (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga) saavutas suurem osa nii tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud uuringueelse remissiooniga patsiente uuringu 52.nädalal remissiooni:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Tulemus- näitaja</th> <th>platseebo (198)</th> <th>tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (198)</th> <th>tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (197)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remissioon</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>kellel oli varasem ebaõnnestun ud ravi TNF</td> <td>10/89 (11,2%)</td> <td>20/83 (24,1%)</td> <td>34/93 (36,6%)</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemus- näitaja	platseebo (198)	tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (198)	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (197)	Remissioon				kellel oli varasem ebaõnnestun ud ravi TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)
Tulemus- näitaja	platseebo (198)	tofatsitiniib 5 mg kaks korda ööpäevas (198)	tofatsitiniib 10 mg kaks korda ööpäevas (197)										
Remissioon													
kellel oli varasem ebaõnnestun ud ravi TNF	10/89 (11,2%)	20/83 (24,1%)	34/93 (36,6%)										

	inhibiitoriga																			
	kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	12/109 (11,0%)	48/115 (41,7%)	46/104 (44,2%)																
4.2.7 Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	<ul style="list-style-type: none"> • Patsientide osakaal, kelle endoskoopiline leid oli paranenud 52. nädalal. • Patsientide osakaal, kellel oli püsiv glükokortikoidivaba remissioon (ei vajanud glükokortikoide ≥ 4 nädalat) nii 24. kui ka 52.nädalal, nende patsientide hulgest, kes olid remissioonis uuringu OCTAVE <i>Sustain</i> alguses. • IBDQ skoor 																			
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Võrreldes platseeboga oli nende patsientide osakaal oluliselt suurem nii tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas rühmas, kes saavutasid järgmised tulemusnäitajad 52.nädalal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • limaskesta endoskoopilise leiu paranemine: tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 37,4%, tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 45,7% ja 13,1% ($p < 0,001$ tofatsitiniib <i>versus</i> platseebo) • ravieelse remissiooniga patsientide püsiv glükokortikoidivaba remissioon 24. ja 52.nädalal: tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 35,4%, tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 47,5% ja platseeborühmas 5,1% ($p < 0,001$ tofatsitiniib <i>versus</i> platseebo). <p>Mõlemas patsientide alamrühmas (nii patsientidel, kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga, kui ka patsientidel, kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF-inhibiitoriga) saavutas suurem osa nii tofatsitiniibi annusega 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annusega 10 mg kaks korda ööpäevas ravitud uuringueelse remissiooniga patsiente uuringu 52. nädalal limaskesta endoskoopilise pildi paranemise või püsiva glükokortikoidivaba remissiooni nii 24. kui ka 52. nädalal:</p> <table border="1"> <tr> <td>Tulemusnäitaja</td> <td>platseebo N=198</td> <td>tofatsitiniib 5mg kaks korda ööpäevas (198)</td> <td>tofatsitiniib 10mg kaks korda ööpäevas (197)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Limaskesta endoskoopilise leiu paranemine</td> </tr> <tr> <td>kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga</td> <td>11/89 (12,4%)</td> <td>25/83 (30,1%)</td> <td>37/93 (39,8%)</td> </tr> <tr> <td>kellel ei olnud</td> <td>15/109</td> <td>49/115</td> <td>53/104</td> </tr> </table>				Tulemusnäitaja	platseebo N=198	tofatsitiniib 5mg kaks korda ööpäevas (198)	tofatsitiniib 10mg kaks korda ööpäevas (197)	Limaskesta endoskoopilise leiu paranemine				kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)	kellel ei olnud	15/109	49/115	53/104
Tulemusnäitaja	platseebo N=198	tofatsitiniib 5mg kaks korda ööpäevas (198)	tofatsitiniib 10mg kaks korda ööpäevas (197)																	
Limaskesta endoskoopilise leiu paranemine																				
kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	11/89 (12,4%)	25/83 (30,1%)	37/93 (39,8%)																	
kellel ei olnud	15/109	49/115	53/104																	

	varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	(13,8%)	(42,6%)	(51,0%)
	ravieelse remissiooniga patsientide püsiv glükokortikoidivaba remissioon nii 24. ja 52. nädalal			
	kellel oli varasem ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	1/21 (4,8%)	4/18 (22,2%)	7/18 (38,9%)
	kellel ei olnud varasemat ebaõnnestunud ravi TNF inhibiitoriga	2/38 (5,3%)	19/47 (40,4%)	19/37 (51,4%)
	<ul style="list-style-type: none"> IBDQ skoori järgi oli 52.nädalal remissioonis 20,2% platseeborühma patsientidest, 48% tofatsitiniibi 5 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest (p<0,001) ja 57,4% tofatsitiniibi 10 mg kaks korda ööpäevas annuse rühma patsientidest (p<0.001 versus platseebo). IBDQ skoori järgi ravivastuse saavutanute osakaal 52.nädalal oli platseeborühmas 21,7%, tofatsitiniibi 5mg kaks korda ööpäevas annus rühmas 51,5% (p<0,001) ja tofatsitiniibi 10mg kaks korda ööpäevas annuse rühmas 59,4% (p <0,001 versus platseebo). 			

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Ohutusandmete kokkuvõte on võetud tofatsitiniibi ravimiomaduste kokkuvõttest.	
Kõrvaltoime/tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ei ole teatatud
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	pneumoonia, gripp, <i>herpes zoster</i> , kuseteede infektsioon, sinusiit, bronhiit, nasofarüngiit, farüngiit, aneemia, peavalu, hüpertensioon, köha, ülakõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus, gastriit, düspepsia, nahalööve, aralgia, pürektsia, perifeersed tursed, kurnatus, vere kreatiini fosfokinaasitaseme tõus
Rasked kõrvaltoimed	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. Kõige tõsisemad tofatsitiniibi kõrvaltoimed olid pneumoonia, tselluliit, <i>herpes zoster</i> , kuseteede infektsioon, divertikuliit ja apenditsiit.

	Tofatsitiniibi kasutamisel teatati järgmistest oportunistlikest infektsioonidest: TB ja muud mükobakteriaalsed infektsioonid, krüptokokk, histoplasmoos, ösofageaalne kandidiaas, multidermatomaalne <i>herpes zoster</i> , tsütomegaloviirus, BK viirusinfektsioonid ja listerioos. Esineda võib ka muid infektsioone, millest kliinilistes uuringutes ei teatatud (nt koktsidoidmükooos).
Võimalikud tüsistused	Ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riski.
<p>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, oksendamise 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></p> <p>Patsiente tuleb tofatsitiniibi võtmise ajal ja järel hoolikalt jälgida infektsioonisümptomite tekke suhtes. Juhul kui patsiendil tekib tofatsitiniibravi vältel infektsioon, on näidustatud immuunsupresseeritud patsiendile ettenähtud uuringud, sobiva antimikroobse raviga alustamine ning patsienti hoolikas jälgimine.</p> <p>Enne tofatsitiniibi manustamise alustamist, ning vastavalt juhiste ka manustamise ajal, tuleb patsiente hinnata ja testida latentse või aktiivse infektsiooni suhtes. Patsiente, kelle IGRA-testi tulemus positiivne, tuleb enne tofatsitiniibi manustamist ravida standardse mükobakterivastase ravimiga. Enne tofatsitiniibi manustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka neil, kelle IGRA-test on negatiivne, kuid haigusloost teada latentne või aktiivne tuberkuloos ja nendel, kelle test on negatiivne, kuid kellel on tuberkuloosi infektsiooni riskitegureid.</p> <p>Enne tofatsitiniibravi alustamist tuleb patsiente viirushepatiitide suhtes testida kooskõlas ravijuhistega.</p> <p>Suurenenud nahavähiriskiga patsientide puhul on soovitatav nahka perioodiliselt kontrollida.</p> <p>Enne tofatsitiniibravi alustamist on soovitatav kõiki patsiente vaktsineerida vastavalt immuniseerimisjuhendile.</p> <p>Ravi alustamise järel on soovitatav teha rutiinseid maksaanalüüse ning referentsväärtust ületavate maksaanalüüside põhjust koheselt uurida, et tuvastada võimalikku ravimtekkest maksakahjustust.</p> <p>Hemogrammis: lümfotsüütide arvu tuleb hinnata ravi alustamisel ning seejärel iga 3 kuu järel, neutrofiilide absoluutarvu tuleb hinnata enne ravi alustamist ning 4. ja 8.ravinädalal ning seejärel iga 3 kuu järel, hemoglobiini tuleb hinnata enne ravi alustamist ning 4. ja 8.ravinädala ning seejärel iga 3 kuu järel.</p> <p>Lipiidiinaitude hindamine tuleb teha 8.nädalal tofatsitiniibravi alustamisest. Patsiente tuleb ravida vastavalt hüperlipideemia ravijuhistele. Tofatsitiniibiga seotud üld- ja LDL-kolesterooli tõusu korral võib statiinravi kasutamine vähendada kolesterooli näitajad ravieelsele tasemele.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, <u>kui puuduvad</u> tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud <u>kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</u></i></p>	
<p>Ei ole asjakohane</p>	

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>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>	
1. Tervishoiuteenuste loetelu	222R, 225R bioloogiline haigust modifitseeriv ravi	1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravi Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravi Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur	
2. Soodusravimid	mesalasiin, sulfasalasiin	K51 rv gastroenteroloogil ja pediatril;	
3. Soodusravimid	asatiopriin	K51 rv gastroenteroloogil ja pediatril	
4. Soodusravimid	prednisoloon, metüülprednisoloon	K51 rv gastroenteroloogil ja pediatril	
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 tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) Guideline/Consensus Paper: Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management	2017	Tofatsitiniib on mainitud suukaudseile glükokortikoididele refraktaarse aktiivse mõõduka raskusega ägenemisega haavandilise koliidi ravi alalõigus. Tofatsitiniib on mainitud immunomodulaatoritele refraktaarse haavandilise koliidi ravi alalõigus kui efektiivne ravim sellele patsiendipopulatsioonile. Kuna OCTAVE Induction 1 ja 2 uuringutesse olid kaasatud ka eelneva asatiopriinraviga ebaõnnestunud patsiendid, siis võib tofatsitiniib olla valikuks nendele mõõduka kuni raske haavandilise koliidi patsientidele, kellel haigus ei allu tiopuriinidele.	Puudub, kuna tofatsitiniibil ei olnud juhise ilmumise ajaks veel Euroopa Liidus müügiluba saanud.
		ECCO juhises käsitletakse järgmisi ravimeid: • 5-aminosalitsüülhappe 5ASA	

		<p>Näidustatud kerge kuni mõõduka ägenemise puhul klüsmina või suposiidina ja suukaudselt proktosigmoidiidi korral (EL1). Säilitusravis suukaudselt või suposiidina neile, kelle koliidi ägenemine allus ravile 5ASA või glükokortikoididega (EL1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>glükokortikoidid</u> <p>Näidustatud kerge kuni mõõduka ägenemise puhul olles vähem efektiivsed kui suukaudne 5ASA + rektaalselt 5ASA proktosigmoidiidi korral (EL1). Haavandilise koliidi raske ägenemise korral veenisiselt (EL1).</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunomodulaatorid <p>Asatiopriin/6-merkaptopuriin/takroliimus on näidustatud steroid-sõltuva haiguse korral mistahes ulatusega haavandilise koliidi korral (EL2). Tsüklosporiin on alternatiivne esmavalik raske ägenemise korral (EL2). Säilitusravis asatiopriin või 6-merkaptopuriin kerge kuni mõõduka raskusega ägenemisel, kui on steroidsõltuv haigus (EL2).</p> <ul style="list-style-type: none"> • TNF inhibiitorid <p>Steroidsõltuva/steroidrefraktaarse koliidi korral eelistatult koos tiopuriiniga (EL1). Säilitusravis jätkamine TNF inhibiitoriga neil, kes saavad ravivastuse TNF inhibiitori induktsioonraviga (EL3).</p> <ul style="list-style-type: none"> • vedolizumab <p>Steroidsõltuva/steroidrefraktaarse koliidi korral (EL2). Säilitusravis efektiivne neil, kellel ravi TNF inhibiitoriga ebaõnnestub (EL2).</p>	<p>ülevaade randomiseeritud kliinilistest uuringutest või üksiku randomiseeritud kliinilise uuringu tulemused; EL2 süstemaatiline ülevaade (sarnastest) kohortuuringutest; üksik kohortuuring (kaasaarvatud madala kvaliteediga kliiniline uuring) või tulemusuuringud, ajatrendide uuringud EL3 süstemaatiline ülevaade sarnastest juhu-kontrolli uuringutest või üksik juhu-kontrolli uuring</p>
<p>2.NICE ilmub lähiajal, tähtaeg oli 31.10.2018</p>			
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine,</i></p>			

tüisistuste 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 on uudse toimemehhanismiga suukaudne ravim, mis on uus võimalus mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidiga patsientidele.

Kliinilised uuringud on näidanud, et tofatsitiniibi toime saabub kiiresti. Juba kõige esimesel (2.nädala uuringuviisidil) ja igal järgneval viisidil täheldati olulisi erinevusi tofatsitiniibi (10mg kaks korda ööpäevas) ja platseebo vahel rektaalse veritsuse ja roojamissageduse ning osalise Mayo skoori muutuste osas võrreldes ravieelsega. Induktsioonravi uuringuis oli võrreldes platseeboga oluliselt suuremal osal tofatsitiniibiga (10mg kaks korda ööpäevas) ravitud patsientidest 8.nädalal kliiniline ravivastus. Sõltumata patsientide eelnevast ravist TNF-inhibiitoritega saavutas suurem osa tofatsitiniibiga (10mg kaks korda ööpäevas) ravitud patsiente 8. nädalal remissiooni ja limaskesta endoskoopilise leiu paranemise võrreldes platseeboga.

Säilitusravi uuring näitas, et võrreldes platseeboga oli nende patsientide osakaal oluliselt suurem nii tofatsitiniibi annuse 5mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annuse 10mg kaks korda ööpäevas ravirühmas, kes saavutasid järgmised tulemusnäitajad 52.nädalal: remissioon, limaskesta endoskoopilise leiu paranemine/endoskoopilise pildi normaliseerumine, kliinilise ravivastuse püsimine, ravieelse remissiooniga patsientide remissioon ja ravieelse remissiooniga patsientide püsiv glükokortikoidivaba remissioon nii 24. kui ka 52.nädalal. Ilma varasema ebaõnnestunud TNF-inhibiitorravita patsientide alamrühmas oli ravierinevus võrreldes platseeboga sarnane nii tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas kui ka tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas korral. Nende patsientide alamrühmas, kellel oli varasem ravi TNF-inhibiitoriga ebaõnnestunud, täheldati erinevust võrreldes platseeboga esmaste ja teiste tulemusnäitajate osas.

Lisaks induktsioonravi- ja säilitusravi uuringule on käimas avatud jätku-uuring OCTAVE *Open*, kus osalevad patsiendid, kes ei saavutanud kliinilist ravivastust ühes induktsioonravi uuringutes (OCTAVE *Induction1* või OCTAVE *Induction2*) pärast 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas. Pärast täiendavat 8-nädalast ravi tofatsitiniibiga annuses 10 mg kaks korda ööpäevas uuringus OCTAVE *Open* saavutasid 53% (155/293) patsientidest kliinilise ravivastuse ja 14% (42/293) patsientidest saavutasid kliinilise remissiooni.

Induktsioonravi uuringutes oli tofatsitiniibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas võrreldes platseeboga efektiivsem võrreldes ravieelsega nii füüsilise tervise komponentide koondskooris (*physical component summary*, PCS) kui ka vaimse tervise komponentide koondskooris (*mental component summary*, MCS) ja mõõdiku SF-36 kõigis kaheksas valdkonnas. Säilitusravi uuringus oli tofatsitiniibi annuse 5 mg kaks korda ööpäevas või tofatsitiniibi annuse 10 mg kaks korda ööpäevas kasutamisel 24.nädalal ja 52.nädalal suurem paranemise püsimine võrreldes platseeboga nii PCS- kui ka MCS-skoorides ja mõõdiku SF-36 kõigis kaheksas valdkonnas.

Võrreldes platseeboga näitas tofatsitiniibi annus 10 mg kaks korda ööpäevas induktsioonravi uuringutes 8.nädalal suuremat paranemist võrreldes ravieelsega nii *IBDQ* (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) koondskooris ja ka kõigi nelja valdkonna (soole sümptomid, üldine heaolu, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon) skoorides.

Võrreldes platseeboga täheldati paranemist nii induktsioon- kui ka säilitusravi uuringutes ka Euroopa elukvaliteedi küsimustiku *EQ-5D* (*EuroQoL 5-Dimension*) skoorides ning tööjõudluse ja igapäevategevustega toimetuleku halvenemise küsimustiku *WPAI-UC* (*Work Productivity and Activity Impairment*) erinevates valdkondades.

Kuna tofatsitiniib on suukaudne ravim, siis ei kaasne sellega manustamiskulusid, see ei nõua patsiendikoolitust ning seega on nii patsiendile kui meditsiinipersonalile vähem koormav.

Kuna tofatsitiniib on keemiliselt sünteetiline väike molekul, siis erinevalt bioloogilistest ravimitest, mis on sünteetiline rakukultuuris, ei stimuleerita eeldatavalt antikehade tootmist tofatsitiniibi molekuli vastu.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus <i>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.</i>	
Ravimi annustamine on suukaudselt 10mg tabletina patsiendi kodus patsiendi poolt. Tervishoiuteenuse osutamiseks eritingimused ei kohaldu.	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Eesti Gastroenteroloogide Selts peab otstarbekaks tofatsitiniib-ravi samadel tingimustel nagu bioloogiline ravi kehtivas tervishoiuteenuste loetelus.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Tofatsitiniib-tablettravi toimub patsiendi kodus patsiendi poolt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Gastroenteroloogia
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>	Eesti Gastroenteroloogide Selts peab otstarbekaks tofatsitiniib-ravi samadel tingimustel nagu bioloogiline ravi kehtivas tervishoiuteenuste loetelus.
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>	
Tofatsitiniibi kasutamine ei eelda personali täiendavat väljaõpet.	
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>	
Eesti Gastroenteroloogide Selts peab otstarbekaks tofatsitiniib-ravi samadel tingimustel nagu bioloogiline ravi kehtivas tervishoiuteenuste loetelus. Tervishoiuteenuse osutamiseks eritingimused ei kohaldu.	
8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei

8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	N/A
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	N/A
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	N/A
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	N/A
8.6 Ravi tulemused Eestis	N/A

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		Annustamine 10mg kaks korda päevas. Juhul kui ravivastust ei saavutata 16.ravinädalaks, siis ravi lõpetatakse	
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	vt punkt 9.3		arvutustehe: 9.1*9.2.2 * 9.2.3
2. aasta			
3. aasta			
4. aasta			
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>			
Eesti Gastroenteroloogide Selts peab otstarbekaks tofatsitiniib-ravi samadel tingimustel nagu bioloogiline ravi kehtivas tervishoiuteenuste loetelus. Seega ravialustamise taotlust hindab EGS komisjon, kes senini on hinnanud bioloogilise ravi alustamist. Samuti on otstarbekas jätkata kindlate täiskasvanud patsientide raviga tegelevate raviasutustega (TÜK, PERH, ITK, LTKH), kus töötavad gastroenteroloogid, kellel haavandilise koliidi mõõduka ja raske ägenemise ravi kogemus ja bioloogilise ravi kogemus.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Tartu Ülikooli Kliinikum	Gastroenteroloogia		
Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Gastroenteroloogia		
Ida-Tallinna Keskhaigla	Gastroenteroloogia		
Lääne-Tallinna Keskhaigla	Gastroenteroloogia		

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel

<p>10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Ei lisandu</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i></p>	<p>Ei lisandu</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Uus teenus vähendab bioloogilise ravi korduvat kasutamist (kood 225R) ja sealjuures ka veenisest ravi päevastatsionaaris.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Üldjuhul ei ole tegu uute ravijuhtudega, sest tofatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi ravis juhul kui ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Ei kaasu</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud</i></p>	<p>Ei kaasu</p>

<i>selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Koliidi raske ägenemise paranemisel ei vaja patsient haiglaravi, töövõimetuslehte, ei osutu vajalikuks kolektoomia.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik 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“

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 hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <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>

⁸ https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf

<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 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p> <p>Haavandilise koliidi raske ägenemise paranemine odavama meetodiga ei ole saavutatav. Võimalik küll, et lühiajaliselt osutuks odavamaks kolektoomia, mis aga pikemaajaliselt tähendaks see kulude suurenemist patsiendi invaliidistumise ja stoomi hoolduskulude tõttu.</p> <p>Taotletav teenus on otseselt seotud haavandilise koliidi raviga.</p> <p>Patsient ei ole üldjuhul ise teenuse eest tasuma võimeline.</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>		Ravimi väärkasutamine on kitsalt piiritletud näidustusest (ja väljakirjutamis- / tervishoiuteenuste kriteeriumitest) ja teenuse osutamiseks vajaliku eriala konsiiliumi otsuse nõudest tulenevalt ebatõenäoline.
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 osutamine on koondatud konkreetsetesse piirkondlikesse ja keskhaiglatesse, siis tervishoiuteenuse liigkasutamine ebatõenäoline.
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		Jah, vt p.7.1
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>		
Tofatsitiniibi avatud jätku-uuringu OCTAVE Open vahetulemused on näidanud, et patsientidel, kes ei saavuta 8.nädalaks piisavat ravivastust, võib pikendada alustusannust 10mg kaks korda ööpäevas veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalat), millele järgneb säilitusannus 5 mg kaks korda ööpäevas.		

Tofatsitiniibi induktsioonravi lõpetatakse kõigil patsientidel, kellel ei ilmne 16.ravinädalaks ravivastust.

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 paber kandjal koopiad.

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.
2. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365:1713-1725.
3. Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of inflammation research*. 2014;7:113-120.
4. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. May 2011;60:571-607.
5. Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, et al. Survey of Digestive Health Across Europe Report for United European Gastroenterology. 2014.
6. Crohn's and Colitis Foundation of America. The Facts About Inflammatory Bowel Disease. New York, NY 2014.
7. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2013;7:322-337.
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.e42.
9. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1996;31:260-266.
10. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12:543-550.
11. Feagan B.G. et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-responders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12:S050 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2017;11(6):649-670.
13. O'Shea JJ et al. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:Suppl:ii111-ii115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616338/>
14. Ravimi omaduste kokkuvõtte_Xeljanz http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf
15. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273-87.

16.Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. The New England Journal of Medicine. 2017;376(18):1723-1736.
17.Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's & Colitis. 2017;11:769-784.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2018
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Riina Salupere <i>/allkirjastatud digitaalselt/</i>