

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>	Abbvie Eesti OÜ
1.2 Taotleja postiaadress	Rävala pst. 4 Tallinn
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	madis.aaren@abbvie.com
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Madis Aaren
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	madis.aaren@abbvie.com
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>	258R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Haavandilise koliidi ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

<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>Teenus 258R sätestab hetkel ainult JAK-inhibiitorite kasutamist haavandilise koliidi korral. Taotleme antud teenuse laiendamist ka Crohni tõve puhuks, tulenevalt teenuses kasutatava ravikomponendi upadatsitiniibi näidustuse laienemisest.</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>Upadatsitiniibi oodatav näidustus Euroopa Raviametilt märtsis 2023 on mööduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, 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>K50</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, ehelumust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> <p>Crohni tõbi ja haavandiline koliit on kroonilised soolehaigused, mille kohta kasutatakse sageli ka</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

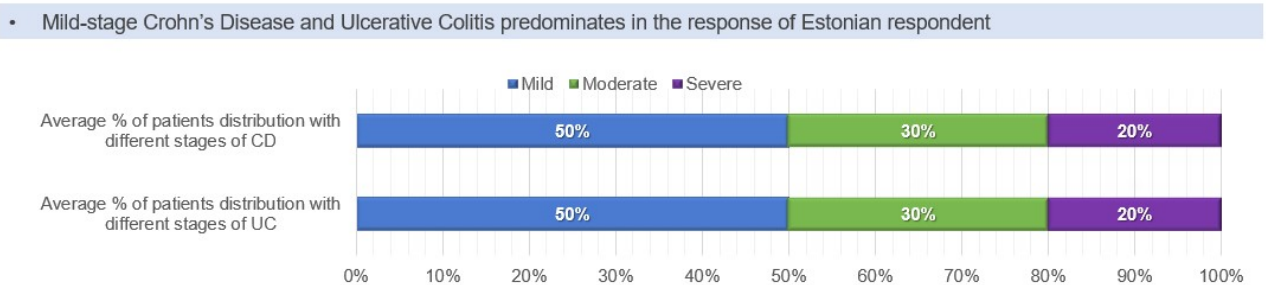
⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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“

ühendterminit põletikuline soolehaigus. Põletikulise soolehaiguse sümptomiteks on vereeritusega kõhulahtisus, kõhuvalu ja jõuetus (1). Haigustel on küll sarnased sümptomid, kuid ka olulisi erinevusi: haavandiline koliit piirdub jämesoolega (kas ühe osa või terve jämesoolega), Crohni tõbi seevastu võib tabada põhimõtteliselt kõiki sooletrakti osi. Haavandilise koliidi korral piirdub põletik limaskestaga, Crohni tõve korral on põletikust haaratud kogu soolesein. Crohni tõve põletikulise soolehaiguse kahest vormist keerulisemaks ning raskemini kontrollitavaks, mistõttu on Crohni tõve ravis täna kasutusel arvuliselt vähem tõhusaid ravivalikuid. Mõlema haiguse tekkepõhjus ei ole selge, aga oluliseks peetakse autoimmuunmehhanisme ja pärilikkusfaktoreid. Umbes pooltel patsientidel arenevad haigused mõõdukaks või raskeks (vt joonis 1.)

Joonis 1. Haavandilise koliidi ja Crohni tõve patsientide jaotus haiguse raskusastmeti

Q2. What is the % distribution within different stages of IBD diseases (CD & UC)?



Allikas: Ekspert hinnang: Capability study for understanding IBD diagnostic & treatment standards in ESTONIA 2022

Haavandilise koliidi ravis kasutatakse Eesti ravipraktikas eelkõige mesalasiini, glükokortikoide ja tuumori nekroosifaktori (TNF) alfa inhibiitoreid ning ka JAK-inhibiitoreid (sh updatsitiniibi). Alates 2020. aastast on Haigekassa tervishoiu teenuste loetellu lisatud teenus: Haavandilise koliidi ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur (258R) (2).

Crohni tõve raviks rahastab Eesti Haigekassa järgmisi ravimeid: medikamentoosiks raviks antibiootikume, immunosuppressante (asatiopriin), TNF- α inhibiitoreid (infliksimab, adalimumab) ning IL ja integriini inhibiitoreid (vedolizumab, ustekinumab).

Eesti ravipraktikas lähtutakse lisaks Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelus toodud tingimustele ka rahvusvahelistele *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) poolt loodud ravijuhistele, mida viimati uuendati 2019. aastal. Järgmine uuendus Crohni tõve (CD) ravijuhisele on planeeritud 2022-2024. aastate jooksul.

Olenemata mitmete ravimete olemasolust mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks, on püsiva remissiooni saavutanute osakaal siiski vähene. Mõned ravimid põhjustavad raskeid kõrvaltoimeid, tekitavad ravimi resistentsust või on nende manustamine patsientidele ebasobiv.

Käesoleva taotluse aluseks olev ravim upadatsitiniib on selektiivne ja tagasipöörduv Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor. Millel käesolevalt on kinnitatud näidustused reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, aksiaalse spondüloartriidi, anküloseeriva spondüliidi (AS, radiograafilise leiuga aksiaalne spondüloartriit), atoopilise dermatiidi ja haavandilise koliidi raviks.

JAK-d on intratsellulaarsed ensüümid, mis edastavad tsütokiini või kasvufaktori signaale, mis osalevad paljudes rakuprotsessides, sh põletikuvastus, hematopoees ja immuuntasakaal. JAK-ensüümide perekonda kuulub neli liiget, JAK1, JAK2, JAK3 ja TYK2, mis töötavad paaris signaalivahendajate ja transkriptsiooni aktivaatorite (STAT-d) fosforüülimiseks ja aktiveerimiseks. Fosforüülimine omakorda moduleerib geeniekspressiooni ja rakufunktsiooni. JAK1 on oluline põletikulistes tsütokiini signaalides, JAK2 aga on oluline erütrotsüütide küpsemisel ning JAK3 signaalid omavad tähtsust immuuntasakaalus ja lümfotsüütide funktsioonis. Inimese rakuanalüüsides pärsib upadatsitiniib esmajoones signaali andmist JAK1-ga või JAK1/3-ga,

funktsionaalne selektiivsus esineb tsütokiini retseptorite suhtes, mis annavad signaale JAK2 paaride kaudu. Proinflammatoorsed tsütokiinid (eelkõige IL-6, IL-7, IL-15 ja IFN- γ) edastavad signaale JAK1 raja kaudu ja osalevad Crohni tõve patogeneesis. JAK1 inhibeerimine upadatsitiniibiga moduleerib põletikukoormust ning Crohni tõve sümptomeid ja nähte põhjustavate JAK-ensüümist sõltuvate tsütokiinide signaale (3).

Upadatsitiniib on uudne suukaudne ravim, mille efektiivsust ja ohutust mõõduka ja raske aktiivse Crohni tõvega patsientidel on tõendatud uuringutes, kus patsientide eelnev ravi glükokortikoididega, asatiopriiniga, immunomodulaatorite, TNF-i inhibiitorite ja/või eelneva bioloogilise raviga oli ebaõnnestunud. Upadatsitiniib on efektiivne ja erineva toime mehhanismiga suukaudne ravim tõhusaks raviks Crohni tõve haigetele, kuna kliiniline ravivastus saabub kiiresti, ravim aitab säilitab hormoonivaba remissiooni ja hoiab ära suureneva majanduskoormuse, mis kaasneb kontrollimata haiguse ja kirurgilise raviga, kui eelnev ravimteenus on ebaõnnestunud (4, 5, 6).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

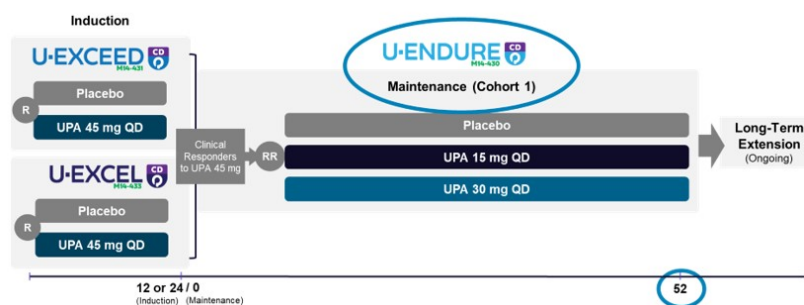
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

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 inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust on uuritus kolmes mitmekeskses topelt-pimendatud, platseebo kontrollitud 3. faasi uuringus, millest kaks olid induktsioonravi uuringud **CD-1 (U-EXCEED)** (4) ja **CD-2 (U-EXCEL)** (5), millele järgnes 52-nädalane säilitusravi ja jälgimise uuring CD-3 (U-ENDURE) (6) (tabel 1).

Tabel 1. Upadatsitiniibi 3 faasi kliinilised uuringus Crohni tõve näidsetusel ja uuringute disain

III	U-EXCEED ³³³	45 mg	QD	-	-
III	U-EXCEL ³³⁴	45 mg	QD	-	-
III	U-ENDURE ³³⁰	-	-	15, 30 mg	QD



Induktsioonravi uuringute peamine eesmärk mõlemal juhul oli hinnata kliinilise remissiooni ja endoskoopilise vastuse saavutamist 12. uuringunädal ja säilitusravi uuringu puhul 52. uuringunädalal. Uuringutesse kaasati 18-75 aastased patsiendid, kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne Crohni tõbi. Haiguse aktiivsust uuringusse kaasamise hetkel hinnati järgmiselt: keskmine roojamissagedus (SF) ≥ 4 korra päevas ja/või päeva keskmine alakõhuvalu (APS) skoor ≥ 2 ; lisaks

pidi kaasatud patsientidel olema tõestatud limaskesta põletik mõõdetuna keskselt hinnatud endoskoopilise skaala (SES-CD) skoorina ≥ 6 või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haiguse korral. Kõigil kaasatud patsientidel oli eelnevalt esinenud ebapiisav ravivastus või talumatus eelnevale bioloogilisele ja/või konventsionaalsele ravile.

Indukstioonravi uuringute (U-EXCEED (CD-1) ja U-EXCEL (CD-2)) ülevaade

Uuringusse kaasati kokku **1021 patsienti** (vastavalt 495 ja 526 patsienti), kes randomiseeriti saama tabletravi ravi **45mg upadatsitiniibiga 1 kord päevas** või platseeboga, **12. nädala jooksul**. Ravirühmadesse jagunemine oli vastavalt suhtele 2:1.

CD-1 uuringusse kaasati patsiendid, kelle ravivastus ühele või mõtmele bioloogilisele ravimile oli olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu (*prior biologic failure*). Kaasatud patsientidest 61%-l (301/495) esines kas ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt kahele või enamale bioloogilisele ravimile (4).

CD-2 uuringusse kaasati patsiendid, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile oli olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu. Kaasatud patsientidest 45%-l (239/526) esines kas ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühele või enamale bioloogilisele ravimile (*prior biologic failure*) ja 55%-l (287/526) esines ebapiisav ravivastus või talumatus konventsionaalsele ravile, kuid kes ei olnud saanud bioloogilist ravi (*without prior biologic failure*) (5).

Uuringutesse kaasamise hetkel CD-1 ja CD-2 patsientidest 34% ja 36% olid saanud ravi glükokortikosteroididega, 7% ja 3% patsientidest oli saanud ravi immunomodulaatoritega ja 15% ning 25% oli saanud ravi aminosaltsülaatidega. Mõlemas indukstioonravi uuringus, patsientidel, kes said uuringusse kaasamise hetkel ravi kortikosteroididega, toimus steroidide ravi järk-järguline vähendamine alates 4. ravinädalast.

Mõlema uuringu, patsientidel, kellel 12. uuringunädalaks ei olnud saavutatud kliinilist ravivastust SF/APS skoori alusel ($\geq 30\%$ langus päeva keskmise väga pehme või lahtise roojamissageduses ja/või $\geq 30\%$ langus päeva keskmise alakõhuvalu skoori ja kumbki mitte kõrgem aalgasemega võrreldes) alusel, pikendati indukstioonravi perioodi 12 nädala võrra, mille jooksul patsientidele manustati 30 mg upadatsitiniibi 1x päevas.

Indukstioonravi uuringutes CD-1 ja CD-2 oluliselt enam patsiente upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas saavutasid uuringu peamise eesmärgi, **kliinilise remissiooni**, 12 nädalaks võrreldes platseebo rühmaga. **Ravivastus** saavutati juba uuringu teisel nädalal (tabel 2).

Uuringutes CD-1 ja CD-2, suurem hulk patsiente upadatsitiniibi 45mg ravirühmas (vastavalt 58% ja 71%) võrreldes platseebo rühmaga (vastavalt 30% ja 43%) saavutasid uuringu 12. ravinädalaks haiguse **kliinilise paranemise SF/APS skoori** osas ($\geq 60\%$ päeva keskmise päevase väga pehme või vedela roojamise sageduse langus ja/või $\geq 35\%$ keskmise päevase alakõhuvalu skoori langus ja kumbki mitte kõrgem algstasemest, või kliiniline remissioon SF/APS alusel). Lisaks paranes 12. uuringunädalaks mõlema uuringu (CD-1 ja CD-2) upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas oluliselt patsientide **väsimuse skoor**, mõõdetuna FACIT-F alusel võrreldes platseebo rühma patsientidega.

Mõlemas indukstioonravi uuringus (CD-1 ja CD-2) suureml hulgal patsientides, kes said ravi upadatsitiniibi 45 mg (vastavalt 14% ja 19%) saavutati uuringu teine esmasetest tulemusnäitajatest, **endoskoopiline ravivastus** hinnatuna SES-CD 0-2 skoori alusel, 12. uuringu nädalaks võrreldes platseebo patsientidega (vastavalt 0% ja 5%) (4, 5).

Tabel 2. Indukstioonravi uurigute CD-1 ja CD2 tulemusnäitajate kokkuvõte 12. nädalal

Study	CD-1 (U-EXCEED)			CD-2 (U-EXCEL)		
	PBO N=171	UPA 45 mg N=324	Treatment Difference (95% CI)	PBO N=176	UPA 45 mg N=350	Treatment Difference (95% CI)
Co-Primary Endpoints at Week 12						
Clinical remission^a	14%	40%	26% (19, 33)*	22%	51%	29% (21, 36)*
Prior biologic failure				N=78 14%	N=161 47%	33% (22, 44)
Without prior biologic failure				N=98 29%	N=189 54%	26% (14, 37)
Endoscopic response^b	4%	35%	31% (25, 37)*	13%	46%	33% (26, 40)*
Prior biologic failure				N=78 9%	N=161 38%	29% (19, 39)
Without prior biologic failure				N=98 16%	N=189 52%	36% (25, 46)
Additional Endpoints at Week 12						
Clinical remission per CDAI^c	21%	39%	18% (10, 26)*	29%	49%	21% (13, 29)*
Clinical response (CR-100)^d	27%	51%	23% (14, 31)*	37%	57%	20% (11, 28)*
Corticosteroid-free clinical remission^{a,e}	N=60 7%	N=108 37%	30% (19, 41)*	N=64 13%	N=126 44%	33% (22, 44)*
Endoscopic remission^f	2%	19%	17% (12, 22)*	7%	29%	22% (16, 28)*
Mucosal healing^g	N=171 0%	N= 322 17%	17% (13, 21)***	N=174 5%	N=349 25%	20% (14, 25)***
Early Onset Endpoints						
Clinical remission at Week 4^a	9%	32%	23% (17, 30)*	15%	36%	21% (14, 28)*
CR-100 at Week 2^d	12%	33%	21% (14, 28)*	20%	32%	12% (4, 19)**
Abbreviation: PBO = placebo, UPA = upadacitinib * $p < 0.001$, adjusted treatment difference (95% CI) ** $p < 0.01$, adjusted treatment difference (95% CI) *** nominal $p < 0.001$ UPA vs PBO comparison, adjusted treatment difference (95% CI) ^a Average daily SF ≤ 2.8 and APS ≤ 1.0 and neither greater than baseline ^b Decrease in SES-CD $> 50\%$ from baseline of the induction study (or for patients with an SES-CD of 4 at baseline of the induction study, at least a 2-point reduction from baseline of the induction study) ^c CDAI < 150 ^d Decrease of at least 100 points in CDAI from baseline ^e Discontinuation of steroid and achievement of clinical remission among patients on steroid at baseline ^f SES-CD ≤ 4 and at least a 2-point reduction versus baseline and no subscore > 1 in any individual variable ^g SES-CD ulcerated surface subscore of 0 in patients with SES-CD ulcerated surface subscore ≥ 1 at baseline						

Säilitusravi uuringu (CD-3) U-EXCEED ülevaade

Säilitusravi uuringu efektiivsuse analüüsi kaasati kokku **502 patsienti**, kes indukstioonravi 12. nädala jooksul saavutasid kliinilise ravivastuse (hinnatud SF/APS skoori alusel) skoori alusel. Patsiendid rerandomiseeriti saama säilitusravi upadatsitiniibi **15 mg üks kord päevas** ja upadatsitiniibi **30 mg üks kord päevas 52. nädala jooksul** (6). Oluliselt suurem hulk patsiente nii upadatsitiniibi 15 mg kui upadatsitiniibi 30 mg grupis saavutasid **kliinilise remissiooni** uuringu 52. nädalaks võrreldes platseeboga. Lisaks, saavutas oluliselt rohkem patsiente upadatsitiniibi 15 mg ja upadatsitiniibi 30 mg uuringu rühmas **kliinilise ravivastuse** SF/APS skoori alusel võrreldes platseebo rühmaga (vastavalt 43%, 55% ja 20%) Patsientidel, kes said ravi upadatsitiniibi 30 mg paranes uuringu 52. nädala jooksul oluliselt ka **väsimus skoor** (hinnatud FACIT-F alusel) platseeboga võrreldes.

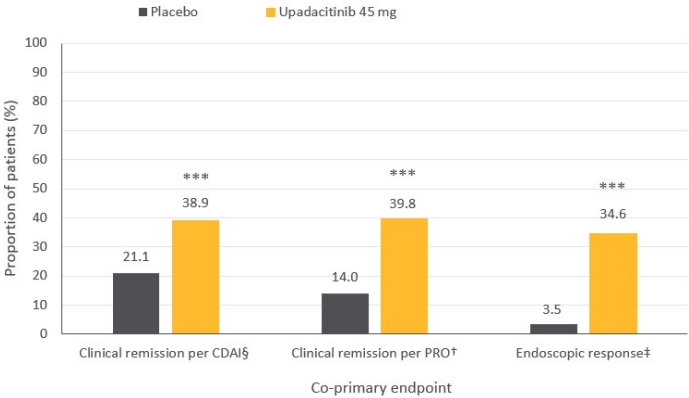
Tabel 3. Säilitusravi uuringute CD-3 tulemusnäitajate kokkuvõte 52. nädalal

Treatment Group	PBO ⁺ N=165	UPA 15 mg N=169	UPA 30 mg N=168	Treatment Difference 15 mg vs PBO (95% CI)	Treatment Difference 30 mg vs PBO (95% CI)
Co-Primary Endpoints					
Clinical remission^a	14%	36%	46%	22% (14, 30)*	32% (23, 40)*
Prior biologic failure	N=126 9%	N=124 32%	N=127 43%	24% (14, 33)	34% (24, 44)
Without prior biologic failure	N=39 33%	N=45 44%	N=41 59%	12% (-9, 33)	26% (5, 47)
Endoscopic response^b	7%	28%	40%	21% (14, 28)*	34% (26, 41)*
Prior biologic failure	N=126 4%	N=124 23%	N=127 39%	19% (11, 27)	35% (26, 44)
Without prior biologic failure	N=39 18%	N=45 40%	N=41 44%	22% (3, 41)	26% (7, 45)
Additional Endpoints					
Clinical remission per CDAI^c	15%	37%	48%	24% (15, 32)*	33% (24, 42)*
Clinical response (CR-100)^d	15%	41%	51%	27% (18, 36)*	36% (28, 45)*
Corticosteroid-free clinical remission^{a,e}	14%	35%	45%	21% (13, 30)*	30% (21, 39)*
Maintenance of clinical remission^{a,f}	N=101 20%	N=105 50%	N=105 60%	32% (20, 44)*	40% (28, 52)*
Endoscopic remission^g	5%	19%	29%	14% (8, 21)*	24% (16, 31)*
Mucosal healing^h	N=164 4%	N=167 13%	N=168 24%	10% (4, 16)***	21% (14, 27)***
Deep remission^{a,i}	4%	14%	23%	10% (4, 16)**	18% (11, 25)*

Abbreviation: PBO = placebo, UPA = upadacitinib
^a The placebo group consisted of patients who achieved clinical response per SF/APS with upadacitinib 45 mg at the end of the induction study and were randomised to receive placebo at the start of maintenance therapy
^{*} $p < 0.001$, adjusted treatment difference (95% CI)
^{**} $p < 0.01$, adjusted treatment difference (95% CI)
^{***} nominal $p < 0.001$ UPA vs PBO comparison, adjusted treatment difference (95% CI)
^a Average daily SF ≤ 2.8 and APS ≤ 1.0 and neither greater than baseline
^b Decrease in SES-CD $> 50\%$ from baseline of the induction study (or for patients with an SES-CD of 4 at baseline of the induction study, at least a 2-point reduction from baseline of the induction study)
^c CDAI < 150
^d Reduction of CDAI ≥ 100 points from baseline
^e Corticosteroid-free for 90 days prior to week 52 and achievement of clinical remission. Among the subset of patients who were on corticosteroids at induction baseline, 38% (N=63) in upadacitinib 15 mg group, 38% (N=63) in upadacitinib 30 mg group, and 5% (N=61) in placebo were corticosteroid-free for 90 days prior to week 52 and in clinical remission
^f Defined as achievement of clinical remission at Week 52 in patients who achieved clinical remission at the entry of the maintenance study
^g SES-CD ≤ 4 and at least a 2-point reduction versus baseline and no subscore > 1 in any individual variable
^h SES-CD ulcerated surface subscore of 0 in patients with SES-CD ulcerated surface subscore ≥ 1 at baseline
ⁱ Clinical remission and endoscopic remission

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

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi</p>	<p>Indukstioonravi uuring CD-1 (U-EXCEED) (4).</p> <p>Uuringusse kaasatud patsientide arv 495.</p> <p>Uuringusse CD-1 kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel esines mõõdukas kuni raske Crohni tõbi ning kelle ravivastus ühele või mõtmele bioloogilisele ravimile oli olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu (<i>prior biologic failure</i>). Patsiendid randomiseeriti (2:1 suhte) kahte ravirühma: upadacitinib 45 mg suukaude ravi 1x päevad ja platsebo 12 nädala jooksul.</p> <p>Kaasatud patsientidest 61%-l (301/495) esines kas ebapiisav ravivastus või</p>
---	---

jm.	<p>talumatus vähemalt kahele või enamale bioloogilisele ravimile. Uuringusse kaasamise hetkel oli 34% patsientidest saanud ravi glükokortikosteroididega, 7% patsientidest oli saanud ravi immunomodulaatoritega ja 15% saanud ravi aminosalitsülaatidega. Patsientidel, kes said uuringusse kaasamise hetkel ravi kortikosteroididega toimus steroidide ravi järk-järguline vähendamine alates 4. ravinädalast.</p>												
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Induktsioonravi upadatsitiniibiga 45 mg 1x päevas 12 nädala jooksul												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo												
4.2.4 Uuringu pikkus	<p>12 nädalat (ravivastuse saavutanud patsiendid) 24 nädalat (pikendatud induktsioonravi periood patsientidel, kellel 12. uuringunädalaks ei olnud ravivastust saavutatud).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patsientidel, kellel 12. uuringunädalaks ei olnud saavutatud kliinilist ravivastust, mida hinnati SF/APS skoori alusel ($\geq 30\%$ langus päeva keskmise väga pehme või lahtise roojamissageduses ja/või $\geq 30\%$ langus päeva keskmise alakõhuvalu skoori osas algtasemega võrreldes) alusel, pikendati induktsioonravi perioodi 12 nädala võrra, mille jooksul patsientidele manustati 30 mg upadatsitiniibi 1x päevas. 												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<p>Kliiniline remissioon (PRO ehk patsiendi raporteeritud tulemus hinnatud roojamissageduse ja alakõhu valu skooride alusel) 12. nädalal Endoskoopiline ravivastus 12. nädalal</p>												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Uuringu 12-ndal nädalal suurem hulk patsiente upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas ($p < 0.0001$) saavutas uuringu peamise eesmärgi kliinilise remissiooni PRO skoori alusel (patsiendi raporteeritud tulemus hinnatud roojamissageduse ja alakõhu valu skooride alusel) võrreldes platseebo rühmaga. 12-nädalal saavutas suurem hulk upadatsitiniibi 45 mg grupis ($p < 0.0001$) ka endoskoopilise ravivastuse võrreldes platseebo grupiga (joonis 1). Joonis 1. Induktsioonravi uuringu U-EXCEED esmased tulemusnäitajad 12.nädalal</p>  <table border="1" data-bbox="619 1570 1310 1966"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Placebo (%)</th> <th>Upadacitinib 45 mg (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clinical remission per CDAI5</td> <td>21.1</td> <td>38.9</td> </tr> <tr> <td>Clinical remission per PRO+</td> <td>14.0</td> <td>39.8</td> </tr> <tr> <td>Endoscopic response†</td> <td>3.5</td> <td>34.6</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Euroopa Raviameti protokollile vastavalt hinnati kliinilist remissiooni PRO alusel ja endoskoopilist ravivastust 12. nädalal)</p>	Endpoint	Placebo (%)	Upadacitinib 45 mg (%)	Clinical remission per CDAI5	21.1	38.9	Clinical remission per PRO+	14.0	39.8	Endoscopic response†	3.5	34.6
Endpoint	Placebo (%)	Upadacitinib 45 mg (%)											
Clinical remission per CDAI5	21.1	38.9											
Clinical remission per PRO+	14.0	39.8											
Endoscopic response†	3.5	34.6											

Subgruppide analüüs ravirühmade alusel (joonis 2.)

Kliiniline remissioon

Eelnevalt bioloogilist ravi saanud (*prior bio-failure*): kliiniline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks suurema hulga updatistiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud ≤ 1 või > 1 bioloogilist ravi versus platseebo rühmaga.

Eelnevalt TNF ravi saanud (*Anti-TNF-failure*): haiguse kliiniline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks ka suurema hulga updatistiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud > 1 anti-TNF ravi versus platseeboga.

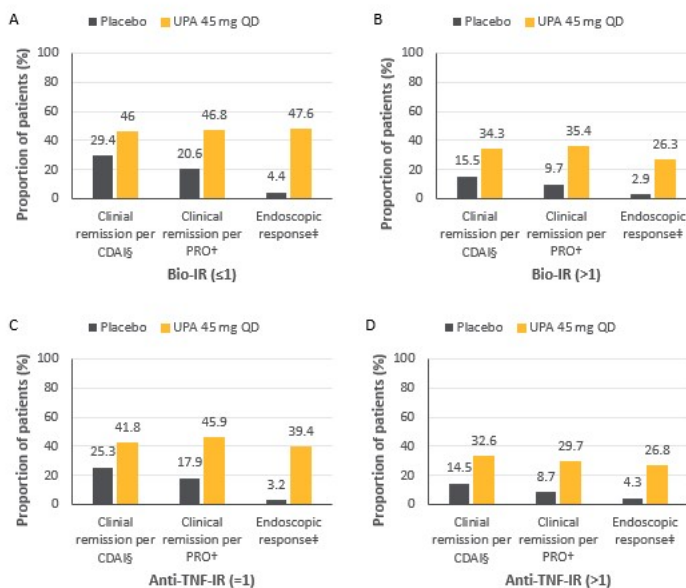
Endoskoopiline ravivastus

Bio-failure: endoskoopiline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks suurema hulga updatistiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud ≤ 1 või > 1 bioloogilist ravi versus platseeboga.

Anti-TNF-failure: endoskoopiline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks suurema hulga updatistiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud > 1 anti-TNF ravi versus platseeboga.

Joonis 2. Indukstioonravi uuringu U-EXCEED esmased tulemusnäitajad ravirühmade alusel 12. nädalal

Figure 43. Co-primary efficacy endpoints of 45 mg upadacitinib in subjects with (A) ≤ 1 or (B) > 1 prior bio-failure and (C) 1 or (D) > 1 prior anti-TNF-failure in U-EXCEED at week 12^{333,337}



(Euroopa Ravimiameti protokollile vastavalt hinnati kliinilist remissiooni PRO alusel ja endoskoopilist ravivastust 12. nädalal)

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

Kliiniline remissioon (CDAI) 12. nädalal
Kliiniline remissioon (PRO) 4. nädalal
Endoskoopiline remissioon 12. nädalal
Steroidivaba + kliiniline remissioon 12. nädalal
FACIT-F skoori muutus algtasemega võrreldes uuringu 12. nädalal
IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) skoori muutus algtasemega võrreldes uuringu 12. nädalal
CR-100 uuringu 2. nädalal

	<p>CR-100 uuringu 12. nädalal CD tingitud hospitaliseerimiste hulk uuringu 12. induktsioonravi nädala jooksul Sooleväliste ilmingute muutus (EIMs) uuringu 12. nädalal.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Uuringu teised tulemusnäitajad Euroopa Raviameti protokollile vastavalt olid:</p> <p style="padding-left: 40px;">Kliiniline ravivastus</p> <p>Kliiniline ravivastus CR-100 skoori alusel (defineeritud kui vähemalt 100 punktiline vähenemine CDAI skoori algtasemega võrreldes) saavutati upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas oluliselt suurema hulga patsientide seas juba 2. uuringu nädalal võrreldes platseebi ravirühmaga. ($p < 0.0001$). Raviefekt kasvas ajas ning uuringu 12-ndal nädalal esines oluline ravitulemuste erinevus kahe võrreldava uuringurühma vahel.</p> <p style="padding-left: 40px;">Kliiniline remissioon</p> <p>Kliiniline remissioon (hinnatud PRO alusel) saavutati upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas enam võrreldes platseebo ravirühmaga juba uuringu 4. nädalal ($p < 0.0001$).</p> <p style="padding-left: 40px;">Endoskoopiline remissioon</p> <p>Endoskoopiline remissioon 12. uuringu nädalaks saavutati suurema hulga upadatsitiniibi 45 mg patsientide seas võrreldes platseebo rühmaga. ($p < 0.0001$).</p> <p style="padding-left: 40px;">Steroidivaba remissioon</p> <p>Samuti saavutati 12. uuringu nädalaks upadatsitiniibi 45 mg uuringu rühmas enamatel patsientidel steroidivaba remissioon (hinnatud PRO skoori alusel) võrreldes platseebo patsientidega ($p < 0.0001$).</p> <p style="padding-left: 40px;">Elukvaliteedi hinnang</p> <p>Elukvaliteeti hinnati IBDQ ja FACIT-F skooride alusel ning 12. uuringu nädalaks ilmnes oluline paranemine mõlema skoori osas upadatsitiniibi 45 mg rühmas võrreldes platseebo rühmaga ($p < 0.0001$).</p> <p style="padding-left: 40px;">CD tingitud hospitaliseerimiste hulk</p> <p>Uuringu 12. nädalaks oli CD tingitud hospitaliseerimiste hulk arvuliselt väiksem upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas võrreldes platseebo rühmaga ($p = 0.2834$).</p> <p style="padding-left: 40px;">Sooleväliste ilmingute muutus (EIMs)</p> <p>Uuringu 12. nädalaks nähti paranemise trendi ekstra-intestinaalsete manifestatsioonide (EIMs) osas upadatsitiniibi 45 mg grupis võrreldes platseebo grupiga ($p = 0.0833$).</p> <p>Kokkuvõtteks, upadatsitiniib 45 mg omab selget ravitõhususe paremust võrreldes platseeboga: kliiniliste sümptomite ja elukvaliteedi paranemise osas ning endoskoopiliselt hinnatud soolepõletiku paranemise osas. Uuringus püstitatud eesmärkidest enamus saavutasid statistilise paremuse upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas võrreldes platseeboga (tabel 3).</p>

Tabel 3. Induktsioonravi uuringu U-EXCEED teised tulemusnäitajad 12. nädalal

Endpoints	PBO (N=176) % (n) ^a or LS Mean (SE)	UPA 45 mg N=350 % (n) ^a or LS Mean (SE)	Adjusted treatment difference 95% CI ^b		p-value ^b	
			UPA 45 mg - PBO	UPA 45 mg vs. PBO		
1 Clinical remission per CDAI at week 12 (NRI-C)	21.1 (36)	38.9 (126)	17.9 (10.0, 25.8)		<0.0001	
2 Clinical remission per PRO at week 4 (NRI-C)	9.4 (16)	32.4 (105)	23.3 (16.6, 29.9)		<0.0001	
3 Endoscopic remission at week 12 (NRI-C)	2.3 (4)	19.1 (62)	16.8 (12.0, 21.6)		<0.0001	
4 Steroid-free and clinical remission per PRO at week 12 (NRI-C)	6.7 (4)	37.0 (40)	30.2 (19.4, 41.0)		<0.0001	
5 Change from baseline in FACIT-Fatigue at week 12 (MMRM)	3.9 (0.97)	11.4 (0.69)	7.5 (5.2, 9.8)		<0.0001	
6 Change from baseline in IBDQ at week 12 (MMRM)	21.6 (3.02)	46.0 (2.14)	24.3 (17.2, 31.5)		<0.0001	
Holm procedure	CR-100 at week 2 (NRI-C)	12.4 (21)	33.2 (107)	20.7 (13.7, 27.8)	<0.0001	
	CR-100 at week 12 (NRI-C)	27.5 (47)	50.5 (164)	22.8 (14.4, 31.2)	<0.0001	
	CD-related hospitalization through week 12 (AO)	8.8 (15)	6.2 (20)	-2.6 (-7.6, 2.4)		0.2834
	Resolution of EIMs at week 12, in subjects with any EIMs at baseline (NRI-C)	21.7 (13)	32.8 (43)	11.5 (-1.5, 24.4)		0.0833

AO: as observed; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CI: confidence interval; CR-100: Decrease of at least 100 points in CDAI from baseline; EIM: extra-intestinal manifestation; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FDA: Food and Drug Administration; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed effect model repeat measurement; NRI-C: Non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; PBO: placebo; PRO: patient-reported outcomes of average daily very soft or liquid stool frequency and abdominal pain score; SE: standard error; UPA: upadacitinib; US: United States.
a. The % (n) represents the synthesized results from multiple imputation. b. Adjusted treatment difference, 95% CI and p-values for comparison of binary endpoints between upadacitinib and placebo were calculated using CMH test adjusted for randomization stratification factors; 95% CI and p-values for comparison of continuous endpoints between upadacitinib and placebo were calculated using MMRM with baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction and stratification factors in the model.

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostu s, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p>Induktsioonravi uuring CD-2 (U-EXCEL) (5) Uuringusse kaasatud patsientide arv 526. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel esines mõõdukas kuni raske Crohni tõbi kelle ravivastus tavapärasele konventsionaalsele (<i>without prior biologic failure</i>) ja/või bioloogilisele ravimile (<i>prior biologic failure</i>) on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu. Patsiendid randomiseeriti (2:1 suhte) kahte ravirühma: upadatsitiinb 45 mg suukaude ravi 1x päevad ja platsebo 12 nädala jooksul. Kaasatud patsientidest 45%-l (239/526) esines ebapiisav ravivastus või talumatus vähemalt ühele või enamale bioloogilisele ravimile ja 55%-l (287/526) esines ebapiisav ravivastus või talumatus konventsionaalsele ravile, kuid kes ei olnud saanud bioloogilist ravi (<i>without prior biologic failure</i>). Uuringu CD-2 patsientidest 36% olid saanud ravi glükokortikosteroididega, 3% patsientidest oli saanud ravi immunomodulaatoritega ja 25% oli saanud ravi aminosalitsülaatidega. Patsientidel, kes said uuringusse kaasamise hetkel ravi kortikosteroididega toimus steroidide ravi järk-järguline vähendamine alates 4. ravinädalast.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Induktsioonravi upadatsitiniibiga 45 mg 1x päevas 12 nädala jooksul</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Platsebo</p>

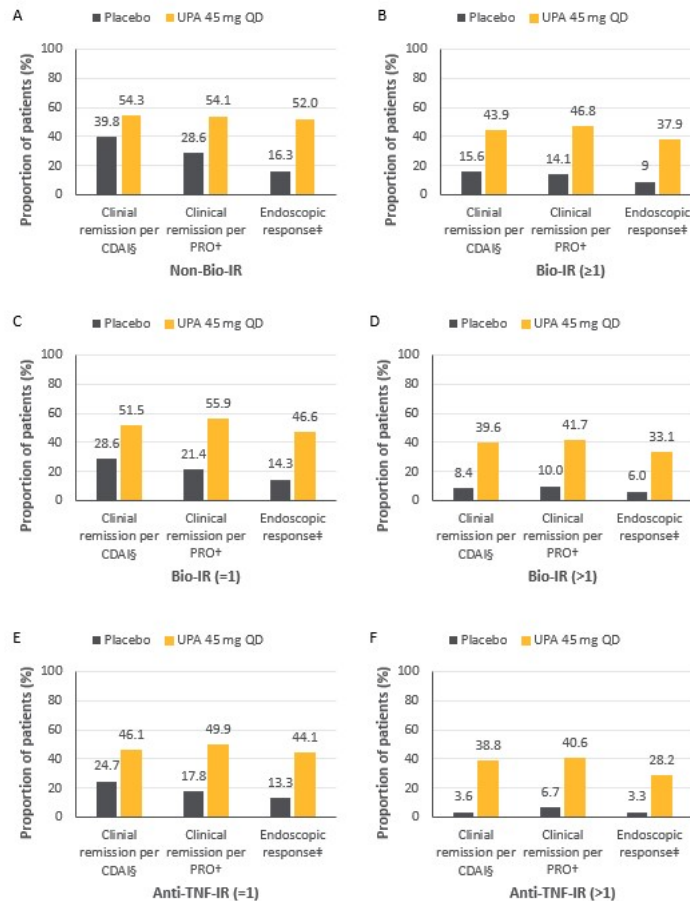
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>12 nädalat (ravivastuse saavutanud patsiendid) 24 nädalat (pikendatud induktsioonravi periood patsientidel, kellel 12. uuringunädalaks ei olnud ravivastust saavutatud).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patsientidel, kellel 12. uuringunädalaks ei olnud saavutatud kliinilist ravivastust, mida hinnati SF/APS skoori alusel ($\geq 30\%$ langus päeva keskmise väga pehme või lahtise roojamissageduses ja/või $\geq 30\%$ langus päeva keskmise alakõhuvalu skoori osas algtasemega võrreldes) alusel, pikendati induktsioonravi perioodi 12 nädala võrra, mille jooksul patsientidele manustati 30 mg upadatsitiniibi 1x päevas. 												
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>Kliiniline remissioon (PRO ehk patsiendi raporteeritud tulemus hinnatud roojamissageduse ja alakõhu valu skooride alusel) 12. nädalal Endoskoopiline ravivastus 12. nädalal</p>												
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Uuringu 12-ndal nädalal suurem hulk patsiente upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas ($p < 0.0001$) saavutas uuringu peamised eesmärgid kliinilise remissiooni hinnatud PRO skoori alusel (patsiendi raporteeritud tulemus hinnatud roojamissageduse ja alakõhu valu skooride alusel) ja endoskoopilise ravivastuse võrreldes platseebo rühmaga. 12-nädalal saavutas suurem hulk upadatsitiniibi 45 mg grupis ($p < 0.0001$) ka endoskoopilise ravivastuse võrreldes platseebo grupiga (joonis 4).</p> <p>Joonis 4. Induktsioonravi uuringu U-EXCEL esmased tulemusnäitajad 12. nädal</p> <table border="1"> <caption>Data for Joonis 4: Induktsioonravi uuringu U-EXCEL esmased tulemusnäitajad 12. nädal</caption> <thead> <tr> <th>Co-primary endpoint</th> <th>Placebo (%)</th> <th>Upadacitinib 45 mg (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clinical remission per CDAI5</td> <td>29.1</td> <td>49.5</td> </tr> <tr> <td>Clinical remission per PRO†</td> <td>22.2</td> <td>50.7</td> </tr> <tr> <td>Endoscopic response‡</td> <td>13.1</td> <td>45.5</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Euroopa Ravimiameti protokollile vastavalt hinnati kliinilist remissiooni PRO alusel ja endoskoopilist ravivastust 12. nädalal)</p> <p>Alagruppide analüüs ravirühmade alusel (joonis 5.) Kliiniline remissioon <i>Non-Bio-failure</i> & <i>Bio-failure</i>: kliiniline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks suurema hulga <i>non-bio-failure</i> ja $IR \geq 1$ biologic upadatsitiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud ≤ 1 või >1 bioloogilist ravi versus platseebo rühmaga. Eelnevalt TNF ravi saanud (<i>Anti-TNF-failure</i>): haiguse kliiniline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks ka suurema hulga upadatsitiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud >1 anti-TNF ravi versus platseeboga. Endoskoopiline ravivastus</p>	Co-primary endpoint	Placebo (%)	Upadacitinib 45 mg (%)	Clinical remission per CDAI5	29.1	49.5	Clinical remission per PRO†	22.2	50.7	Endoscopic response‡	13.1	45.5
Co-primary endpoint	Placebo (%)	Upadacitinib 45 mg (%)											
Clinical remission per CDAI5	29.1	49.5											
Clinical remission per PRO†	22.2	50.7											
Endoscopic response‡	13.1	45.5											

Non-Bio-failure & Bio-failure: endoskoopiline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks suurema hulga upadastiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid *non-bio-failure* ja $IR \geq 1$ *biologic* versus platseeboga.

Anti-TNF-failure: endoskoopiline remissioon saavutati 12. uuringu nädalaks suurema hulga upadastiniibi 45 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud >1 anti-TNF ravi versus platseeboga.

Joonis 5. Induktsioonravi uuringu U-EXCEL esmased tulemusnäitajad ravirühmade alusel

Figure 46. Co-primary efficacy endpoints of 45 mg upadacitinib in (A) non-bio-failure subjects, (B) bio-failure (≥ 1) subjects, with (C) only 1 or (D) >1 prior bio-failure and subjects with (E) only 1 or (F) >1 anti-TNF-failure in U-EXCEL at week 12^{2334,338}



(Euroopa Ravimiameti protokollile vastavalt hinnati kliinilist remissiooni PRO alusel ja endoskoopilist ravivastust 12. nädalal)

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

Kliiniline remissioon (CDAI) 12. nädalal
Kliiniline remissioon (PRO) 4. nädalal
Endoskoopiline remissioon 12. nädalal
Steroidivaba + kliiniline remissioon 12. nädalal
FACIT F skoori muutus algtasemega võrreldes uuringu 12. nädalal
IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) skoori muutus algtasemega võrreldes uuringu 12. nädalal
CR-100 uuringu 2. nädalal
CR-100 uuringu 12. nädalal
CD tingitud hospitaliseerimiste hulk uuringu 12. induktsioonravi nädala jooksul
Sooleväliste ilmingute muutus (EIMs) uuringu 12. nädalal

<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Uuringu teised tulemusnäitajad Euroopa Ravimiameti protokollile vastavalt olid:</p> <p>Kliiniline ravivastus Kliiniline ravivastus CR-100 skoori alusel (defineeritud kui vähemalt 100 punktiline langus/vähenemine CDAI skoori algtasemega võrreldes) saavutati upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas oluliselt suurema hulga patsientide seas juba 2. uuringu nädalal võrreldes platseebo ravirühmaga. (p=0.0022). Raviefekt kasvas ajas ning uuringu 12. nädalal esines oluline ravitulemuste erinevus kahe võrreldava uuringurühma vahel (p<0.0001).</p> <p>Kliiniline remissioon Kliiniline remissioon (hinnatud PRO alusel) saavutati upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas enam võrreldes platseebo ravirühmaga juba uuringu 4. uuringunädalal (p<0.0001).</p> <p>Endoskoopiline remissioon Haiguse endoskoopiline remissioon 12. uuringunädalaks saavutati suurema hulga upadatsitiniibi 45 mg patsientide seas võrreldes platseebo rühmaga. (p<0.0001).</p> <p>Steroidivaba remissioon Samuti saavutati 12. uuringu nädalaks upadatsitiniibi 45 mg uuringu rühmas enamatel patsientidel steroidivaba remissioon (hinnatud PRO skoori alusel) võrreldes platseebo patsientidega (p<0.0001).</p> <p>Elukvaliteedi hinnang Elukvaliteeti hinnati IBDQ ja FACIT-F skooride alusel ning 12. uuringu nädalaks ilmnes oluline paranemine mõlema skoori osas upadatsitiniibi 45 mg rühmas võrreldes platseebo rühmaga (p<0.0001).</p> <p>CD tingitud hospitaliseerimiste hulk Uuringu 12. nädalaks oli CD tingitud hospitaliseerimiste hulk arvuliselt väiksem upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas võrreldes platseebo rühmaga (p=0.4494).</p> <p>Sooleväliste ilmingute muutus (EIMs) 12. uuringunädalaks nähti paranemise trendi ekstra intestinaalsete manifestatsioonide (EIMs) osas upadatsitiniibi 45 mg grupis võrreldes platseebo grupiga. (p=0.1044)</p> <p>Kokkuvõtteks, upadatsitiniib 45 mg omab selget ravitõhususe paremust võrreldes platseeboga kliiniliste sümptomite ja elukvaliteedi paranemise osas ning endoskoopiliselt hinnatud soolepõletiku paranemise osas. Uuringus püstitatud eesmärkidest enamus omasid statistilist paremust upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas võrreldes platseeboga (tabel 4).</p>
--	--

Tabel 4. Induktsioonravi uuringu U-EXCEL teised tulemusnäitajad

	Endpoints	PBO (N=176)	UPA 45 mg	Adjusted treatment	p-value ^b
		% (n) ^a or LS Mean (SE)	N=350 % (n) ^a or LS Mean (SE)	difference 95% CI ^b UPA 45 mg - PBO	UPA 45 mg vs. PBO
1	Clinical remission per CDAI at week 12 (NRI-C)	29.1 (51)	49.5 (173)	20.8 [12.7, 28.8]	<0.0001***
2	Clinical remission per PRO at week 4 (NRI-C)	14.8 (26)	35.7 (125)	21.2 [14.3, 28.2]	<0.0001***
3	Endoscopic remission at week 12 (NRI-C)	7.4 (13)	28.9 (101)	21.8 [15.8, 27.8]	<0.0001***
4	Steroid-free and clinical remission per PRO at week 12 (NRI-C)	12.5 (8)	44.4 (56)	32.6 [21.5, 43.7]	<0.0001***
5	Change from baseline in FACIT-Fatigue at week 12 (MMRM)	5.0 (0.90)	11.3 (0.63)	6.3 [4.2, 8.3]	<0.0001***
6	Change from baseline in IBDQ at week 12 (MMRM)	24.423 (2.7562)	46.265 (1.9185)	21.842 [15.566, 28.118]	<0.0001***
Holm procedure	CR-100 at week 2 (NRI-C)	20.4 (36)	32.2 (113)	11.7 [4.2, 19.2]	0.0022**
	CR-100 at week 12 (NRI-C)	37.3 (66)	56.6 (198)	19.8 [11.3, 28.4]	<0.0001***
	CD-related hospitalization through week 12 (AO)	5.1 (9)	3.7 (13)	-1.4 [-5.2, 2.4]	0.4494
	Resolution of EIMs at week 12, in subjects with any EIMs at baseline (NRI-C)	20.9 (16)	28.5 (43)	9.0 [-1.9, 19.9]	0.1044

AO: as observed; CD: Crohn's Disease; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CI: confidence interval; CR-100: Decrease of at least 100 points in CDAI from baseline; EIM: extra-intestinal manifestation; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FDA: Food and Drug Administration; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: intent-to-treat; LS: least squares; MMRM: mixed effect model repeat measurement; NRI-C: Non-responder imputation while incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID-19; PBO: placebo; PRO: patient-reported outcomes of average daily very soft or liquid stool frequency and abdominal pain score; SE: standard error; UPA: upadacitinib; US: United States.
 a. The % (n) represents the synthesized results from multiple imputation. b. Adjusted treatment difference, 95% CI and p-values for comparison of binary endpoints between upadacitinib and placebo were calculated using CMH test adjusted for randomization stratification factors; 95% CI and p-values for comparison of continuous endpoints between upadacitinib and placebo were calculated using MMRM with baseline, treatment, visit, treatment by visit interaction and stratification factors in the model.

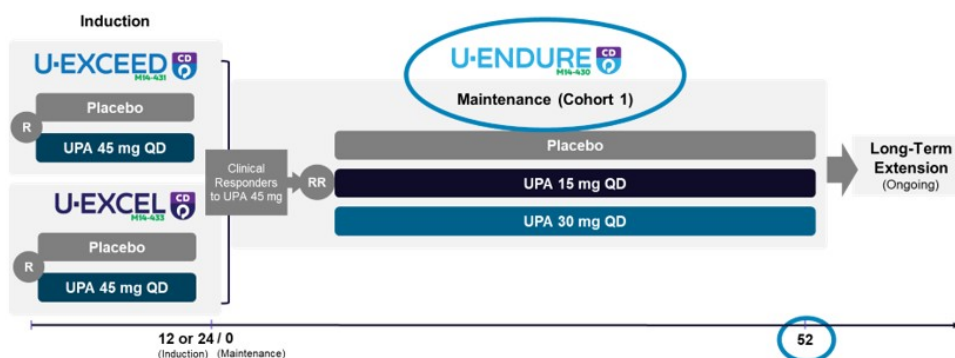
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostust, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Säilitusravi uuring (CD-3) U-ENDURE (6)

Uuringusse kaasatud patsientide arv 673.

Upadatsitiniibi tõhustust ja ohutust Crohni tõve säilitusravis on uuritud pikaajalises 3 faasi uuringus U-ENDURE, millesse kaasati patsiendid, kellele esineks mõõdukas kuni raske aktiivne Crohni tõbi ning kes olid eelnevalt läbinud induktsioonravi uuringu (CD-1) U-EXCEED või (CD-2) U-EXCEL (joonis 6).

Joonis 6. Upadatsitiniibi 3 faasi uuringute disain



Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel esines mõõdukas kuni raske Crohni tõbi kelle ravivastus tavapärasele konventsionaalsele ja/või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Uuringu efektiivsust hinnati 502 osalenud patsiendi andmete põhjal, kes olid saavutanud kliinilise ravivastuse (SF/APS alusel) induktsioonuuringu uuringu 12. nädalaks. Patsiendid rerandomiseeriti säilitusravi saama vastavalt gruppidesse: upadatsitiniib 15 mg 1x päevas või upadatsitiniib 30 mg 1x päevas 52. nädala jooksul.

Patsientide algandmed uuringusse kaasamise hetkel olid statistiliselt võrreldavad. 24,9% kaasatud patsientidel oli eelnevalt ravivastus tavapärasele konventsionaalsele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud

	<p>raviviise ei talu aga mitte bioloogilisele ravile (<i>non-bio-failure</i>) ja 75,1% oli eelnev ravivastus bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talunud (<i>bio-failure</i>).</p> <p>Patsientidest, kellel oli varasemalt ebaõnnestunud ravi bioloogilise ravimiga, oli uuringus 35% kellel oli ravi ebaõnnestunud ≥ 3 bioloogilise ravimiga ja 96,9% oli varasem ravi ebaõnnestunud vähemalt ühe anti-TNF ravimiga. Kaasatud patsientidest 37,3% ja 5,0% said uuringusse kaasamise hetkel toetavat ravi vastavalt kas glükokortikosteroidide ja/või immunomodulaatoritega.</p>																
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Säilitusravi: upadatsitiniib 15 mg või 30 mg suukaudne tabletravi 1 kord päevas 52 nädala jooksul																
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	<p>Kliiniline remissioon (PRO ehk patsiendi raporteeritud tulemus hinnatud roojamissageduse ja alakõhu valu skooride alusel) uuringu 52. nädalal</p> <p>Endoskoopiline ravivastus uuringu 52. nädalal</p> <p>Kõrvaltoimed uuringu 240. nädalal</p>																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Suurem hulk patsiente ($p < 0.0001$) kes said upadatsitiniibi (nii 15 mg kui 30 mg) saavutasid uuringu esmased tulemusnäitajad võrreldes platseebo rühma patsientidega uuringu 52. nädalaks. Uuringu tulemused näitasid, et 36% ja 46% patsientidest, kes said vastavalt upadatsitiniibi 15 mg ja 30 mg, saavutasid kliinilise remissiooni uuringu 52. nädalaks (SF/AP) alusel võrreldes 14% platseebo grupiga ($p < 0.0001$). Uuringu 52. nädalaks saavutas suurem hulk patsiente upadatsitiniibi mõlemas ravigrupis (15 mg ja 30 mg) ka endoskoopilise ravivastuse võrreldes platseebo rühma patsientidega ($p < 0.0001$) (joonis 7).</p> <p>Joonis 7. Säilitusravi uuringu U-ENDURE tulemusnäitajad</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Placebo</th> <th>UPA 15 mg QD</th> <th>UPA 30 mg QD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Clinical Remission: PRO</td> <td>14.4</td> <td>35.5</td> <td>46.4</td> </tr> <tr> <td>Clinical Remission: CDAI</td> <td>15.1</td> <td>37.3</td> <td>47.6</td> </tr> <tr> <td>Endoscopic Response</td> <td>7.3</td> <td>27.6</td> <td>40.1</td> </tr> </tbody> </table> <p>(Euroopa Ravimiameti protokollile vastavalt hinnati kliinilist remissiooni PRO alusel ja endoskoopilist ravivastust 52. nädalal)</p>	Endpoint	Placebo	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD	Clinical Remission: PRO	14.4	35.5	46.4	Clinical Remission: CDAI	15.1	37.3	47.6	Endoscopic Response	7.3	27.6	40.1
Endpoint	Placebo	UPA 15 mg QD	UPA 30 mg QD														
Clinical Remission: PRO	14.4	35.5	46.4														
Clinical Remission: CDAI	15.1	37.3	47.6														
Endoscopic Response	7.3	27.6	40.1														

Subgruppide analüüs ravirühmade alusel (joonis 8.)

Kliiniline remissioon

Non-Bio-failure & Bio-failure: kliiniline remissioon saavutati 52. uuringu nädalaks suurema hulga *non-bio-failure* ja *bio-failure* (≥ 1) upadatistiniibi 15 mg ja upadatistiniib 30mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud võrreldes platseebo rühmaga. Kõigis alagruppides, kliiniline remissioon oli kõrgem upadatsitiniib 30 mg grupis võrreldes upadatistiniib 15 mg ja platseebo gruppidega.

Anti-TNF-failure: haiguse kliiniline remissioon saavutati 52. uuringu nädalaks ka suurema hulga upadatistiniibi 15 mg ja upadatistiniib 30 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud anti-TNF ravi versus platseeboga. Kõigis alagruppides, kliiniline remissioon oli kõrgem upadatsitiniib 30 mg grupis võrreldes upadatistiniib 15 mg ja platseebo gruppidega.

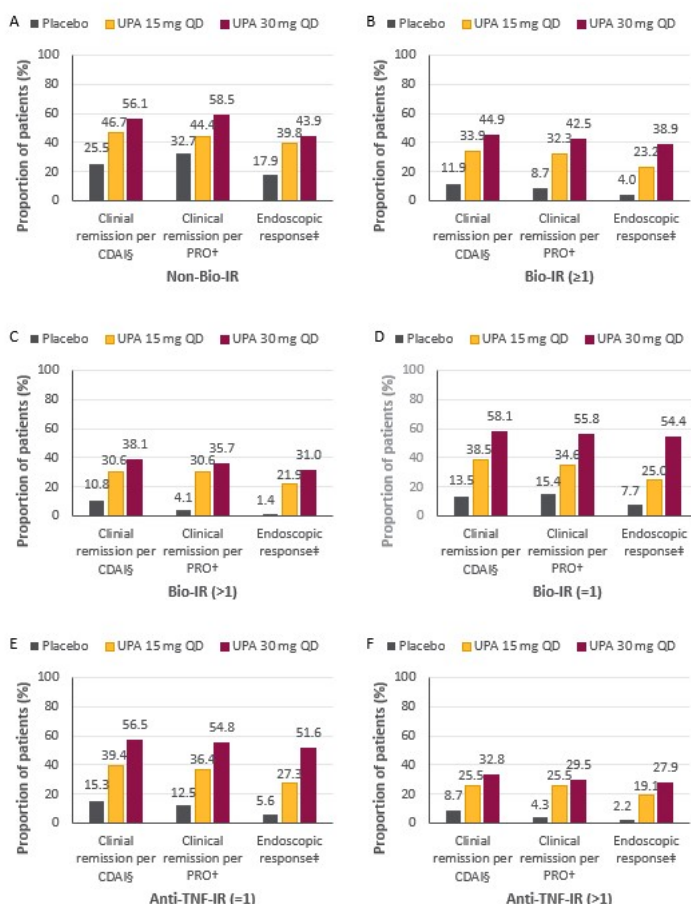
Endoskoopiline ravivastus

Non-Bio-failure & Bio-failure: endoskoopiline ravivastus saavutati 52. uuringu nädalaks suurema hulga upadatistiniibi 15 mg ja upadatistiniib 30 mg rühma patsientide seas, kes olid *non-bio-failure* ja *bio-failure* (≥ 1) versus platseeboga. Kõigis alagruppides, endoskoopiline ravivastus oli kõrgem upadatsitiniib 30 mg grupis võrreldes upadatistiniib 15 mg ja platseebo gruppidega.

Anti-TNF-failure: suurem endoskoopiline ravivastus saavutati 52. uuringu nädalaks upadatistiniibi 15 mg ja upadatistiniib 30 mg rühma patsientide seas, kes olid eelnevalt saanud >1 anti-TNF ravi versus platseeboga. Kõigis alagruppides, endoskoopiline ravivastus oli kõrgem upadatsitiniib 30 mg grupis võrreldes upadatistiniib 15 mg ja platseebo gruppidega.

Joonis 8. Säilitusravi uuringu U-ENDURE esmased tulemusnäitajad ravirühmade alusel

Figure 49. Co-primary efficacy endpoints of 15 mg and 30 mg upadacitinib in (A) non-bio-failure subjects, (B) bio-failure (≥1) subjects, with (C) only 1 or (D) >1 prior bio-failure and subjects with (E) only 1 or (F) >1 anti-TNF-failure in U-EXCEL at week 12^{330,339}



(Euroopa Ravimiameti protokollile vastavalt hinnati kliinilist remissiooni PRO alusel ja endoskoopilist ravivastust 52. nädalal)

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

Kliiniline remissioon (CDAI alusel) 52. nädalal
Endoskoopiline remissioon 52. nädalal
Steroidivaba + kliiniline remissioon 52. nädalal
FACIT F skoori muutus algtasemega võrreldes uuringu 52. nädalal
IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) skoori muutus algtasemega võrreldes uuringu 52. nädalal
CR-100 uuringu 2. nädalal
CR-100 uuringu 52. nädalal
CD tingitud hospitaliseerimiste hulk uuringu 52. induktioonravi nädala jooksul
Sooleväliste ilmingute muutus (EIMs) uuringu 52. nädalal

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Uuringu teised tulemusnäitajad EU/EMA hindamiseks (tabel 55 dossieris):
Kliiniline ravivastus
Kliiniline ravivastus CR-100 skoori alusel (defineeritud kui vähemalt 100 punktiline langus/vähenedmine CDAI skoori algtasemega võrreldes) saavutati upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas oluliselt suurema hulga patsientide seas juba 2. uuringu nädalal võrreldes platseebo ravirühmaga. (p=0.0022). Raviefekt kasvas ajas ning uuringu 12. nädalal esines oluline ravitulemuste erinevus kahe võrreldava uuringurühma vahel (p<0.0001).
Kliiniline remissioon

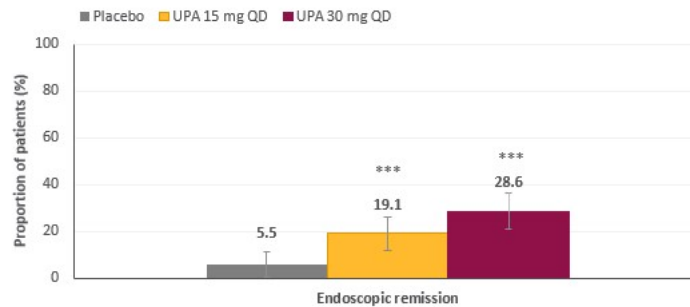
Kliiniline remissioon (hinnatud PRO alusel) saavutati upadatsitiniibi 15 mg ($p < 0.0001$) ja upadatsitiniib 30 mg ($p < 0.0001$) ravirühmas enam võrreldes platseebo ravirühmaga uuringu 52. nädalal.

Endoskoopiline remissioon

Haiguse endoskoopiline remissioon 52. uuringu nädalaks saavutati statistiliselt oluliselt enama upadatsitiniibi 15 mg ja upadatsitiniib 30 mg patsientide seas võrreldes platseebo rühmaga ($p < 0.0001$) (joonis 9).

Joonis 9. Säilitusravi uuringu U-ENDURE endoskoopilise remissiooni tulemused

Figure 50. U-ENDURE Endoscopic remission at week 52^{330,339}



Steroidivaba remissioon

Samuti saavutati 52. uuringu nädalaks upadatsitiniibi 15 mg ja upadatsitiniib 30 mg uuringu rühmas enamatel patsientidel steroidivaba remissioon (hinnatud PRO skoori alusel) võrreldes platseebo patsientidega ($p < 0.0001$).

Elukvaliteedi hinnang

Elukvaliteeti hinnati IBDQ ja FACIT-F skooride alusel ning 52. uuringu nädalaks ilmnis statistiliselt oluline paranemine mõlema skoori osas upadatsitiniibi mõlemas ravi rühmas võrreldes platseebo rühmaga: vastavalt upadatsitiniib 15 mg $p = 0.0033$ ja upadatsitiniib 30 mg $p < 0.0001$.

CD tingitud hospitaliseerimiste hulk

Uuringu 12. nädalaks oli CD tingitud hospitaliseerimiste hulk arvuliselt väiksem upadatsitiniibi 15 ($p = 0.8742$) mg ja upadatsitiniib 30 mg ($p = 0.3570$) ravirühmas võrreldes platseebo rühmaga.

Sooleväliste ilmingute muutus (EIMs)

52. uuringu nädalaks ilmned statistiliselt oluline paranemine ka sooleväliste ilmingute (EIM) osas upadatsitiniibi 30 mg ravi grupis võrreldes platseebo grupiga ($p = 0.0007$). Upadatsitiniibi 15 mg ravi rühmas arvuliselt suurem hulk patsiente saavutasid sooleväliste ilmingute paranemise võrreldes platseebo rühmaga ($p = 0.1476$).

Kokkuvõtteks, nii upadatsitiniib 15 mg kui upadatsitiniib 30 mg annus omab selget ravitõhususe paremust säilitusravis võrreldes platseeboga kliiniliste sümptomite ja elukvaliteedi paranemise osas ning endoskoopiliselt hinnatud soolepõletiku paranemise osas. Uuringus püstitatud eesmärkidest enamus omasid statistilist paremust upadatsitiniibi 15 mg ja upadatsitiniibi 30 mg ravirühmas võrreldes platseeboga.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Induktsioonravi uuringu (CD-1) U-EXCEED ohutusandmete analüüsi kaasata patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe annuse uuringu ravimit upadatsitiniib. Uuringu 12. nädala sarnane hulk patsiente nii upadatsitiniibi kui platseebo ravi rühmades raporteerisid vähemalt 1 kõrvaltoime (n=221, 68.2% ja n=112, 65.5%, vastavalt). Mõlema uuringu rühma (upadatsitiniib 45 mg ja platseebo) patsiendid kogesid samaväärselt tõsiseid ja raskeid kõrvaltoimeid ning kõrvaltoimeid, mis viisid ravi lõpetamiseni (joonis 10) (4).

Joonis 10. Uuringu U-EXCEED kõrvaltoimete ülevaade 12. nädalal

Overview of treatment-emergent events	Placebo (N=171) N (%)	UPA 45 mg (N=324) N (%)
Any AE	112 (65.5)	221 (68.2)
Severe AE	20 (11.7)	28 (8.6)
Serious AE	17 (9.9)	30 (9.3)
AE possibly related to study drug	39 (22.8)	112 (34.6)
AE leading to discontinuation of study drug	7 (4.1)	18 (5.6)
All deaths ^a	0	0

Source: AbbVie data on file (2022); ClinicalTrials.gov. 2021.

AE: adverse event; UPA: upadatsitiniib.

For n (%), subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.

^aThere was one non-treatment-emergent death due to infectious shock (UPA45) that occurred 159 days after premature discontinuation from the study.

Upadatsitiniib 45 mg ravi rühmas raporteeriti ühte mitte ravimiga seotud surma juhtu, mis oli tingitud infektsioonist tingitud šokk, mis ilmnis 159 päeva pärast ravi lõpetamist.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed upadatsitiniib 45 mg ravi rühmas (≥ 5) olid nasofraüingit, peavalu ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, Crohni tõve ägenemine, alakõhu valu, liigesvalu, seljavalu ja aneemia (joonis 11). Herpes zosteri (1.5%), oportunistlike infektsioonide (0.6%) ja gastrointestinaalsete perforatsioonide (0.3%) esinemist raporteeriti upadatsitiniibi ravi rühmas. Ravist tingitud surma juhte, kasvajate juhte, tuberkuloosi, kardovaskulaarseid ja tromboolisi kõrvaltoimeid ei raporteeritud kummaski ravirühmas. Üldiselt talusid patsiendid ravi upadatsitiniibi 45 mg 12. nädala jooksul hästi ning ühtegi uut kõrvaltoimet võrreldes seni raporteeritutelega ei tuvastatud.

Joonis 11. Uuringu U-EXCEED sagedamad kõrvaltoimed 12. nädalal

AEs Reported by $\geq 5\%$ in Any Treatment Group	Placebo (N=171) N (%)	UPA 45 mg (N=324) N (%)
Nasopharyngitis	5 (2.9)	23 (7.1)
Headache	9 (5.3)	20 (6.2)
Worsening of Crohn's Disease	23 (13.5)	19 (5.9)
Upper respiratory tract infection	5 (2.9)	17 (5.2)
Anemia	10 (5.8)	16 (4.9)
Abdominal pain	12 (7.0)	10 (3.1)
Arthralgia	11 (6.4)	7 (2.2)

Induktsioonravi uuringu (CD-2) U-EXCEL käigus kaasati ohutusandmete analüüsi 219 (62.6%) patsienti, kelle puhul raporteeriti upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas vähemalt 1 kõrvaltoime võrreldes 103 (58.5%) patsiendiga platseebo rühmaga (5). Mõlema uuringu rühma (upadatsitiniib 45 mg ja platseebo) patsiendid kogesid samal määral tõsiseid ja raskeid kõrvaltoimeid ning kõrvaltoimeid, mis viisid ravi lõpetamiseni. Ühtegi surma juhtu ei raporteeritud (joonis 12).

Joonis 12. Uuringu U-EXCEL kõrvaltoimete ülevaade 12. nädalal

Overview of treatment-emergent events	Placebo (N=171) N (%)	UPA 45 mg (N=324) N (%)
Any AE	103 (58.5)	219 (62.6)
Severe AE	15 (8.5)	31 (8.9)
Serious AE	12 (6.8)	24 (6.9)
AE possibly related to study drug	38 (21.6)	109 (31.1)
AE leading to discontinuation of study drug	10 (5.7)	15 (4.3)
All deaths ^a	0	0

Source: AbbVie data on file (2022); ClinicalTrials.gov. 2021.
 AE: adverse event; UPA: upadatsitiniib.
 For n (%), subjects are counted once in each row, regardless of the number of events they may have had.
^aThere was one non-treatment-emergent death due to infectious shock (UPA45) that occurred 159 days after premature discontinuation from the study.

Kõige sagedamini raporteeritud kõrvaltoime CD-2 uuringus upadatsitiniib 45mg ravirühmas olid akne ja aneemia (joonis 13). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 6.9% patsientidel upadatsitiniib 45 mg rühmas võrreldes 6.8% platseebo rühma patsientidega. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus upadatsitiniibi 45 mg rühmas oli 1.1% ning 1.7% platseebo rühmas.

Lisaks analüüsiti erihuvi kõrvaltoimeid mh herpes zoster, mida raporteeriti 2.9% upadatsitiniib 45 mg patsientidel, seejuures olid kõik juhud mitte tõsised. 12. uuringu nädala jooksul ei raporteeritud ühtegi gastrointestinaal perforatsiooni juhtu, surma juhtu, kasvaja ega ka veenisisesest tromboosist juhtu kummaski ravi rühmas. Üks tõsine kardiovaskulaarne kõrvaltoime juht raporteeriti platseebo rühmas.

Joonis 13. Uuringu U-EXCEL sagedamad kõrvaltoimed 12. nädalal

AEs Reported by ≥2% in Any Treatment Group	Placebo (N=176) n(%)	UPA 45 mg (N=350) n(%)
Any AE	103 (58.5)	219 (62.6)
Acne	1 (0.6)	24 (6.9)
Anemia	8 (4.5)	22 (6.3)
Nasopharyngitis	6 (3.4)	16 (4.6)
Headache	7 (4.0)	15 (4.3)
Nausea	8 (4.5)	15 (4.3)
Pyrexia	2 (1.1)	15 (4.3)
Abdominal pain	5 (2.8)	13 (3.7)
Crohn's disease	18 (10.2)	13 (3.7)
Rash	4 (2.3)	13 (3.7)
Blood creatine phosphokinase increased	0	12 (3.4)
Upper respiratory tract infection	4 (2.3)	12 (3.4)
Fatigue	7 (4.0)	11 (3.1)
Influenza	0	11 (3.1)
Constipation	3 (1.7)	10 (2.9)
Herpes zoster	0	10 (2.9)
Arthralgia	8 (4.5)	9 (2.6)
Back pain	3 (1.7)	7 (2.0)
Diarrhea	7 (4.0)	7 (2.0)

Säilitusravi uuringu (CD-3) U-ENDURE ohutusandemete analüüsi kaasati kõik patsiendid, kes olid 12. nädalase induktsioonravi uuringute (CD-1 ja CD2) jooksul saanud vähemalt ühe annuse uuringu ravimit upadatsitiniib (6).

Joonis 14. Uuringu U-ENDURE kõrvaltoimete ülevaade 52. nädalal

Overview of treatment-emergent events	Placebo (N=223) n(%)	UPA 15 mg (N=221) n(%)	UPA 30 mg (N=229) n(%)
Any AE	169 (75.8)	165 (74.7)	176 (76.9)
Severe AE	24 (10.8)	28 (12.7)	20 (8.7)
Serious AE	31 (13.9)	26 (11.8)	24 (10.5)
AE possibly related to study drug	66 (29.6)	58 (26.2)	76 (33.2)
AE leading to discontinuation of study drug	8 (3.6)	16 (7.2)	13 (5.7)
All deaths ^a	0	0	0

Ekspositsioonile kohandatud esinemissagedus (EAER) tõsised kõrvaltoimed 100 patsiendiaasta kohta oli 25.0 juhtu upadatsitiniib 15 mg rühmas, 21.0 juhtu upadatsitiniib 30 mg rühmas ja 37.4 juhtu platseebo rühmas. Tõsiste infektsioonide EAER olid vastavalt 6.1 upadatsitiniib 15 mg, 7.8

upadatsitiniib 30 mg ja 8.4 juhtu platseebo rühmas 100 patsiendiaasta kohta. Kõige sagedamini raporteeritud kõrvaltoime 52. uuringu nädala jooksul upadatsitiniibi ravi rühmades oli Crohni tõve ägenemine, liigesvalu ja püreksia (joonis 15) Kasvajaid (v.a mitte-melanoomne naha vähk) esines ühel juhul upadatsitiniib 15 mg g grupis, kahel juhul upadatsitiniib 30 mg rühmas. Üks maksaveeni toomboosi juht raporteerit upadatsitiniib 30 mg rühmas.

Joonis 15. Uuringu U-ENDURE sagedamad kõrvaltoimed 52. nädalal

AEs Reported in ≥5% in Any Treatment Group	Placebo (N=223) n(%)	UPA 15 mg (N=221) n(%)	UPA 30 mg (N=229) n(%)
Any AE	169 (75.8)	165 (74.7)	176 (76.9)
Crohn's disease	57 (25.6)	40 (18.1)	19 (8.3)
COVID-19	8 (3.6)	11 (5.0)	14 (6.1)
Arthralgia	14 (6.3)	7 (3.2)	15 (6.6)
Pyrexia	5 (2.2)	7 (3.2)	15 (6.6)
Upper respiratory tract infection	8 (3.6)	10 (4.5)	12 (5.2)
Nasopharyngitis	10 (4.5)	13 (5.9)	8 (3.5)
Herpes zoster	4 (1.8)	5 (2.3)	12 (5.2)
Acne	6 (2.7)	3 (1.4)	12 (5.2)
Anemia	12 (5.4)	7 (3.2)	8 (3.5)
Nausea	13 (5.8)	7 (3.2)	8 (3.5)
Rash	12 (5.4)	5 (2.3)	9 (3.9)

Ühtegi tõsist kardiovaskulaarset kõrvaltoimet ei raporteeritud üheski uuringu grupis. Igas uuringurühmas raporteeriti üks gastrointestinaalne perforatsioon. Ühtegi surma juhtu ei raporteeritud.

Kokkuvõttes, uuringute (CD-1, CD-2 ja CD-3) ohutusandmete analüüs kinnitab, et upadatsitiniibi kõrvaltoimete profiil on kooskõlas eelnevalt raporteeritud ja tuvastatud kõrvaltoimetega teistest 3 faasi kliinilistest uuringutest ning uusi, seni raporteerimata, kõrvaltoimeid uuringutes ei esinenud.

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	kurgu- ja ninainfektsioonid akne
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	köha palavik ohatised (lihtohatis) iiveldustunne ensüümi kreatiini kinaasi taseme tõus, mida näitavad vereanalüüsid leukotsüütide madal tase, mida näitavad vereanalüüsid kolesterooli (rasva tüüp veres) kõrgem tase, mida näitavad analüüsid maksaensüümide kõrgem tase, mida näitavad vereanalüüsid (maksaprobleemide sümptom) kaalutõus gripp aneemia kõhuvalu väsimus (ebatavaline väsimuse ja jõuetuse tunne) peavalu nõgestõbi (urtikaaria) kusetede infektsioon lööve
Rasked kõrvaltoimed	tõsised infektsioonid
Võimalikud tüsistused	ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riski
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida</i>	

tekinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

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.

Ravi upadatsitiniibiga ei tohi alustada patsientidel, kellel on aktiivne tõsine infektsioon, sh paiksed infektsioonid. Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga tuleb kaaluda raviga kaasnevaid riske ja kasutegureid järgmistel patsientidel: kellel on krooniline või korduv infektsioon, kes on kokku puutunud tuberkuloosiga, kelle anamneesis on tõsine või oportunistlik infektsioon, kes on elanud või reisinud endeemilise tuberkuloosi või endeemilise mükoosiga piirkondades või kellel on kaasuvad haigused, mis võivad nad muuta vastuvõtlikuks infektsiooni suhtes.

Ravi ajal ja pärast ravi upadatsitiniibiga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooni nähtude ning sümptomite suhtes. Ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine või oportunistlik infektsioon. Patsiendile, kellel tekib ravi ajal upadatsitiniibiga uus infektsioon, tuleb teha viivitamata kõik immunokomprimeeritud patsiendile asjakohased analüüsid; alustada tuleb sobivat antimikroobset ravi, patsienti tuleb hoolikalt jälgida ja ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsient ei allu antimikroobsele ravile. Ravi upadatsitiniibiga võib jätkata, kui infektsioon on kontrolli all.

Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga tuleb patsientidele teha tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Upadatsitiniibi ei tohi anda aktiivse tuberkuloosiga patsientidele. Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga patsientidel, kelle haigusloos esineb eelnevalt ravimata latentne TB või kellel on TB infektsiooni riskitegurid, tuleb kaaluda tuberkuloosivastast ravi. Patsiente tuleb jälgida tuberkuloosi nähtude ja sümptomite tekke suhtes, sh patsiente, kelle analüüsid enne ravi alustamist on andnud negatiivse tulemuse latentse tuberkuloosi suhtes.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb teha viirushepatiidi sõeluuring ning jälgida viiruse reaktiveerumise suhtes. C-hepatiidi antikeha ja C-hepatiidi viiruse RNA suhtes positiivsed patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. B-hepatiidi pinnaantigeeni või B-hepatiidi viiruse DNA suhtes positiivsed patsiendid jäeti kliinilistest uuringutest välja. Kui ravi ajal upadatsitiniibiga tuvastatakse patsiendil B-hepatiidi viiruse DNA, tuleb konsulteerida maksahaigustele spetsialiseerunud arstiga.

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

Enne upadatsitiniibiga ravi alustamist tuleb kaaluda riski/kasu suhet patsientidel, kellel on varem diagnoositud pahaloomuline kasvaja (v.a edukalt ravitud mittemelanoomne nahavähk) samuti upadatsitiniibiga ravi jätkamist patsientidel, kellel ravi ajal diagnoositakse pahaloomuline kasvaja

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.

Ei ole andmeid.

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>	
Tervishoiuteenuste loetelu	299R 225R bioloogiline haigust modifitseeriv ravi	Infliksimab, 100 mg 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravi Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur	
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>	
ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment (7)	2019	<p>ECCO juhises käsitletakse mõõduka kuni raske Crohni tõve raviks järgmisi ravimeid:</p> <p>Indukstioonravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • glükokortikoidid (nõrk soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhise) • immunomodulaatorid (nõrk soovitus, väga madala kvaliteediga tõendus põhise) • TNF inhibiitorid (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhise) • ustekinumab (tugev soovitus, hea kvaliteediga tõendus põhise) • vedolizumab (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhise) <p>Säilitusravi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • immunomodulaatorid (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhise) • metotreksaat (nõrk soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhise) • monoklonaalsed antikehad (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhise) • vedolizumab (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhise) 	

		tõenduspõhisus) <ul style="list-style-type: none"> • ustekinumab (tugev soovitus, hea kvaliteediga tõenduspõhisus) • TNF inhibiitorid (puudub piisav tõenduspõhisus) 	

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.

Upadatsitiniib on Crohni tõve ravis uue toimemehhanismiga suukaudne ravim, mis on uus võimalus mõõduka kuni raske aktiivse haigusega patsientidele.

Kliinilised uuringud indukstioonravis on näidanud, et upadatsitiniibi toime saabub kiiresti – uuringutes U-EXCEED (CD-1) ja U-EXCEL (CD-2) ilmnes juba 2. ravinädala oluline erinevus upadatsitiniibi (45 mg üks korda ööpäevas) ja platseebo rühmades ravivastuse osas.

Oluliselt enam patsiente upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas saavutasid uuringu peamise eesmärgi, kliinilise remissiooni, 12 nädalaks võrreldes platseebo rühmaga. Ravi efektiivsus saavutati juba uuringu teisel nädalal. Uuringutes CD-1 ja CD-2, suurem hulk patsiente upadatsitiniibi 45mg ravirühmas (vastavalt 58% ja 71%) võrreldes platseebo rühmaga (uuringutele CD-1 ja CD-2 vastavalt 30% ja 43%) saavutasid uuringu 12. ravinädalaks kliinilise paranemise SF/APS skoori osas ($\geq 60\%$ päeva keskmise päevase väga pehme või vedela roojamise sageduse langus ja/või $\geq 35\%$ keskmise päevase alakõhuvalu skoori langus ja kumbki mitte kõrgem algtasemest, või kliiniline remissioon SF/APS alusel). Lisaks paranes 12. uuringunädalaks mõlema uuringu (CD-1 ja CD-2) upadatsitiniibi 45 mg ravirühmas oluliselt patsientide väsimuse skoor, mõõdetuna FACIT-F alusel võrreldes platseebo rühma patsientidega. Mõlemas indukstioonravi uuringus (CD-1 ja CD-2) suureml hulgal patsientides, kes said ravi upadatsitiniibi 45 mg (vastavalt 14% ja 19%) saavutati uuringu teine esmasetest tulemusnäitajatest, endoskoopiline ravivastus hinnatuna SES-CD 0-2 skoori alusel, 12. uuringu nädalaks võrreldes platseebo patsientidega (vastavalt 0% ja 5%)

Säilitusravi uuring U-ENDURE näitas, et võrreldes platseeboga oli nende patsientide osakaal oluliselt suurem nii upadatsitiniibi annuse 15mg üks korda ööpäevas kui ka upadatsitiniibi annuse 30mg üks korda ööpäevas ravirühmas, kes saavutasid järgmised tulemusnäitajad 52.nädalal: remissioon, limaskesta endoskoopilise leiu paranemine/endoskoopilise pildi normaliseerumine, kliinilise ravivastuse püsimine, ravieelse remissiooniga patsientide remissioon.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

<p>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></p>	
<p>Ravimi annustamine on suukaudselt 45 mg, 30 mg või 15 mg tabletina patsiendi kodus patsiendi poolt vastavalt arsti määratud raviskeemile. Tervishoiuteenuse osutamiseks eritingimused ei kohaldu.</p>	
<p>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</p>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Vastavalt hetkelkehtivale korrale</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Tablettravi toimub patsiendi kodus patsiendi poolt</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Gastroenteroloogia</p>
<p>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></p>	<p>n/a</p>
<p>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></p>	
<p>Täiendav väljaõpe ei ole vajalik</p>	
<p>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></p>	
<p>Tervishoiuteenuse osutamiseks eritingimused ei kohaldu</p>	

<p>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</p>	
<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>Ei</p>
<p>8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis</p>	<p>n/a</p>

osutatakse	
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		1	
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	12	4,7	56,4
2. aasta	24	9,4	225,6
3. aasta	36	9,4	338,4
4. aasta	48	9,4	451,2
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>			
Crohni tõve patsientide hulk aastas, kes suunatakse 2+ raviliini (225R teenus) on varieeruv, kuid konservatiivse hinnangu kohaselt eeldame keskmiselt 14 (k.a mõningatel juhtudel , dokumenteeritud vastunäidustuste puhul, võib patsiente antud ravireale suunduda ka otse teenuselt 299R). Patsiente, kes vahetavad ravi 2+ ravireas, võiks olla samas suurusjärgus- 10. Prognoos põhineb eeldusel, et neist pooled lülitatakse upatatsitiniibi ravile (258R). Statistika näitab ka mõningast haigestumise tõusu, mis võib tulevikus prognoosi kõrgemaks korrigeerida. Antud prognoos on kooskõlastatud			

TÜK gastroenteroloogi dr. Riina Saluperega.

Prognosis sisaldab ainult Crohni tõve patsiente, mitte sama teenuse raames ravitavaid haavandilise koliidi patsiente.

Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas põhineb 2020 ja 2021 aasta keskmisel teenuse kogusel patsiendi kohta (9,4) ja esimesel aastal arvestame poolega, kuna ei lisandu patsiente eelmisest perioodis.

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
Vastavalt hetkel kehtivale teenuse korrale ja väljakujunenud mahtudele.		

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>	Ei lisandu
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>	Ei lisandu
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>	Antud teenus kattub teenusega 225R ja rakendumisel vähendaks selle kasutust.
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?	Tegemist ei oleks uute ravijuhtudega.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või	Ei kaasu

<p>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.</i> <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>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 selgitustest.</i></p>	<p>Ei kaasu</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>Võrreldes juba kasutuses olevate bioloogiliste ravimitega (225R) võib positiivset mõju töövõimetuse kestusele pidada samaväärskes.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>n/a</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgi müügi väljamüügi hind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

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

Ravi kulu ei erine hetkel kehtivast teenuse hinnast, kuna antud ravikomponent on juba kasutusel.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Eeldame ravikindlustuse vahendite kokkuvõidu, kuna alternatiivse teenuse 225R maksumus on kõrgem.

2022 a. on 225R teenuse raames ravitud 79 Crohni tõve patsienti (2020 a. 55 patsienti; 2021 a. 62 patsienti).

Teenuse 225R maksimaalne aastane ravikulu ravikindlustuse seisukohast on 15 614,3 EUR
Teenuse 258R maksimaalne aastane ravikulu ravikindlustuse seisukohast on 9 650,81 EUR
Terve kalendriaasta lõikes on kulude kokkuvõid [REDACTED] EUR ühe patsiendi kohta.

Vastavalt punktis 9.2.1 toodud patsientide prognoosile eeldame maksimaalse kasutuse korral ravikindlustuse kukkumise: esimesel aastal [REDACTED] EUR; teisel aastal [REDACTED] EUR ja kolmandal aastal [REDACTED] EUR.

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

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <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>
Seoses oodatava näidustuse registreerimisega märtsis 2023, ei ole meile teadaolevalt ühtegi kulutõhususe uuringut veel avaldatud.		

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

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

⁹ Kätesaadav:

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

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

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.

Patsient ei ole üldjuhul ise võimeline teenuse eest tasuma.

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>	Teenust osutatakse piirkondlikes ja keskhaiglates mistõttu on ravi väärkasutamine 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>	Teenust osutatakse piirkondlikes ja keskhaiglates mistõttu on ravi 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.
--	------

12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused
Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.

Vastavlat kehtivatele kriteeriumitele 225R Crohni tõve osa.

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 paberandjal koopiad.

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21530745/>

2. <https://www.riigiteataja.ee/akt/105072022004?leiaKehtiv>

3. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_et.pdf

4. ClinicalTrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Biologic Therapy.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345836>

5. ClinicalTrials.gov. A Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Inadequately Responded to or Are Intolerant to Conventional and/or Biologic Therapies.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345849>

6. ClinicalTrials.gov. A Maintenance and Long-Term Extension Study of the Efficacy and Safety of Upadacitinib (ABT-494) in Participants With Crohn's Disease Who Completed the Studies M14-431 or M14-433.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03345823>

7. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment.

<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/14/1/4/5620479>

Taotluse esitamise kuupäev	
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Gunta Nusbauma Abbvie OÜ juhatuse liige (allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialatühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	