

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 kaASTud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Reumatoloogia Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Pärnu mnt 104, Tallinn, 11312
1.3 Taotleja telefoninumber	-
1.4 Taotleja e-posti aadress	ers@ers.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Eve-Kai Raussi
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	■
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	eve-kai.raussi@regionaalhaigla.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	250R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb tervishoiu teenuse 250R sihtgruppi laiendamist reumatoidartriidiga patsientide osas.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kehtiva redaktsiooni (18.06.2021, nr 63 § 62 lõige 34) alusel peab enne ravi alustamist koodiga 250R tähistatud ravimiteenusega olema vastava näidustuse olemasolul kasutatud **vähemalt kahte** ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Taotleme teenuse laiendamist reumatoidartriidi patsientidele, kes vastavad § 62 lõikes 10 toodud tingimustele ja kelle ravi on eelnevalt kasutatud **vähemalt ühte** bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet (ravimite loetelus või teenuskoodiga 221R), välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Upadatsitiniib on bioloogilistest ravimitest erineva toimemehhanismiga suukaudne ravim, mida võib kasutada ka monoterapiana ning mis kliinilistes uuringutes on olnud oluliselt efektiivsem TNF- α inhibiitorist adalimumabist remissiooni saavutamisel reumatoidartriidi ravis.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.

NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse

Upadatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske reumatoidartriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus ühele või mitmele haiguse kulgu modifitseerivale antireumaatilisele ravimile (HMR) on olnud ebapiisav või kellel esineb nende suhtes talumatus. Upadatsitiniibi võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga.

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 ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

<p><i>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.</i></p>	
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>M05, M06</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p>	
<p><i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Reumatoidartriit (RA) on kõige levinum krooniline autoimmuunne põletikuline liigesehaigus, millega kaasneb progresseeruv invaliidistumine, süsteemsete komplikatsioonide teke, suremusrisi suuremine ja sotsiaal-majandusliku koormuse kasv ühiskonnale (1). Reumatoidartriidi levimus maailmas erineb regiooniti, olles Euroopas ja Põhja-Ameerikas 0,5 – 1% (2). Naised haigestuvad 3-4 korda sagedamini kui mehed (3). Haigestumus on 20-40 juhtu 100 000 kohta (3). Eestis on reumatoidartriidi levimus 0,44% (4). Haigestumuse kohta Eestis aga adekvaatsed andmed puuduvad, kuna epidemioloogilisi uuringuid ei ole tehtud.</p> <p>Reumatoidartriit on multifaktoriaalne haigus, mille tekkepõhjus ei ole teada. Haiguse patogeneesi aluseks on adaptiivse immuunvastuse düsregulatsioon, kus keskset rolli mängivad reguleeritud T-rakud, efektor T-rakud ning antikehi tootvad B-rakud. Düsregulatsiooni tulemusena tekib mitmete proinflammatoorsete tsütokiinide (IL-1, IL-6, IL-8, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23 ja TNF-α) üleproduktioon (5).</p> <p>Janus-kinaasid (JAK1, JAK2, JAK3, TyK2) on rakusiseste tsütoplasmaatiliste valkude türosiinkinaaside perekond. Upadatsitiniib on selektiivne ja reversiibelne Janus-kinaasi (JAK) inhibiitor; seni kasutusel olevad bioloogilised ravimid on suunatud TNF-α, spetsiifiliste interleukiinide või lümfotsüütide raku pinnaantigeenide vastu. Inimese rakkudes pärsib upadatsitiniib esmajoonel signaali andmist JAK1-ga või JAK1/3-ga, funktsionaalne selektiivsus esineb tsütokiini retseptorite suhtes, mis annavad signaale JAK2 paaride kaudu. Upadatsitiniibi poolt inhibeeritud Janus-kinaasid summutavad interleukiinide (IL-4, IL-13, IL-22) ning teatud tüüpi interferoonide signaale, mis tingibki immuun- ja põletikureaktsiooni modulatsiooni (6, 10).</p> <p>JAK-inhibiitorid kuuluvad sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimite alagruppi, mida nimetatakse sihtmärgistatud sünteetilisteks haigust modifitseerivateks ravimiteks. Tegemist on ravimitega, mis on välja töötatud konkreetse, reumatoidartriidi immuunpatogeneesis olulise sihtmärgi vastu (9).</p> <p>Reumatoidartriidi ravitaktika on viimaste aastakümnetega oluliselt muutunud. Kui varasemalt oli ravi suunatud peamiselt ainult sümptomite (valu, liigesjäikuse) leevendamisele, siis kaasaegse ravi eesmärgiks on haiguse remissiooni saavutamine ning selle ebaõnnestumisel püütakse saavutada võimalikult madal haiguse aktiivsus (7).</p> <p>Reumatoidartriidi tänapäevase ravitaktika põhiprintsiibiks on haiguse varajane diagnoosimine, kiire suunamine reumatoloogi vastuvõtule ning kohane agressiivne haigust modifitseeriv ravi (HMR). Varajane haigust modifitseeriv ravi võimaldab pidurdada või vähemalt aeglustada reumatoidartriidi progressiooni (7). Reumatoidartriidi varajase diagnoosimise parandamiseks töötati välja EULAR/ACR 2010. aasta reumatoidartriidi klassifikatsiooni kriteeriumid. Varasemad kriteeriumid (ACR 1987) keskendusid rohkem juba väljakujunenud reumatoidartriidile ning ei võimaldanud reumatoidartriidi varajast diagnoosimist (8).</p> <p>Vastavalt EULARi 2019 a reumatoidartriidi ravisoovitustele peab reumatoidartriidi ravi tavapäraste sünteetiliste haigust modifitseerivate ravimitega algama koheselt pärast reumatoidartriidi diagnoosimist. Vähimgi viivitus halvendab reumatoidartriidihaigete prognoosi. Esmavalikuna soovitatakse kasutada</p>	

metotreksaati (MTX). Metotreksaat on efektiivne, suhteliselt ohutu (eriti koos foolhappega), individuaalselt doseeritav, erinevate manustamisvõimalustega (suukaudne, süstitav) ning lisaks ka suhteliselt odav (7).

Kui MTX on vastunäidustatud või varase talumatuse korral võib esmavaliku ravimitena kasutada ka leflunomiidi või sulfasalasiini (7).

Glükokortikosteroide soovitatakse paralleelselt tavapäraste sünteetiliste HMRdega kasutada võimalikult lühiajaliselt kõrvaltoimete tõttu. Kliinilisel võimalusel soovitatakse glükokortikosteroidravi lõpetada (7).

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

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

Kui ravi esimese tavapärase sünteetilise HMR-iga on olnud ebaefektiivne (3 kuuga ei ole paranemist ning 6 kuuga ei ole saavutatud ravi eesmärki - remissiooni või madalat haiguse aktiivsust), siis halva prognoosi faktorite (Tabel 1) puudumisel soovitatakse vahetada esimene prepraat teise tavapärase sünteetilise HMR-i vastu (7).

Tabel 1. Reumatoidartriidi halva prognoosi näitajad (7)

Halva prognoosi näitajad
Mõõdukas või kõrge haiguse aktiivsus tavapärase sünteetilise HMR-i foonil
Kõrged põletikunäitajad (SR, CRP)
Turses liigete suur arv
RF ja/või aCCP positiivsus
Varajane erosioonide ilmnemine
Mittereageerimine ravile kahe või enama tavapärase sünteetilise HMR-iga

Halva prognoosi faktorite olemasolul (Tabel 1) soovitatakse EULARi 2019 ravijuhistes raviskeemi lisada kas bioloogiline haigust modifitseeriv ravim (bHMR) või sihtmärgistatud sünteetiline HMR. Varasemates ravijuhistes eelistati bioloogilist prepraati, kuid viimase ravijuhise täienduses on mõlemad ravimrühmad nüüdsest võrdsustatud. Bioloogiliste preparaate valikul ei ole enam ka soovituslikku hierarhiat, s.t. esmavalikuks võib olla ükskõik millise toimemehanismiga prepraat (varasemalt soovitati eelistada esmavalikuna TNF- α inhibiitoreid) (7).

Kui reumatoidartriidi ravi esimese bioloogilise HMRga või sihtmärgistatud sünteetilise HMRga on olnud ebaefektiivne, siis esmane prepraat soovitatakse vahetada kas teise bioloogilise HMR või sihtmärgistatud sünteetilise HMRi vastu (7).

Nii bHMR kui ka sihtmärgistatud HMR tuleks kasutada koos tavapäraste sünteetiliste HMRdega. Patsientidel, kes ei saa kasutada paralleelselt tavapäraseid sünteetilisi HMR, omavad ravimigruppide eeliseid IL-6 inhibiitorid ja sihtmärgistatud HMRid võrrelduna teiste bHMRidega.

Pikaaegse püsiva remissiooni puhul võib kaaluda bioloogilise HMRi järk-järgulist vähendamist (7).

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

Hoolimata edusammudest reumatoidartriidi ravis on ikkagi osa patsiente, kellel ravivastus igapäevases

kliinilises praktikas juba kasutusel olevatele bioloogilistele ravimitele jääb ebapiisavaks. Umbes 30-50%-l patsientidest katkeb ravi esimese bioloogilise prepraadiga, kuna ei saavutata piisavat ravitulemust, neil tekivad kõrvaltoimed või ravitoime aja jooksul kaob (11).

Seetõttu uute, teistsuguse toimemehanismiga, haigust modifitseerivate ravimite nagu upadatsitiniib kasutuselevõtt varasemates raviliinides avardab reumatoidartriidihaigete ravivõimalusi ja annab rohkematele patsientidele võimaluse saavutada remissioon ning ära hoida süvenevat liigesekahjustust ning puude teket. (7)

Upadatsitiniibi üheks lisaeeliseks on võimalus kasutada seda monoterapiiana juhul, kui patsient ei talu tavapäraseid sünteetilisi haigust modifitseerivaid ravimeid.

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).

Kliinilisi uuringuid otsiti PubMed-st (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Otsingu märksõnaks oli „upadacitinib rheumatoid arthritis“.

Leiti 6 uuringut, millest käesolevas uuringus on kajastatud 5 uuringut. Välja jäi võrdlusuuring abataseptiga (SELECT CHOICE), kuna Eestis on selle ravimi kasutus reumatoidartriidi ravis väike (21 patsienti ERS Bioloogilise Ravi Registri 2020. aasta andmetel).

Upadatsitiniibi annuse 15 mg üks kord ööpäevas efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi randomiseeritud topeltpimedates mitmekeskuselises uuringutes patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne reumatoidartriit ja kes vastavad ACR/EULAR 2010 klassifikatsioonikriteeriumitele. Uuringus sobisid osalema 18-aastased ja vanemad patsiendid. Algtaseme nõudeks oli vähemalt 6 valulikku ja 6 turses liigest ning hsCRP tõusul põhinev kinnitus süsteemse põletiku esinemisest. Kõik uuringud hõlmasid pikaajalisi jätku-uuringuid kestusega kuni 5 aastat. Iga uuringu esmane analüüs hõlmas kõiki randomiseeritud osalejaid, kes said vähemalt 1 annuse upadatsitiniibi või platseebot. (10)

Uuringu nimetus	Populatsioon (n)	Ravirühmad	Peamised tulemusnäitajad
SELECT-EARLY	MTX-naiivne ^a (947)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • MTX Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: kliiniline remissioon (DAS28-CRP) 24. nädalal • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) • ACR50 • Radiograafiline progressioon (mTSS) • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS
SELECT-MONOTHERAPY	MTX-IR ^b (648)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • MTX Monoterapia	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 14. nädalal • Kliiniline remissioon (DAS28-CRP) • ACR20 • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Hommikune jäikus
SELECT-NEXT	csDMARD-IR ^c (661)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • Platseebo Taustaravimina csDMARD-id	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 12. nädalal • Kliiniline remissioon (DAS28-CRP) • ACR20 • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Haiguse madal aktiivsus (CDAI) • Hommikune jäikus • FACIT-F
SELECT-COMPARE	MTX-IR ^d (1629)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Platseebo • Adalimumab 40 mg Taustaravimina MTX	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: kliiniline remissioon (DAS28-CRP) 12. nädalal • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) • ACR20 • Haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) vs. adalimumab • Radiograafiline progressioon (mTSS) • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS • Haiguse madal aktiivsus (CDAI) • Hommikune jäikus • FACIT-F
SELECT-BEYOND	bDMARD-IR ^e (499)	<ul style="list-style-type: none"> • Upadatsitiniib 15 mg • Upadatsitiniib 30 mg • Platseebo Taustaravimina csDMARD-id	<ul style="list-style-type: none"> • Esmane tulemusnäitaja: haiguse madal aktiivsus (DAS28-CRP) 12. nädalal • ACR20 • Füüsiline funktsioon (HAQ-DI) • SF-36 PCS

(10)

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

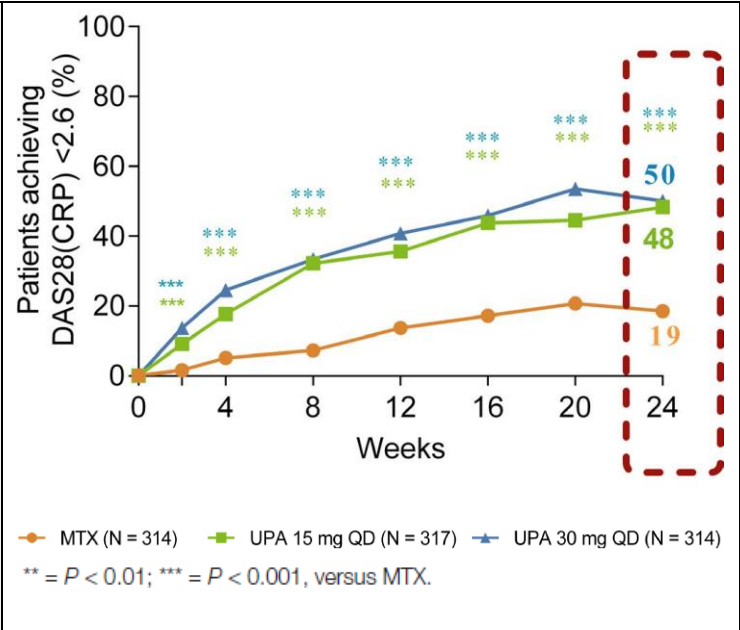
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

SELECT-EARLY (12)

Antud uuringus randomiseeriti patsiendid (n = 947) 1:1:1 vahekorras saama 15 mg või 30 mg upadatsitiniibi manustatuna 1 kord päevas ning metotreksaati (MTX) annuses 7.5–20 mg manustatuna 1 kord nädalas 24 nädala jooksul. Uuringusse sobivad patsiendid olid ≥ 18 aasta vanused, aktiivse RA-ga ≥ 6 nädala ja vastasid ACR/EULAR 2010 RA diagnoosi kriteeriumitele. Aktiivne haigus oli defineeritud ≥ 6 turses liigesega 66 liigesest ja ≥ 6 valuliku liigese 68 liigesest, CRP ≥ 5 mg/l ja ≥ 1 radiograafiliselt esineva erosiooniana või positiivse RF ja aCCP esinemisena skriiningul. Patsiendid olid MTX ravi suhtes naiivsed

	<p>või olid saanud ≤ 3 annust ning tegid läbi 4-nädalase nn washout perioodi. Välja jäid patsiendid, kellel esines eelnevalt leitud MTX talumatus ja eelnev JAK inhibiitori kasutus. Uuringu alguses oli haiguse kestvuse mediaan 0,5 aastat, 69% patsientidest esines nii positiivne RF kui aCCP, erosioonid leiti $\geq 50\%$ patsientidest. Vähem kui 10% patsientidest olid eelnevalt saanud RA raviks ≤ 3 annust MTX elu jooksul ja ~25% olid saanud mõnda muud tavapäraselt sünteetilist HMRi, põhiliselt hüdroksüklorokiini ja sulfasalasiini (8.6% mõlemat).</p>																																
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Upadatsitiniib 15 mg või 30 mg ööpäevas																																
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Metotreksaat 7.5–20 mg/nädalas																																
4.2.4 Uuringu pikkus	24 nädalat																																
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	2 esmast tulemusnäitajat: 1) ACR50 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal 12. ravinädalal (FDA jaoks) 2) DAS28-CRP < 2.6 saavutanud patsientide osakaal 24. ravinädalal (European Medicines Agency (EMA) jaoks)																																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>ACR 50 ravivastuse saavutanute osakaal 12. ravinädalal (%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>MTX (N = 314)</th> <th>UPA 15 mg QD (N = 317)</th> <th>UPA 30 mg QD (N = 314)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>~8</td> <td>~32</td> <td>~35</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>~18</td> <td>~45</td> <td>~48</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>28</td> <td>52</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>16</td> <td>~32</td> <td>~55</td> <td>~60</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>~38</td> <td>~62</td> <td>~63</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>33</td> <td>60</td> <td>66</td> </tr> </tbody> </table> <p>— MTX (N = 314) — UPA 15 mg QD (N = 317) — UPA 30 mg QD (N = 314) ** = $P < 0.01$; *** = $P < 0.001$, versus MTX.</p> <p>DAS28-CRP < 2.6 saavutanud patsientide osakaal 24. ravinädalal</p>	Weeks	MTX (N = 314)	UPA 15 mg QD (N = 317)	UPA 30 mg QD (N = 314)	0	0	0	0	4	~8	~32	~35	8	~18	~45	~48	12	28	52	56	16	~32	~55	~60	20	~38	~62	~63	24	33	60	66
Weeks	MTX (N = 314)	UPA 15 mg QD (N = 317)	UPA 30 mg QD (N = 314)																														
0	0	0	0																														
4	~8	~32	~35																														
8	~18	~45	~48																														
12	28	52	56																														
16	~32	~55	~60																														
20	~38	~62	~63																														
24	33	60	66																														

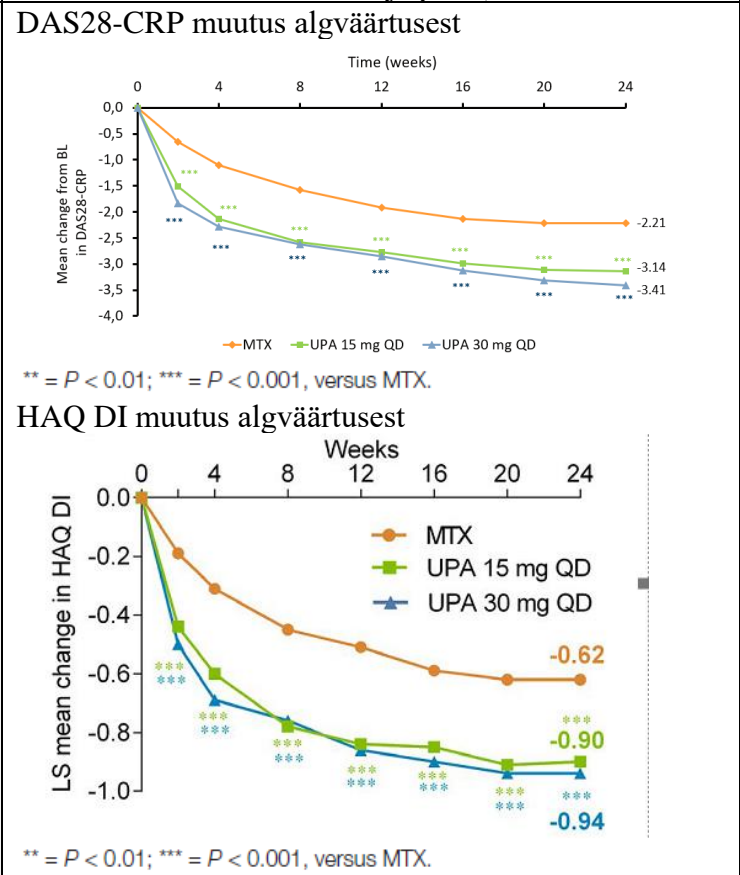
4.2.7 Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati



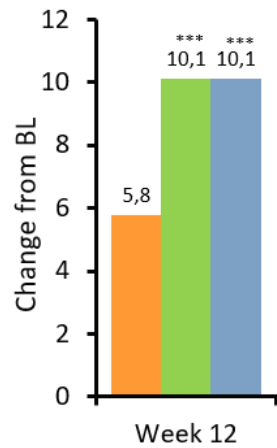
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Teised tulemusnäitajad 12. ja 24. ravinädalal olid: DAS28-CRP muutus algväärtusest, muutus algväärtusest HAQ DI ja SF-36 PCS skaalal, DAS28-CRP ≤ 3.2 , ACR20, ACR50 ja ACR70 saavutanud patsientide osakaal, muutus algväärtusest modifitseeritud Sharpi koguskooril ja radiograafilise progressioonita patsientide osakaal (muutus algväärtusest ≤ 0 modifitseeritud Sharpi koguskooril määratuna eraldiseisva hindaja poolt).

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused



SF-36 PCS muutus algväärtusest 12. nädalal

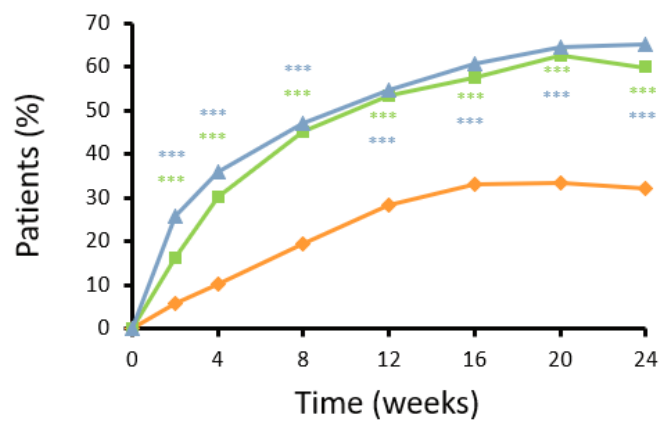


■ PBO
 ■ UPA 15 mg QD
 ■ UPA 30 mg QD

***p<0.001 versus MTX

DAS28-CRP of ≤ 3.2 saavutanud patsientide osakaal

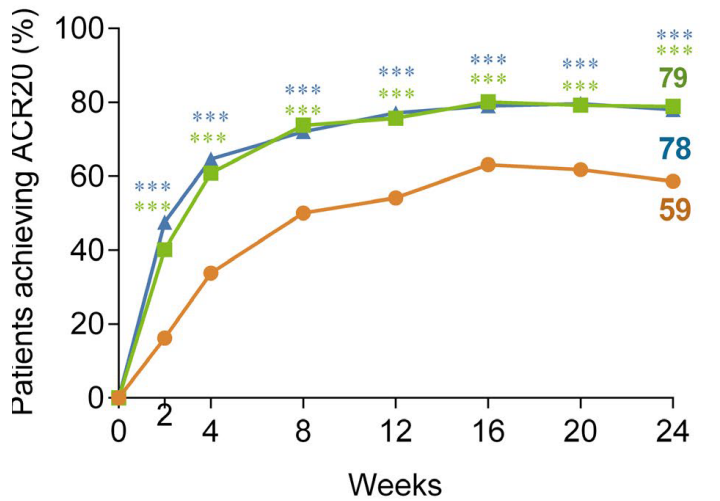
DAS28-CRP ≤ 3.2



◆ MTX (n=314)
 ■ UPA 15 mg QD (n=317)
 ▲ UPA 30 mg QD (n=314)

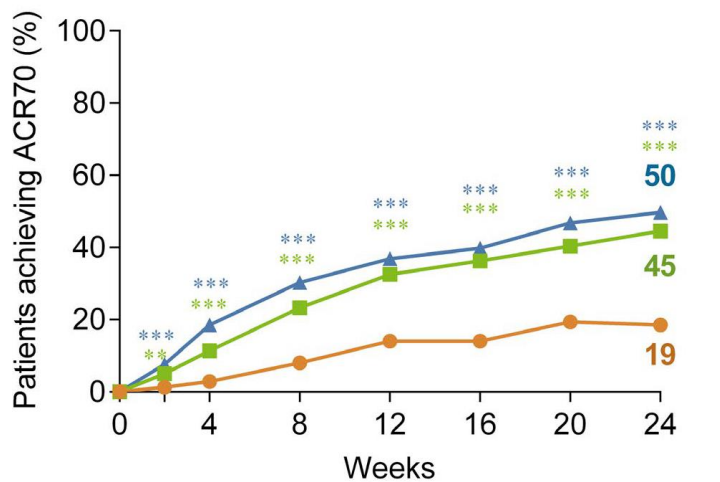
** = $P < 0.01$; *** = $P < 0.001$, versus MTX.

ACR20 ravivastus



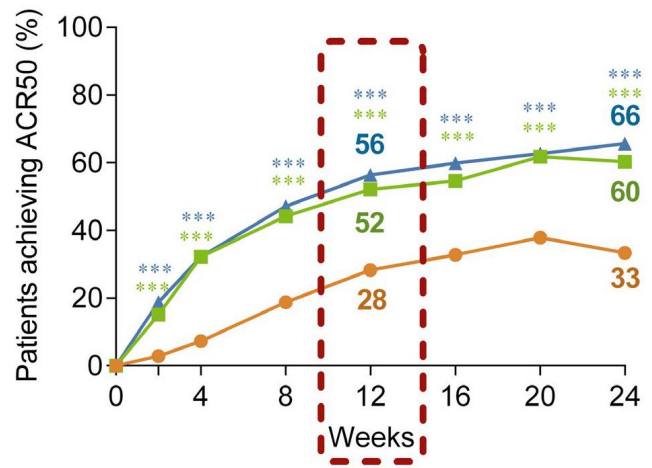
—●— MTX (N = 314) —■— UPA 15 mg QD (N = 317) —▲— UPA 30 mg QD (N = 314)
 ** = $P < 0.01$; *** = $P < 0.001$, versus MTX.

ACR70 ravivastus



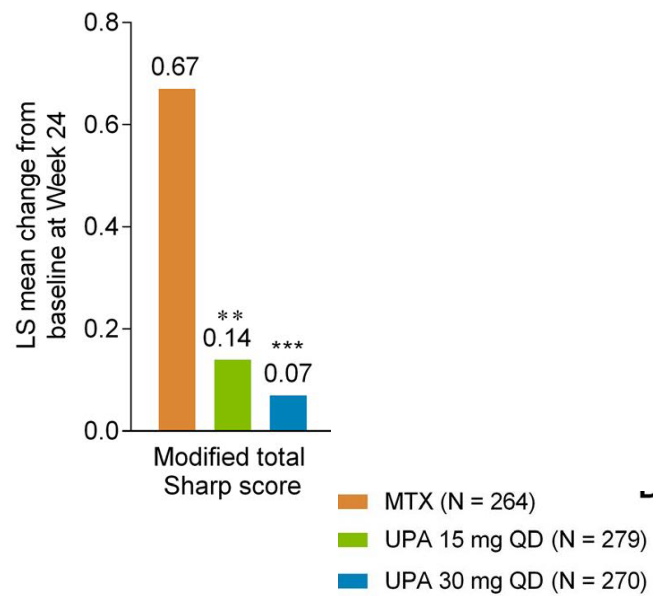
—●— MTX (N = 314) —■— UPA 15 mg QD (N = 317) —▲— UPA 30 mg QD (N = 314)
 ** = $P < 0.01$; *** = $P < 0.001$, versus MTX.

ACR50 ravivastus



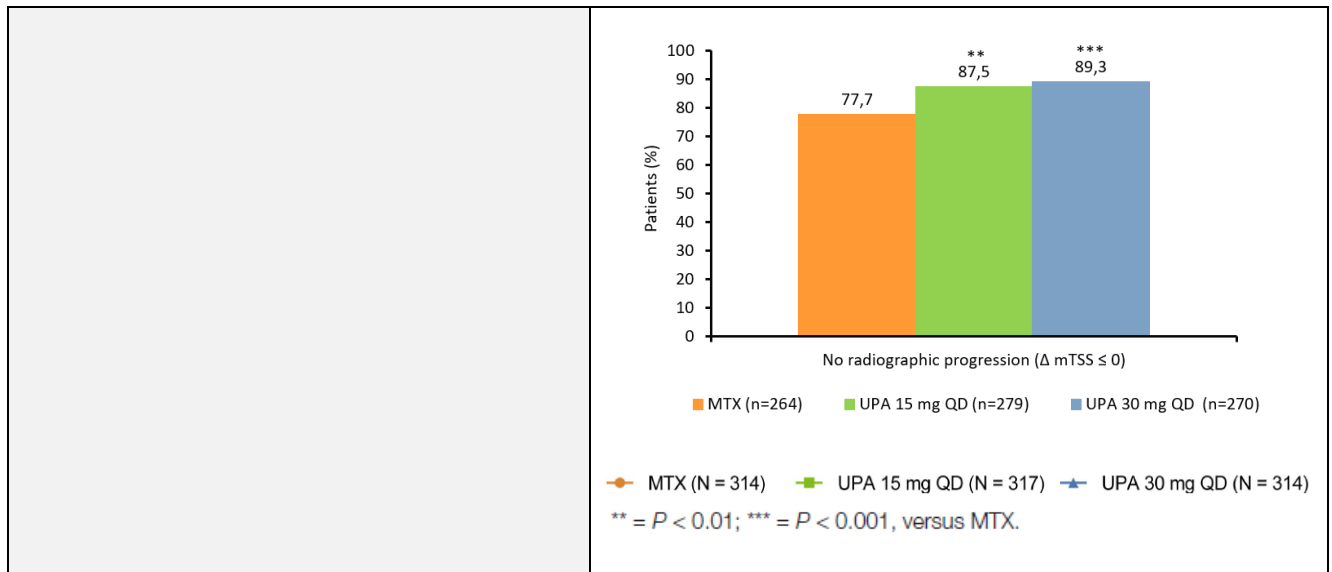
** = $P < 0.01$; *** = $P < 0.001$, versus MTX.

Muutus algväärtusest modifitseeritud Sharpi koguskooril 24. ravinädalal

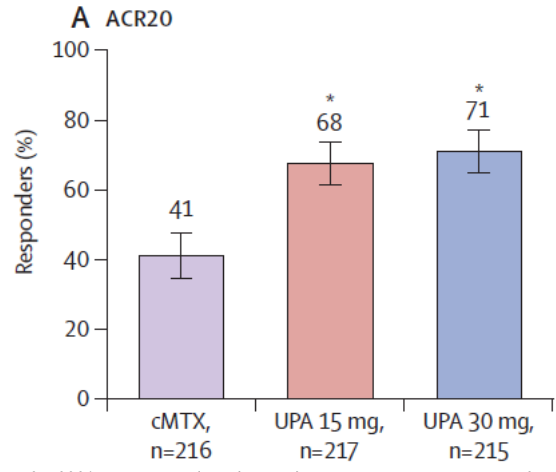
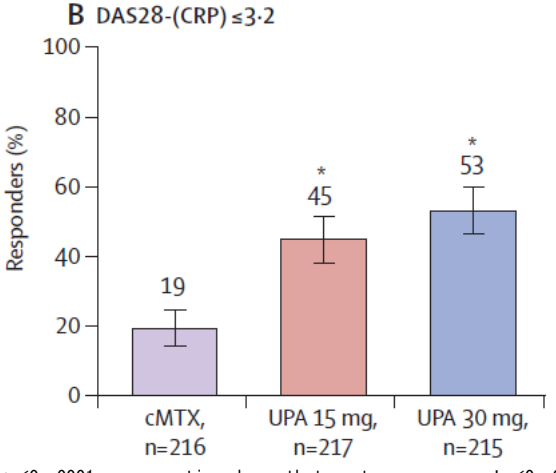


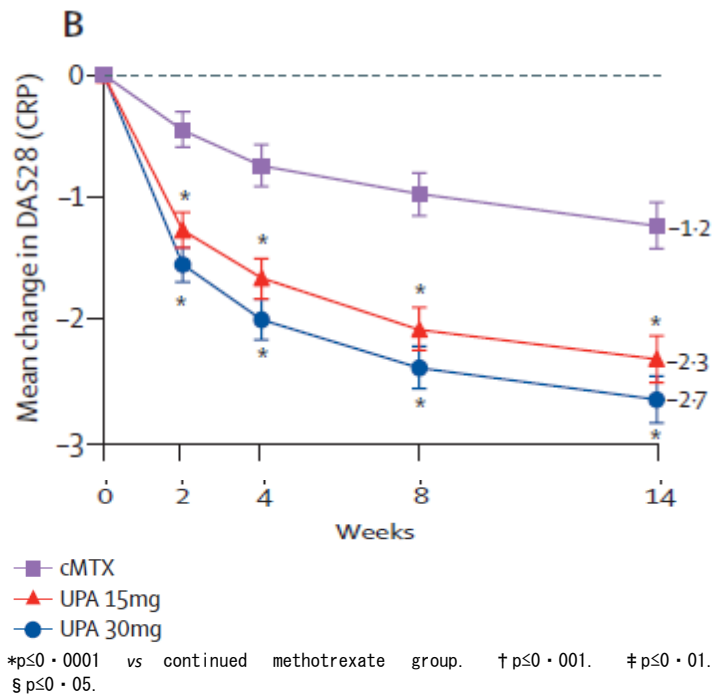
** = $P < 0.01$; *** = $P < 0.001$, versus MTX.

Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal 24. ravinädalal

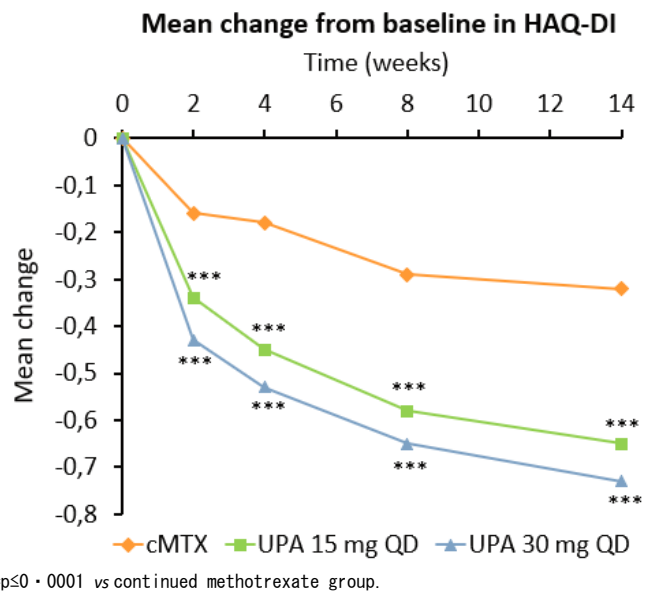


4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaASTud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>SELECT-MONOTHERAPY (13)</p> <p>Uuringusse randomiseeriti 648 patsienti 2:2:1:1 vahekorras saama kord päevas upadatsitiniibi 15 mg või 30 mg või jätkama endist ravi MTX-ga 14 nädala jooksul, seejärel jätkasid ka MTX grupi patsiendid 15 ja 30 mg upadatsitiniibiga vastavalt eelnevale randomiseerimisele. MTX-ravi nn washout-i eetilistel kaalutlustel ei tehtud. Seejärel läksid kõik uuringus olevad patsiendid üle hetkel veel kestvasse 5-aastasesse jätku-uuringusse. Uuringusse sobivad patsiendid olid ≥18 aasta vanused ja vastasid ACR/EULAR 2010 RA diagnoosi kriteeriumitele. Uuringusse kaasatud patsientidel oli kõrge haiguse aktiivsus hoolimata eelnevalt keskmiselt 3 aastat (min 3 kuud) kestnud ravile MTX-ga keskmises annuses 16.7 mg/nädalas (SD 4.4). Aktiivne haigus oli defineeritud ≥6 turses liigesega 66 liigesest ja ≥6 valuliku liigese 68 liigesest ja CRP-ga ≥3 mg/l. Enamus patsientidest olid naised keskmise haiguse kestvusega 6.6 aastat (SD 7.6). 512 (79%) olid seropositiivsed kas RF või aCCP osas. Uuringust jäeti välja eelnevalt bioloogilist ravi või JAK-inhibiitorit saanud haiged.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Upadatsitiniib 15 mg või 30 mg ööpäevas
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Metotreksaat keskmiselt 16,7 mg nädalas
4.2.4 Uuringu pikkus	14 nädalat

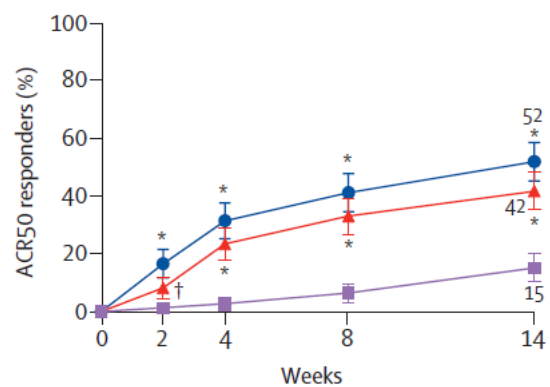
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>2 esmast tulemusnäitajat olid: ACR20 ravivastuse ja DAS28-CRP\leq3,2 saavutanud patsientide osakaal 14. ravinädalal.</p>																								
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>ACR20 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal 14. ravinädalal</p>  <table border="1" data-bbox="774 414 1332 884"> <caption>Data for Chart A: ACR20</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Group</th> <th>n</th> <th>Responders (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cMTX</td> <td>216</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>UPA 15 mg</td> <td>217</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>UPA 30 mg</td> <td>215</td> <td>71</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p\leq0.0001 vs continued methotrexate group. †p\leq0.001. ‡p\leq0.01. §p\leq0.05.</p> <p>DAS28-CRP\leq3,2 saavutanud patsientide osakaal 14. ravinädalal</p>  <table border="1" data-bbox="774 1041 1332 1512"> <caption>Data for Chart B: DAS28-(CRP) \leq 3.2</caption> <thead> <tr> <th>Treatment Group</th> <th>n</th> <th>Responders (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cMTX</td> <td>216</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td>UPA 15 mg</td> <td>217</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>UPA 30 mg</td> <td>215</td> <td>53</td> </tr> </tbody> </table> <p>*p\leq0.0001 vs continued methotrexate group. †p\leq0.001. ‡p\leq0.01. §p\leq0.05.</p>	Treatment Group	n	Responders (%)	cMTX	216	41	UPA 15 mg	217	68	UPA 30 mg	215	71	Treatment Group	n	Responders (%)	cMTX	216	19	UPA 15 mg	217	45	UPA 30 mg	215	53
Treatment Group	n	Responders (%)																							
cMTX	216	41																							
UPA 15 mg	217	68																							
UPA 30 mg	215	71																							
Treatment Group	n	Responders (%)																							
cMTX	216	19																							
UPA 15 mg	217	45																							
UPA 30 mg	215	53																							
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teised tulemusnäitajad 14. ravinädalal DAS28-CRP muutus, muutus algväärtusest HAQ DI skaalal, ACR50, ACR70 ja DAS28-CRP $<$2,6 saavutanud patsientide osakaal, muutus algväärtusest SF36 PCS skaalal ja hommikuse liigesejäikuse kestvuses.</p>																								
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>DAS28-CRP muutus algväärtusest 14. ravinädalal</p>																								



Muutus algväärtusest HAQ DI skaalal 14. ravinädalal



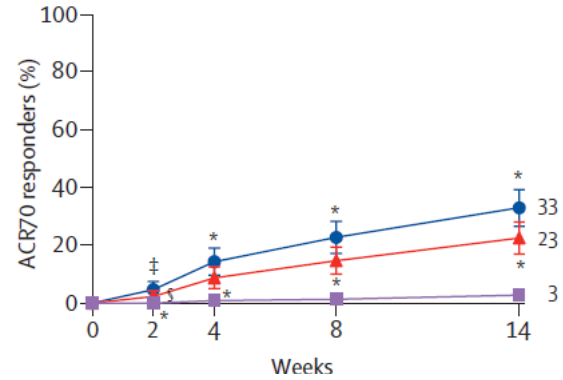
ACR50 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal 14. ravinädalal



- cMTX
- ▲ UPA 15mg
- UPA 30mg

*p<0.0001 vs continued methotrexate group. †p<0.001. ‡p<0.01. §p<0.05.

ACR70 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal 14. ravinädalal



- cMTX
- ▲ UPA 15mg
- UPA 30mg

*p<0.0001 vs continued methotrexate group. †p<0.001. ‡p<0.01. §p<0.05.

DAS28(CRP) <2.6 saavutanud patsientide osakaal 14. ravinädalal

Endpoint	cMTX (n=216)	UPA 15 mg QD (n=217)	UPA 30 mg QD (n=215)
DAS28-CRP <2.6, n (%)	8.3%	28.1% ***	40.5% ***

p=0.001; *p<0.001 versus cMTX

Muutus algväärtusest SF36 CSP skaalal 14. ravinädalal

Endpoint	cMTX (n=216)	UPA 15 mg QD (n=217)	UPA 30 mg QD (n=215)
Δ SF-36 PCS	4.32	8.28 ***	10.19 ***

p=0.001; *p<0.001 versus cMTX

Muutus algväärtusest hommikuse liigesejäikuse kestvuses 14.ravinädalal

Endpoint	cMTX (n=216)	UPA 15 mg QD (n=217)	UPA 30 mg QD (n=215)
Δ Morning stiffness duration (mins)	-53.0	-94.6 **	-102.3 ***

p=0.001; *p<0.001 versus cMTX

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

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

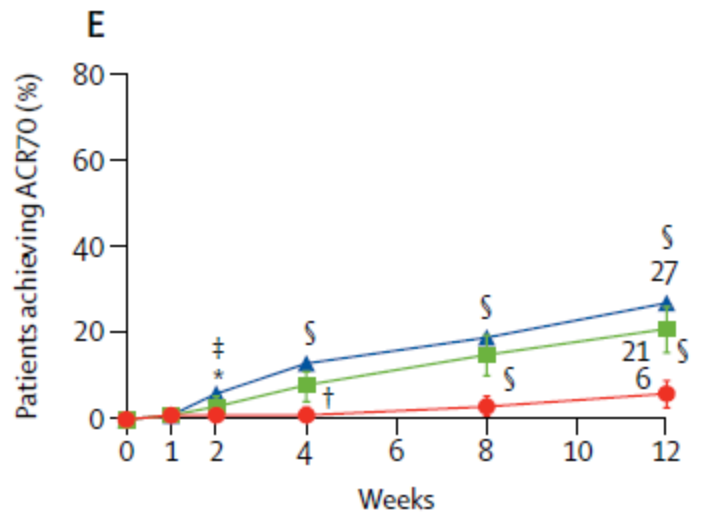
SELECT-NEXT (14)

Sellesse uuringusse kaasati 661 patsienti, esimesed 12 nädalat oli platseeboga kontrollitud periood, seejärel lülitusid 5 aastat kestvasse jätku-uuringusse.

Uuringusse sobivad patsiendid olid ≥18 aasta vanused, aktiivse RA-ga ≥ 3 kuu ja vastasid ACR/EULAR 2010 RA diagnoosi kriteeriumitele. Aktiivne haigus oli

	defineeritud ≥ 6 turses liigesega 66 liigesest ja ≥ 6 valuliku liigese 68 liigesest, CRP ≥ 3 mg/l. Patsiendid olid saanud kuni 2 tavapärasest sünteetilist HMRi vähemalt 3 kuu jooksul, sellest eelnevad 4 nädalat stabiilses annuses. Patsientidel pidi olema ebapiisav ravivastus kas metotreksaadile, sulfasalasiinile või leflunomiidile. Kuni 20% patsientide ulatuses oli lubatud kaasata eelnevalt mitte enam kui 1 bioloogilist ravi saanud patsiente, kui nad läbisid kohustusliku washout perioodi.												
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Upadatsitiniib 15 mg või 30 mg ööpäevas												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo												
4.2.4 Uuringu pikkus	12 nädalat												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	1. ACR20 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal 12. ravinädalal 2. DAS28-CRP $\leq 3,2$ 12. ravinädalal												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>ACR20 ravivastuse saavutanute osakaal 12. ravinädalal</p> <table border="1"> <caption>Data from Figure A: Patients achieving ACR20 (%)</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>n</th> <th>Patients achieving ACR20 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>79</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>UPA 15 mg</td> <td>141</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>UPA 30 mg</td> <td>145</td> <td>66</td> </tr> </tbody> </table> <p>†p\leq0.01. ‡p\leqp-001. §p\leq0.0001.</p> <p>DAS28CRP-28 $\leq 3,2$ saavutanute osakaal 12. ravinädalal</p>	Group	n	Patients achieving ACR20 (%)	Placebo	79	36	UPA 15 mg	141	64	UPA 30 mg	145	66
Group	n	Patients achieving ACR20 (%)											
Placebo	79	36											
UPA 15 mg	141	64											
UPA 30 mg	145	66											

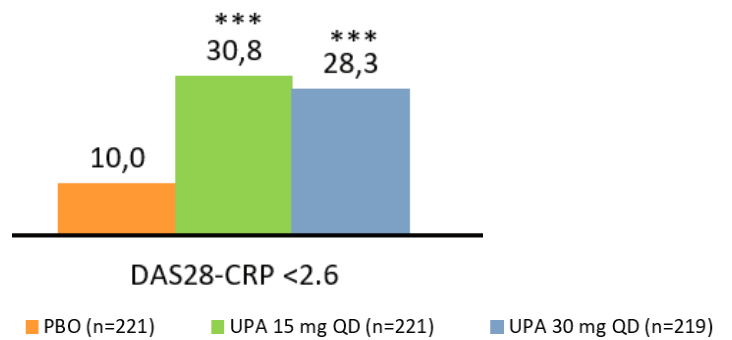
	<p>B</p> <p>Patients achieving DAS28(CRP) ≤ 3.2 (%)</p> <p>Placebo UPA 15 mg UPA 30 mg</p> <p>†p≤0.01. ‡p≤p-001. §p≤0.0001.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teised tulemusnäitajad 12. ravinädalal ACR50, ACR70 ravivastuse, DAS28-CRP <2,6, madala haiguse aktiivsuse (CDAI ≤ 10) saavutanud patsientide osakaal, muutus algväärtusest DAS28-CRP väärtuses, HAQ DI, SF36 PCS ja FACIT-F skaalal, hommikuse liigesejäikuse kestvuses, patsientide osakaal, kes saavutas ACR20 ravivastuse 1. ravinädalal.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>ACR50 ravivastus 12. ravinädalal</p> <p>Patients achieving ACR50 (%)</p> <p>● Placebo ■ UPA 15 mg ▲ UPA 30 mg</p> <p>†p≤0.01. ‡p≤p-001. §p≤0.0001.</p> <p>ACR70 ravivastus 12. ravinädalal</p>



● Placebo ■ UPA 15 mg ▲ UPA 30 mg

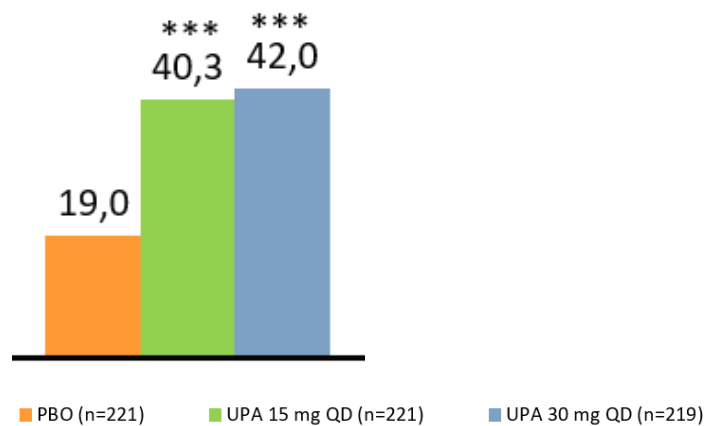
† $p \leq 0.01$. ‡ $p \leq 0.001$. § $p \leq 0.0001$.

DAS28-CRP $\leq 2,6$ või vähem 12. ravinädalal (NRI)



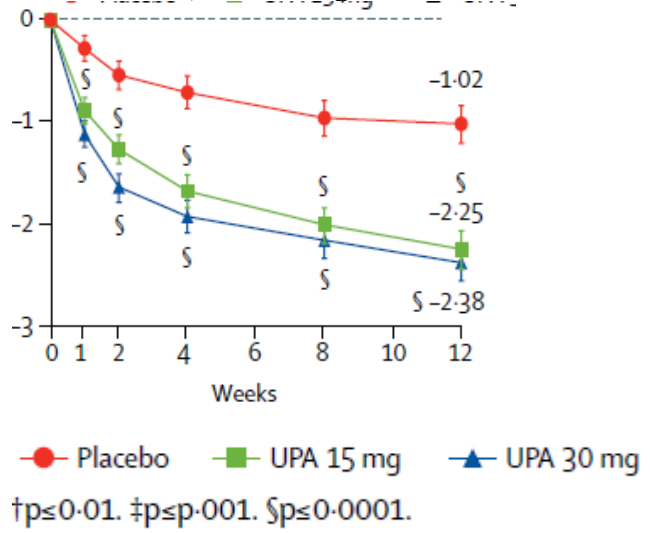
Full analysis set
 *** $p < 0.001$ versus PBO

CDAI 10 või vähem 12. ravinädalal (% patsientidest)

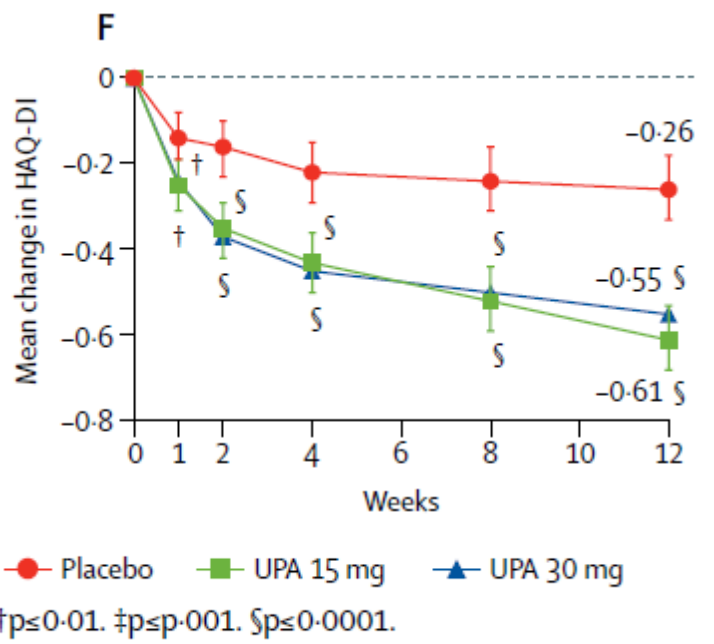


Full analysis set
 p<0.01; *p<0.001 versus PBO

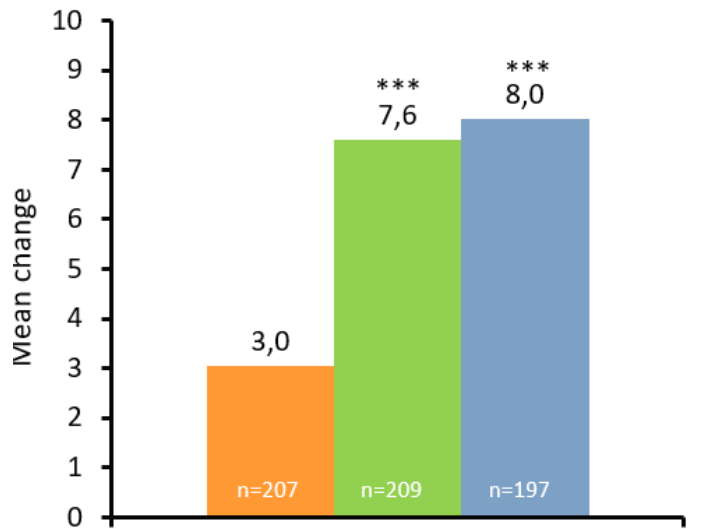
DAS28[CRP]) muutus algtasemest



HAQ-DI muutus algtasemest



SF-36 PCS muutus algtasemest

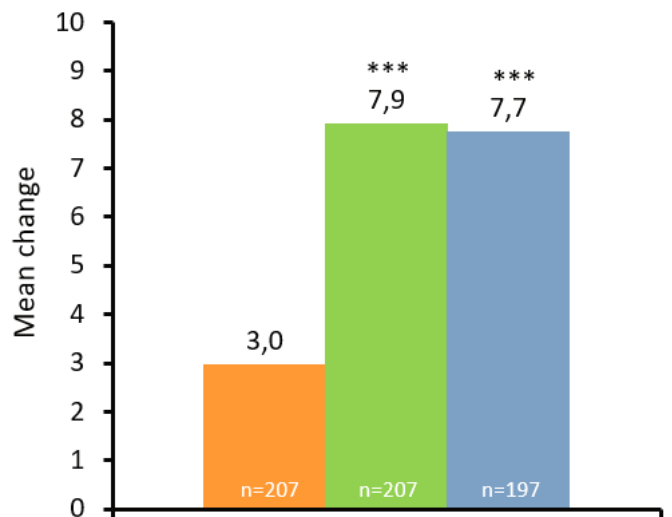


■ PBO ■ UPA 15 mg QD ■ UPA 30 mg QD

Full analysis set; MMRM (left-hand graph);
 NRI (right-hand graph; in patients with SF-36 PCS score at BL)
^aMCID = Increase of ≥ 2.5 points
^{***}p<0.001 versus PBO

FACIT-F (väsimus) muutus algtasemest

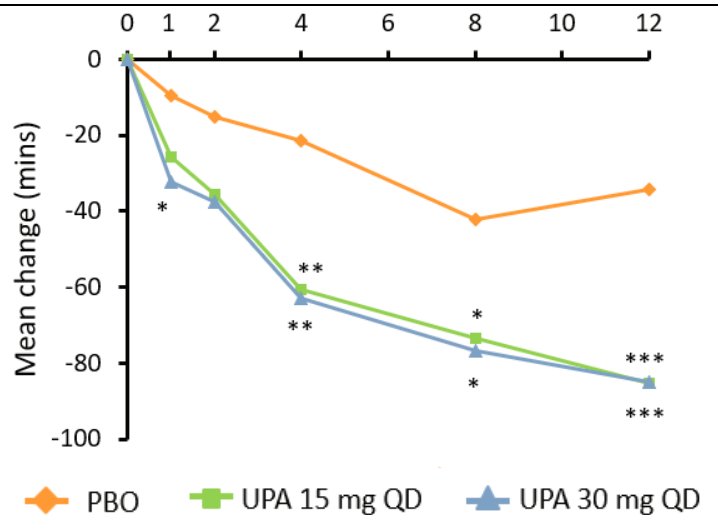
Mean change from baseline in FACIT-F at Week 12



■ PBO ■ UPA 15 mg QD ■ UPA 30 mg QD

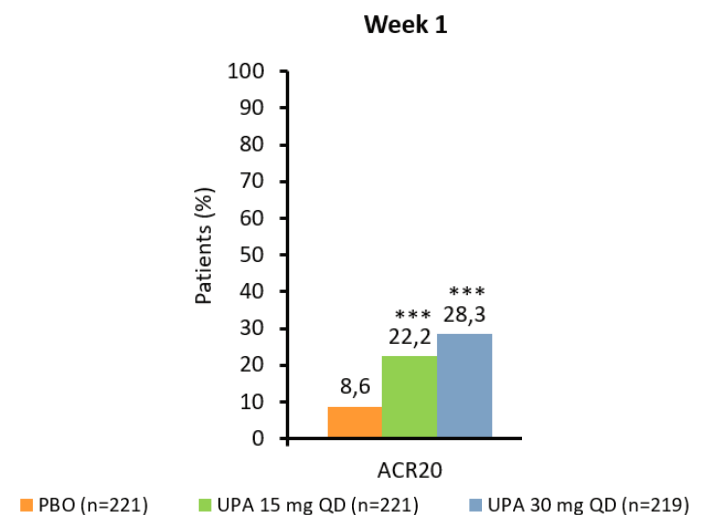
Full analysis set; MMRM (left-hand graph);
 NRI (right-hand graph; in patients with FACIT-F score at BL)
^aMCID = Increase of ≥ 4 points
^{**}p<0.01; ^{***}p<0.001 versus PBO

Hommikuse liigesejäikuse muutus algtasemest



*Assessed on a scale of 0–10, where 0 = no morning stiffness and 10 = worst possible morning stiffness
Full analysis set; MMRM (patient numbers vary over time)
*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 versus PBO

ACR20 ravivastus 1. ravinädalal



Full analysis set
***p<0.001 versus PBO

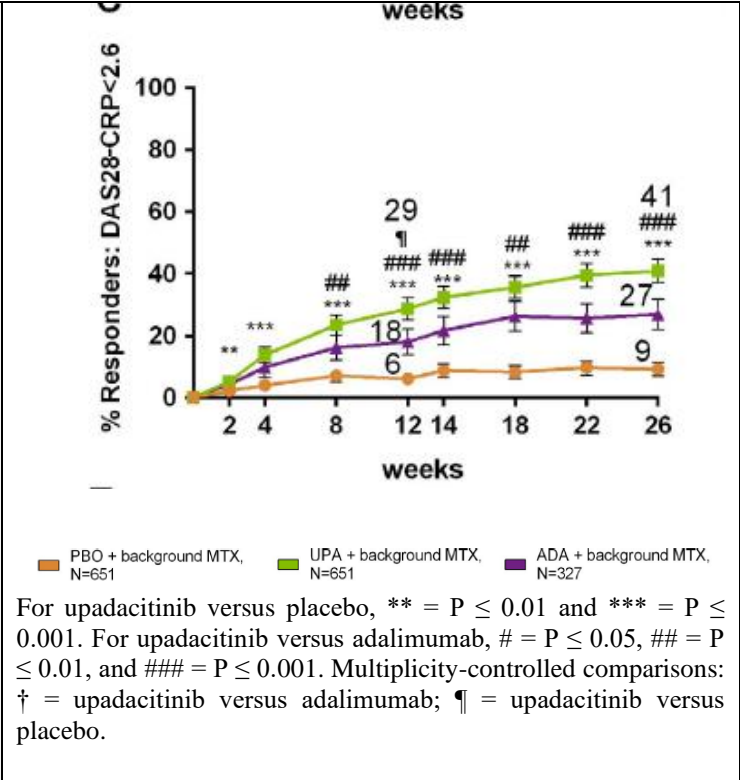
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

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

SELECT-COMPARE (15)
Uuringusse kaasati 1629 patsienti, kellel esines ebapiisav ravivastus metotreksaadile. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:2:1 saama 15 mg upadatsitiniibi, platseebot või 40 mg adalimumabi. Patsiendid jätkasid MTX püsiannusega (15–25 mg/nädalas, stabiilne annus vähemalt 4 nädala jooksul enne uuringusse lülitamist). Uuringusse sobivad patsiendid olid ≥ 18 aasta vanused, aktiivse RA-ga ≥ 3 kuu ja vastasid ACR/EULAR 2010 RA diagnoosi kriteeriumitele. Aktiivne haigus oli defineeritud ≥ 6

	turses liigesega 66 liigesest ja ≥ 6 valuliku liigese 68 liigesest, CRP ≥ 5 mg/l ja ≥ 3 radiograafiliselt esineva erosioonina ja positiivse RF või ACCP esinemisena skriiningul. 14., 18. ja 22. nädalal oli võimalik neid patsiente, kes ei saavutanud valulike ja turses liigeste $\geq 20\%$ vähenemist, võimalik ümber lülitada platseebolt upadatsitiniibile, upadatsitiniibilt adalimumabile ja adalimumabilt upadatsitiniibile.																																								
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Upadatsitiniib 15 mg ööpäevas koos stabiilse annuse MTXga																																								
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo või adalimumab 40 mg igal teisel nädala koos stabiilse annuse MTXga																																								
4.2.4 Uuringu pikkus	26 nädalat																																								
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	1. ACR20 ravivastus vs platseebo 12. ravinädalal 2. DAS28-CRP <2.6 vs platseebo 12. ravinädalal																																								
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>ACR20 ravivastus 12. ravinädalal</p> <table border="1"> <caption>Approximate data from the ACR20 graph</caption> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>PBO + background MTX (N=651)</th> <th>UPA + background MTX (N=651)</th> <th>ADA + background MTX (N=327)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>15</td> <td>35</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>25</td> <td>55</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>35</td> <td>65</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>36</td> <td>71</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>42</td> <td>70</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>18</td> <td>38</td> <td>70</td> <td>58</td> </tr> <tr> <td>22</td> <td>35</td> <td>68</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>36</td> <td>67</td> <td>57</td> </tr> </tbody> </table> <p> ■ PBO + background MTX, N=651 ■ UPA + background MTX, N=651 ■ ADA + background MTX, N=327 </p> <p>For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$. Multiplicity-controlled comparisons: † = upadacitinib versus adalimumab; ¶ = upadacitinib versus placebo.</p> <p>DAS28-CRP < 2.6 12 ravinädalal</p>	Weeks	PBO + background MTX (N=651)	UPA + background MTX (N=651)	ADA + background MTX (N=327)	0	0	0	0	2	15	35	30	4	25	55	45	8	35	65	55	12	36	71	63	14	42	70	60	18	38	70	58	22	35	68	55	26	36	67	57
Weeks	PBO + background MTX (N=651)	UPA + background MTX (N=651)	ADA + background MTX (N=327)																																						
0	0	0	0																																						
2	15	35	30																																						
4	25	55	45																																						
8	35	65	55																																						
12	36	71	63																																						
14	42	70	60																																						
18	38	70	58																																						
22	35	68	55																																						
26	36	67	57																																						

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



Teised tulemusnäitajad upadatsitiniib vs platseebo olid 12. ravinädalal: DAS28-CRP muutus algväärtusest, DAS28-CRP of ≤3.2 saavutanute osakaal, muutus algväärtusest HAQ DI ja SF-36 PCS skaalal, muutus algväärtusest hommikuse liigesejäikuse kestvuses ja FACIT -F skaalal, madala haiguse aktiivsuse saavutamine CDAI score of ≤10.

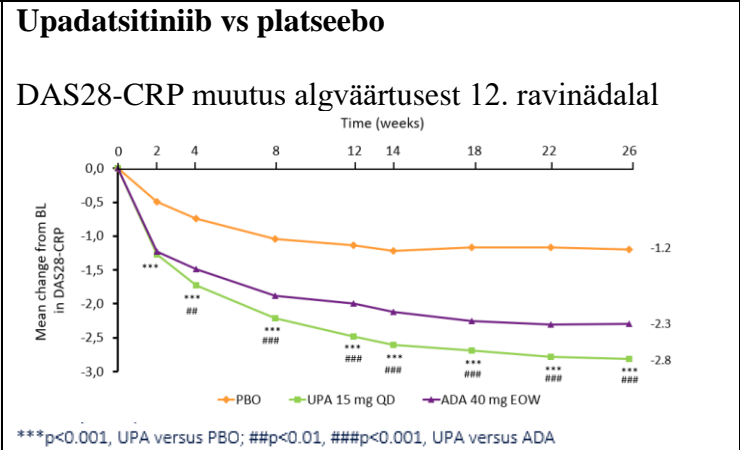
Teised tulemusnäitajad upadatsitiniib vs adalimumab olid 12. ravinädalal: mitte-halvemus ACR50 ravivastuse ja DAS28-CRP≤3.2 saavutamisel, paremus ACR50 ravivastuse ja valu (VAS) ja HAQ DI skooril muutuste saavutamisel.

Lisaks hinnati 26. nädalal upadatsitiniib vs platseebo muutust algväärtusest modifitseeritud Sharpi koguskooril ja radiograafilise progressioonita patsientide osakaalu (muutus algväärtusest ≤0 modifitseeritud Sharpi koguskooril).

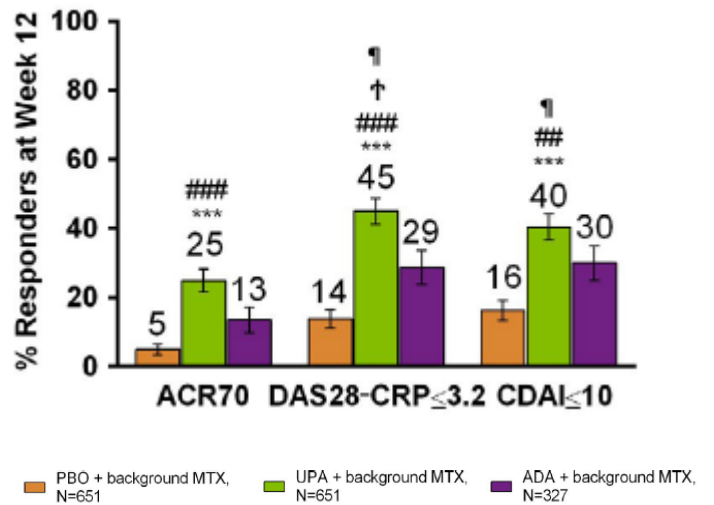
Upadatsitiniib vs platseebo

DAS28-CRP muutus algväärtusest 12. ravinädalal

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

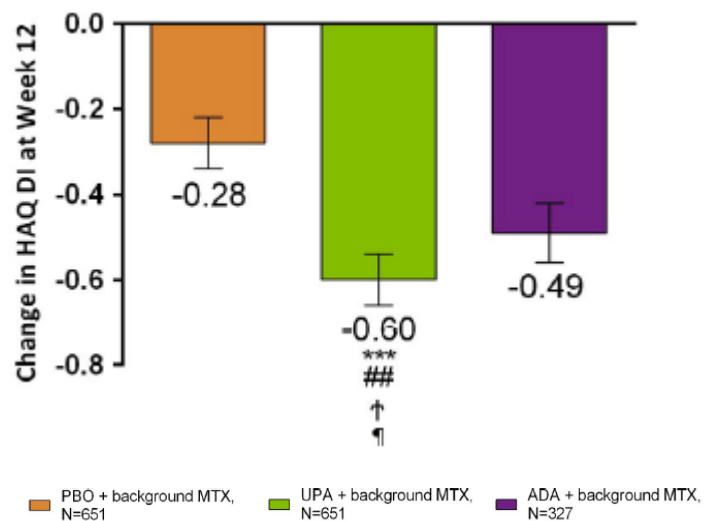


DAS28-CRP of ≤ 3.2 saavutanud patsientide osakaal (%) 12. ravinädalal



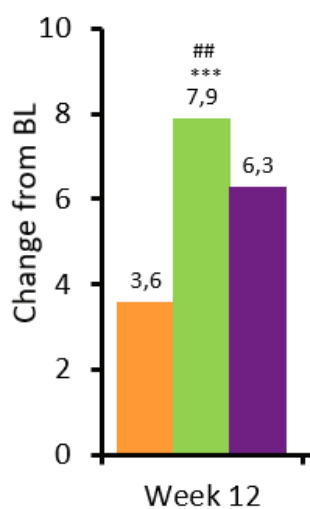
For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$. Multiplicity-controlled comparisons: † = upadacitinib versus adalimumab; ¶ = upadacitinib versus placebo.

Muutus algväärtusest HAQ DI skaalal 12. ravinädalal



For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$. Multiplicity-controlled comparisons: † = upadacitinib versus adalimumab; ¶ = upadacitinib versus placebo.

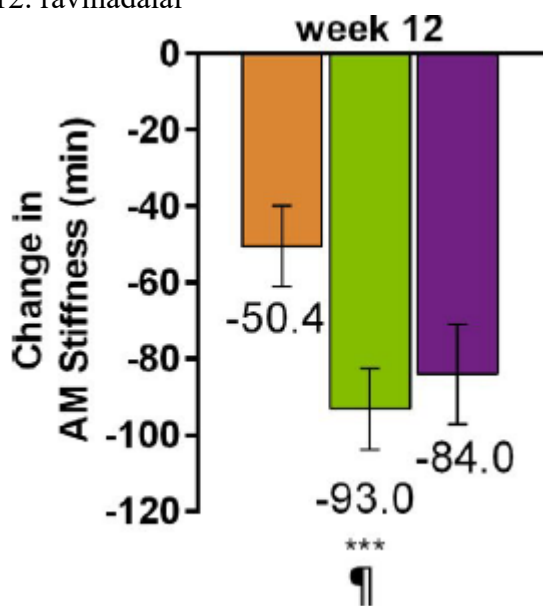
muutus algväärtusest SF-36 PCS skaalal 12. ravinädalal



■ PBO + background MTX
 ■ UPA + background MTX
 ■ ADA + background MTX

For upadacitinib versus placebo, ***= $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$ and ## = $P \leq 0.01$. ¶ = multiplicity-controlled comparison, upadacitinib versus placebo

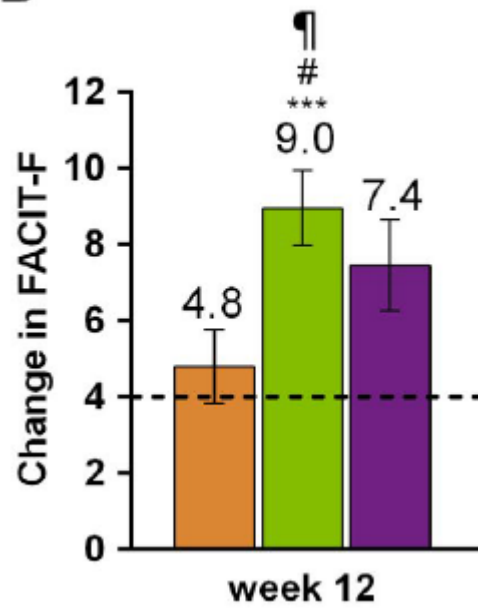
Keskmine muutus hommikuse liigesjäikuse kestvuses 12. ravinädalal



■ PBO + background MTX
 ■ UPA + background MTX
 ■ ADA + background MTX

For upadacitinib versus placebo, ***= $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$ and ## = $P \leq 0.01$. ¶ = multiplicity-controlled comparison, upadacitinib versus placebo

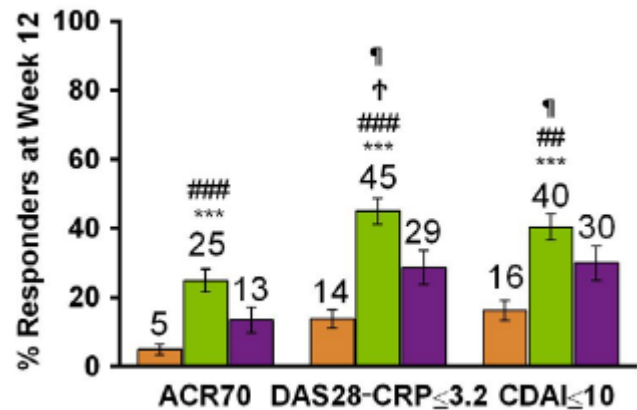
Keskmine muutus FACIT-F skaalal 12. ravinädalal

B

■ PBO + background MTX ■ UPA + background MTX ■ ADA + background MTX

For upadacitinib versus placebo, *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$ and ## = $P \leq 0.01$. ¶ = multiplicity-controlled comparison, upadacitinib versus placebo

Madala haiguse aktiivsuse saavutanud patsientide osakaal CDAI skaalal skoor ≤ 10

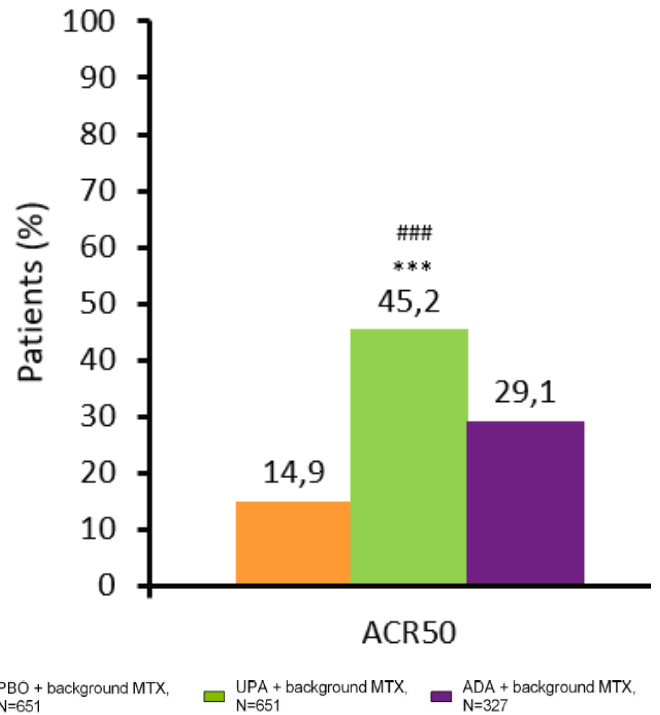


■ PBO + background MTX, N=651 ■ UPA + background MTX, N=651 ■ ADA + background MTX, N=327

For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$. Multiplicity-controlled comparisons: † = upadacitinib versus adalimumab; ¶ = upadacitinib versus placebo.

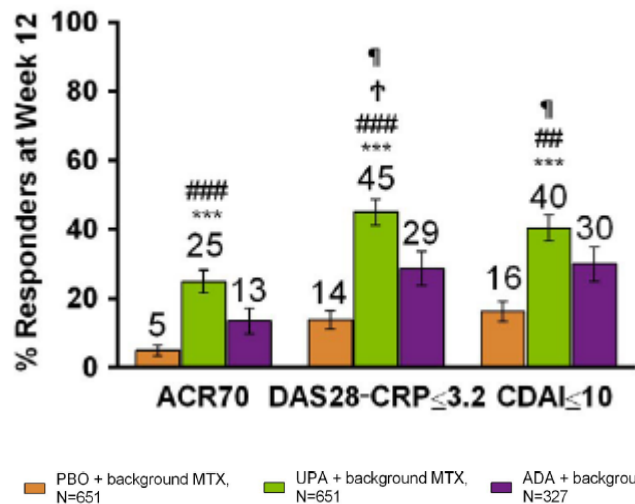
Upadacitinib vs adalimumab

Mittehalvemus ACR50 ravivastuse saavutamisel 12. ravinädalal



For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$.

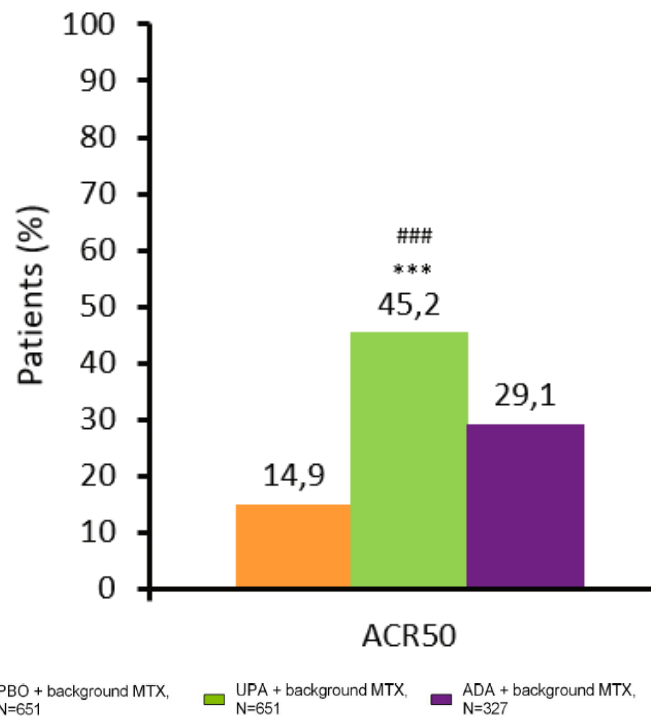
Mittehalvemus DAS28-CRP ≤ 3.2 saavutamisel 12. ravinädalal



For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$. Multiplicity-controlled comparisons: † = upadacitinib versus adalimumab; ¶ = upadacitinib versus placebo.

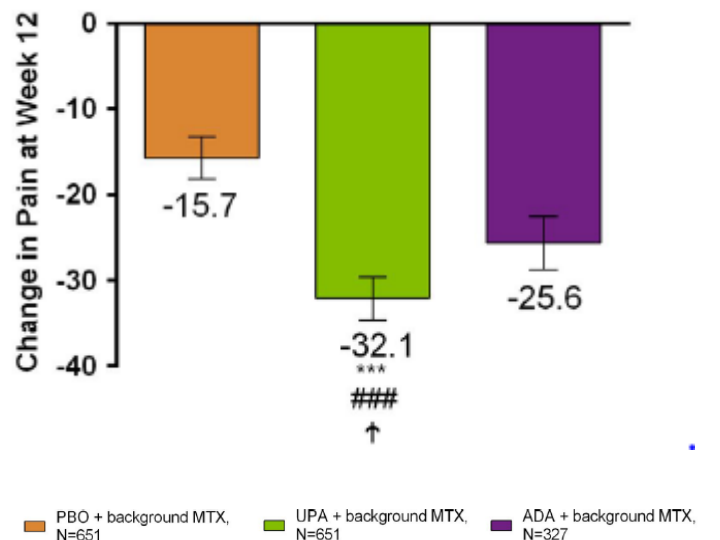
Paremus ACR50 ravivastuse saavutamisel 12.

ravinädalal



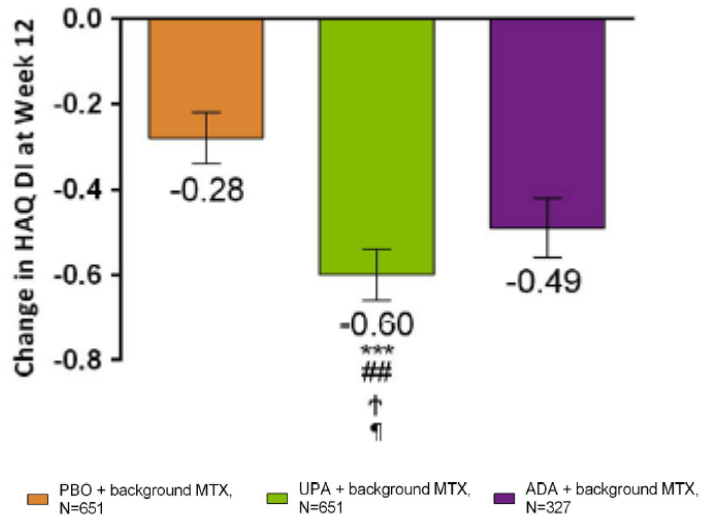
For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$

Paremus keskmise VAS skaala (valu) muutuse saavutamisel 12. ravinädalal



For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$. Multiplicity-controlled comparisons: † = upadacitinib versus adalimumab; ¶ = upadacitinib versus placebo

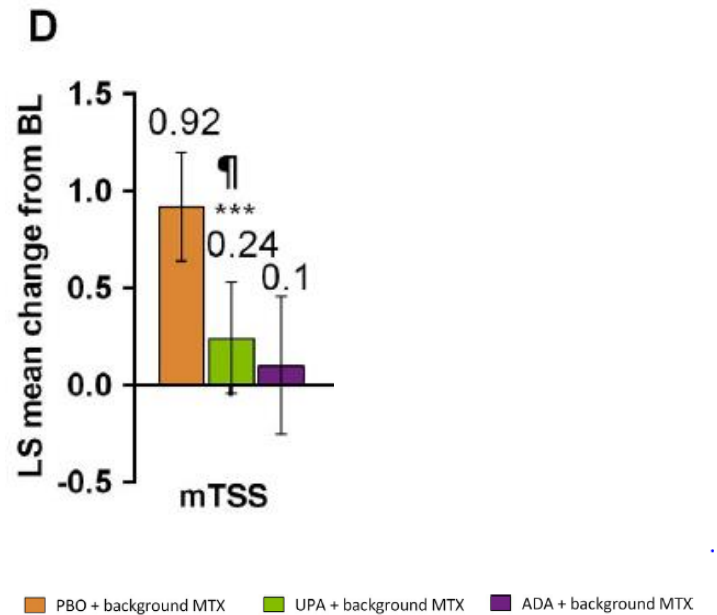
Paremus keskmise muutuse saavutamisel HAQ DI skaalal.



For upadacitinib versus placebo, ** = $P \leq 0.01$ and *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$, ## = $P \leq 0.01$, and ### = $P \leq 0.001$. Multiplicity-controlled comparisons: † = upadacitinib versus adalimumab; ¶ = upadacitinib versus placebo

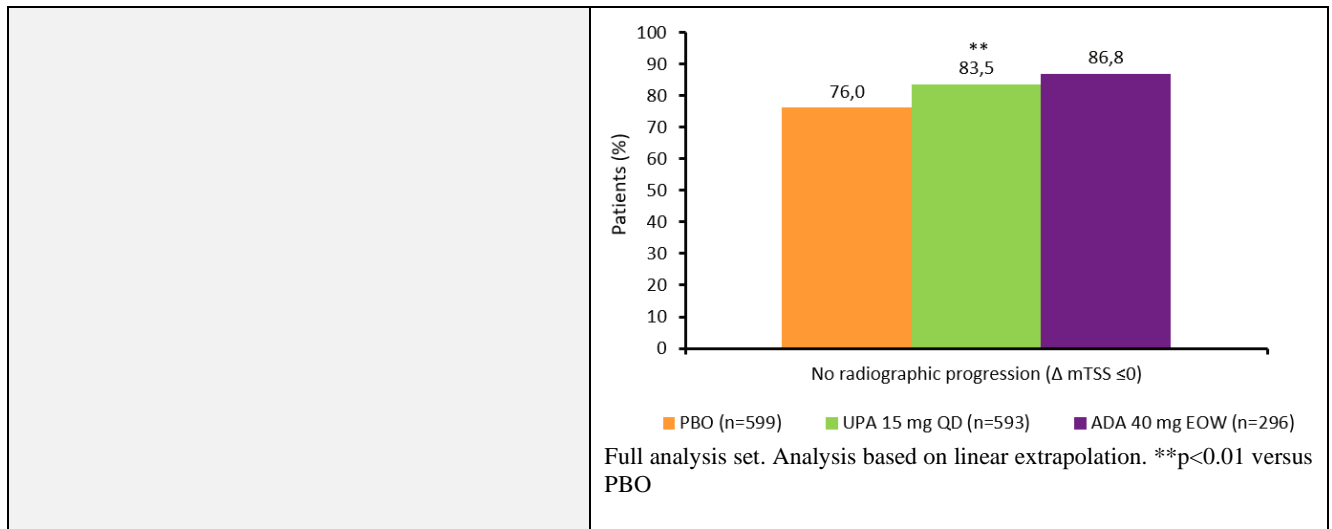
Lisa-analüüsid 26. ravinädalal

Keskmine muutus modifitseeritud Sharpi koguskooril mTSS vs platseebo

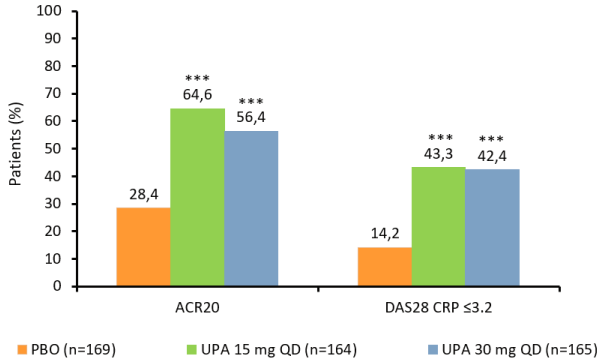
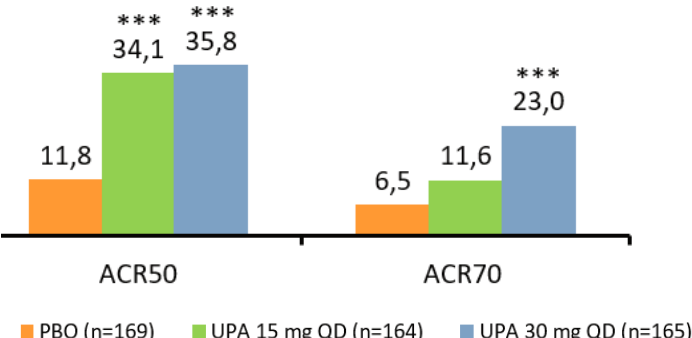


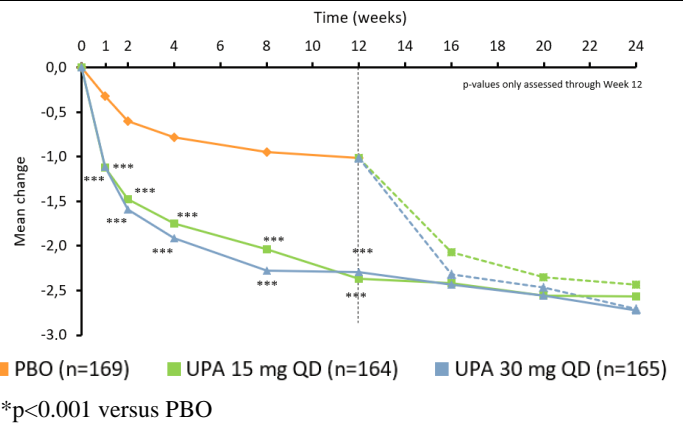
For upadacitinib versus placebo, *** = $P \leq 0.001$. For upadacitinib versus adalimumab, # = $P \leq 0.05$ and ## = $P \leq 0.01$. ¶ = multiplicity-controlled comparison, upadacitinib versus placebo

Radiograafilise progressioonita patsientide osakaal vs platseebo (muutus algväärtusest ≤ 0 modifitseeritud Sharpi koguskooril)

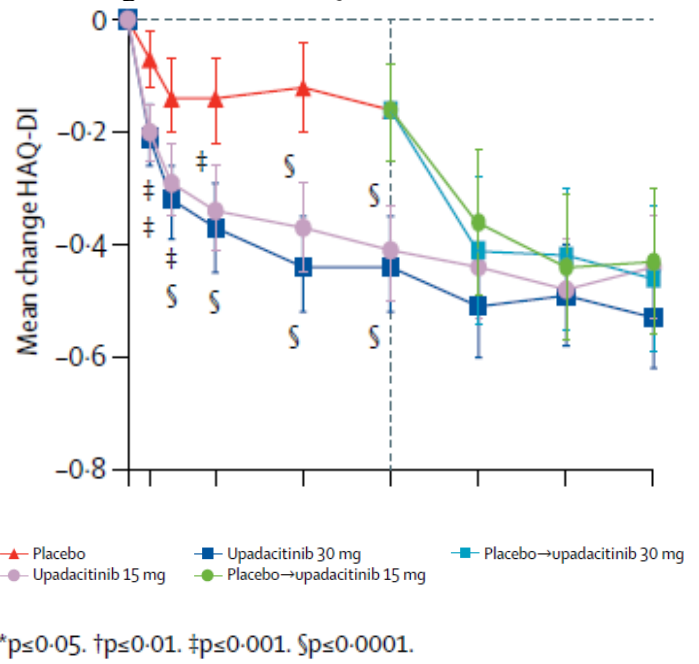


4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel	
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>SELECT-BEYOND (16)</p> <p>Sellesse uuringusse kaasati 499 18-aastast või vanemat patsienti, kellel oli aktiivne reumatoidartriit ja eelnev ebapiisav ravivastus või talumatus bioloogilisele HMR-ile ning said kaasuvat ravi tavapäraste sünteetiliste HMR-idega. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:2:1:1 saama ravi upadatsitiniibiga 15 või 30 mg või platseebot esimese 12. ravinädala jooksul. Edasi said kõik patsiendid ravi upadatsitiniibiga 15 või 30 mg. Kaasati erinevat eelnevat bioloogilist ravi saanud patsiente, mitte ainult varem TNF-α inhibiitoritega ravi saanud.</p> <p>Patsiendid pidid olema saanud RA diagnoosi vähemalt 3 kuud enne uuringusse kaasamist ning vastama 2010a ACR ja EULAR reumatoidartriidi diagnoosi kriteeriumidele. Eelnev bioloogiline ravi pidi olema kestnud vähemalt 3 kuud. Aktiivne RA oli defineeritud ≥ 6 turses liigesega 66 liigesest ja ≥ 6 valuliku liigese 68 liigesest, CRP ≥ 3 mg/l. Kaasuv ravi tavapärase sünteetilise HMR-iga pidi olema kestnud vähemalt 3 kuud ning doos püsinud stabiilsena viimased 4 nädalat enne uuringusse kaasamist.</p> <p>Kaasatud patsientide keskmine haiguse kestvus oli 13,2 aastat. 47% patsientidest olid saanud 1 eelnevat bioloogilist ravimit, 28% kahte ja 25% kolme ravimit. Enamus patsientidel esines kõrge haiguse aktiivsus, keskmine DAS28-CRP oli 5,8 (SD 1,0).</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Upadatsitiniib 15 mg või 30 mg ööpäevas
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo

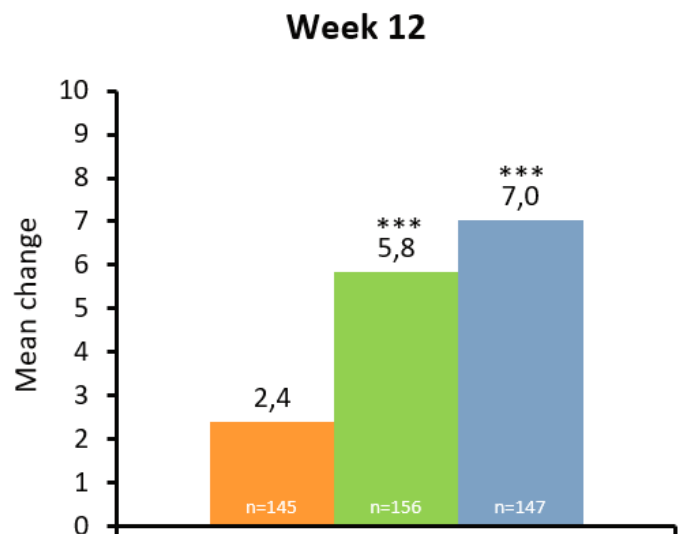
4.2.4 Uuringu pikkus	24 nädalat, sellest 12 nädalat võrdlusravimina platseebo ja edasi ainult aktiivravi												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	1. ACR20 ravivastus vs platseebo 12. ravinädalal 2. DAS28-CRP $\leq 3,2$ vs platseebo 12. ravinädalal												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>ACR20 ravivastus ja DAS28-CRP $\leq 3,2$ 12. ravinädalal</p>  <p>Full analysis set. ***p<0.001 versus PBO</p> <table border="1"> <caption>ACR20 and DAS28 CRP ≤3.2 Results</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>ACR20 (%)</th> <th>DAS28 CRP ≤ 3.2 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PBO (n=169)</td> <td>28,4</td> <td>14,2</td> </tr> <tr> <td>UPA 15 mg QD (n=164)</td> <td>64,6</td> <td>43,3</td> </tr> <tr> <td>UPA 30 mg QD (n=165)</td> <td>56,4</td> <td>42,4</td> </tr> </tbody> </table>	Group	ACR20 (%)	DAS28 CRP ≤ 3.2 (%)	PBO (n=169)	28,4	14,2	UPA 15 mg QD (n=164)	64,6	43,3	UPA 30 mg QD (n=165)	56,4	42,4
Group	ACR20 (%)	DAS28 CRP ≤ 3.2 (%)											
PBO (n=169)	28,4	14,2											
UPA 15 mg QD (n=164)	64,6	43,3											
UPA 30 mg QD (n=165)	56,4	42,4											
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teised tulemusnäitajad olid 12. ravinädalal: ACR50 ja ACR70 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal, DAS28-CRP muutus algväärtusest, muutus algväärtusest HAQ DI ja SF-36 PCS skaalal, 1. ravinädalal ACR20 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal.												
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>ACR50 ja ACR70 ravivastus 12. ravinädalal (% patsientidest)</p>  <p>Full analysis set ***p<0.001 versus PBO</p> <p>DAS28-CRP muutus algväärtusest 12. ravinädalal</p> <table border="1"> <caption>ACR50 and ACR70 Results</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>ACR50 (%)</th> <th>ACR70 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PBO (n=169)</td> <td>11,8</td> <td>6,5</td> </tr> <tr> <td>UPA 15 mg QD (n=164)</td> <td>34,1</td> <td>11,6</td> </tr> <tr> <td>UPA 30 mg QD (n=165)</td> <td>35,8</td> <td>23,0</td> </tr> </tbody> </table>	Group	ACR50 (%)	ACR70 (%)	PBO (n=169)	11,8	6,5	UPA 15 mg QD (n=164)	34,1	11,6	UPA 30 mg QD (n=165)	35,8	23,0
Group	ACR50 (%)	ACR70 (%)											
PBO (n=169)	11,8	6,5											
UPA 15 mg QD (n=164)	34,1	11,6											
UPA 30 mg QD (n=165)	35,8	23,0											

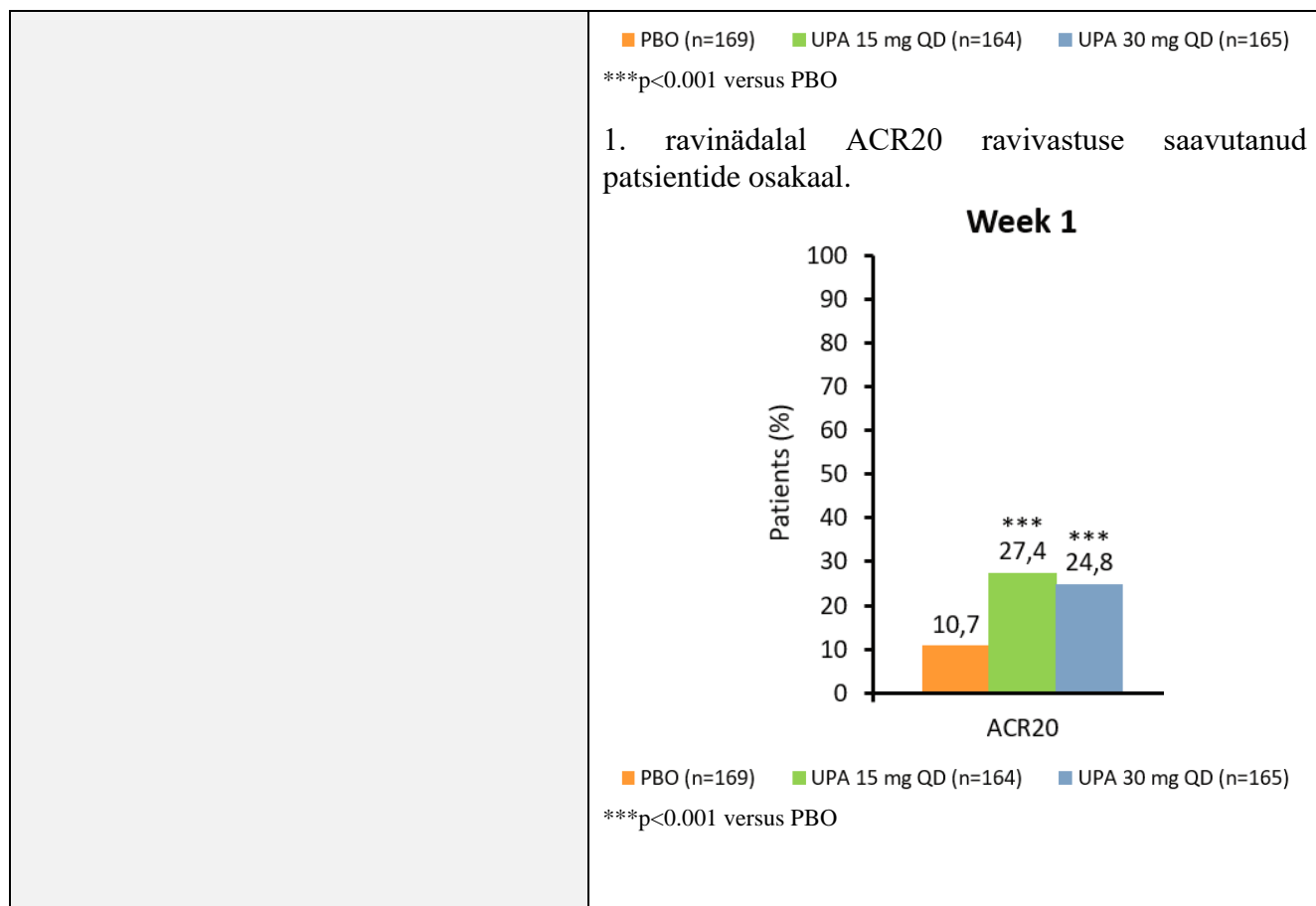


Muutus algväärtusest HAQ DI skaalal 12. ravinädalal



Muutus algväärtusest SF-36 PCS skaalal 12. ravinädalal





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

Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	Ülemiste hingamisteede infektsioonid, akne (10)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Bronhiit, võetohatis, lihtohatis, follikuliit, gripp, aneemia, neutropeenia, hüperkolesteroleemia, köha, kõhuvalu, iiveldus, urtikaaria, väsimus, palavik, suurenenud vere CPK, ALT ja AST, kaalutõus, peavalu (10)
Rasked kõrvaltoimed	Upadatsitiniibi saavatel patsientidel on esinenud tõsiseid ja mõnikord surmaga lõppevaid infektsioone. Kõige sagedamad upadatsitiniibiga seoses teatatud tõsised infektsioonid on muu hulgas pneumoonia ja tselluliit. Reumatoidartriidiga patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvajate, sh lümfoomi tekkeks. Immunomoduleerivad ravimid võivad suurendada pahaloomuliste kasvajate, sh lümfoomi tekkeriski. Kliinilised andmed on hetkel piiratud ja pikaajalised uuringud on pooleli. Kliinilistes uuringutes upadatsitiniibiga täheldati pahaloomuliste kasvajate

	<p>esinemist. JAK-inhibiitoreid, sh upadatsitiniibi, saavatel patsientidel on teatatud süvaveenitromboosi (Deep venous thrombosis, DVT) ja kopsuemboolia (Pulmonary embolism, PE) juhtumitest. Kõrge DVT/PE tekkeriskiga patsientidel tuleb upadatsitiniibi kasutada ettevaatlikult. Riskifaktoriteks, mida tuleks patsiendi DVT/PE riski määramisel arvestada, on kõrgem vanus, rasvumine, anamneesis DVT/PE, patsiendid, kellele tehakse suurem operatsioon ja kellel on pikaajaline liikumisvõime kaotus.</p> <p>Seedetrakti perforatsioonid. (10)</p>
Võimalikud tüsistused	Ravist saadav kliiniline kasu ületab tüsistuste riskid.
<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>Ravi ajal ja pärast ravi upadatsitiniibiga tuleb patsiente hoolikalt jälgida infektsiooninähtude suhtes. Ravi upadatsitiniibiga tuleb katkestada, kui patsiendil tekib tõsine või oportunistlik infektsioon. Ravi upadatsitiniibiga võib jätkata, kui infektsioon on kontrolli all.</p> <p>Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga tuleb patsientidele teha tuberkuloosi (TB) sõeluuring. Upadatsitiniibi ei tohi anda aktiivse tuberkuloosiga patsientidele. Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga tuleb patsientidel, kelle on anamneesis eelnevalt ravimata latentne TB või kellel on TB infektsiooni riskitegurid, kaaluda profülaktilist tuberkuloosivastast ravi.</p> <p>Enne ravi alustamist ja ravi ajal upadatsitiniibiga tuleb teha viirushepatiidi sõeluuring ning jälgida viiruse reaktiveerumise suhtes. Kui ravi ajal upadatsitiniibiga tuvastatakse patsiendil B-hepatiidi viiruse DNA, tuleb konsulteerida maksahaigustele spetsialiseerunud arstiga.</p> <p>Enne ravi alustamist upadatsitiniibiga on soovitatav patsientidele teha kooskõlas kehtivate immuniseerimisjuhistega kõik immuniseerimised, sh profülaktilised võõtohatise vaktsiinid.</p> <p>Suurenenud nahaväheriskiga patsientidele on soovitatav teha naha perioodiline läbivaatus.</p> <p>Reumatoidartriidiga patsientidel on suurem kardiovaskulaarsete häirete risk, upadatsitiniibiga ravitavate patsientide riskitegureid (nt hüpertensioon, hüperlipideemia) tuleb ravida standardravi osana.</p> <p>Ssüvaveenitromboosi/kopsuemboolia (DVT/PE) riskifaktoriteks on kõrgem vanus, rasvumine, anamneesis DVT/PE, suurem operatsioon ja pikaajaline liikumisvõime kaotus. Kui ilmnevad DVT/PE kliinilised nähud, tuleb ravi upadatsitiniibiga katkestada ja patsiente viivitamata hinnata ning seejärel neid sobivalt ravida.</p> <p>Maksaensüüme tuleb hinnata ravi alguses ja seejärel rutiinse raviplaani järgi. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu põhjust soovitatakse uurida viivitamata, et tuvastada potentsiaalsed ravimist põhjustatud maksakahjustused. Kui rutiinse raviplaani käigus täheldatakse ALT või AST taseme tõusu ja kahtlustatakse ravimist põhjustatud maksakahjustust, tuleb ravi upadatsitiniibiga katkestada, kuni selle diagnoosi saab välistada.</p> <p>Annuse kohaldamine kerge või mõõduka neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik.</p> <p>(10)</p> <p>Analüüside jälgimise juhend (10):</p>	

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

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

Ei ole kohaldatav

5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega		
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu <i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i>		
Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaelgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. Tervishoiuteenused	221R	1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi korral, 4-nädalane ravikuur
2. Tervishoiuteenused	224R	2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi korral, 4-nädalane ravikuur
3. Soodusravimid	Adalimumab ja etanertsept	TNF- α inhibiitorid
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud		

ravijuhistes			
<i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. EULAR (European League Against Rheumatism) (7)	2020	Haigust modifitseeriva raviga (HMR) tuleb alustada kohe pärast reumatoidartriidi diagnoosimist.	1a
		RA ravi eesmärk on püsiva remissiooni või haiguse madala aktiivsuse saavutamine igal patsiendil.	1a
		Haiguse ägedas faasis tuleb patsiente jälgida sagedasti (iga 1-3 kuu järel); juhul kui pärast 3 kuud ei ole paranemist või 6 kuu möödudes ei saavutata ravi lõppeesmärki, tuleb ravi muuta.	2b
		Metotreksaat peab kuuluma esmasesse ravistrateegiasse.	1a
		Patsientidel, kelle on metotreksaat vastunäidustatud või esineb varane talumatus, tuleks esmase ravina kasutada leflunomiidi või sulfasalasiini.	1a
		Kui ravi eesmärki ei saavutata esmase tavapärase sünteetilise HMR-iga, tuleb halva prognoosi faktorite puudumisel kaaluda teiste tavapäraste sünteetiliste HMR-ide kasutamist.	5
		Kui ravieesmärki ei saavutata esmase tavapärase sünteetilise HMR strateegiaga, tuleb halva prognoosi faktorite olemasolu korral lisada bioloogiline HMR või sihtmärgistatud sünteetiline HMR.	1a
Nii bHMRe kui ka sihtmärgistatud HMRe tuleks kasutada koos tavapäraste sünteetiliste HMRdega. Patsientidel, kes ei saa kasutada paralleelselt tavapäraseid sünteetilisi HMRe, omavad	1a		

		<p>ravimigruppide eeliseid IL-6 inhibiitorid ja sihtmärgistatud HMRid võrrelduna teiste bHMRidega.</p> <p>Kui ravi ühe bHMR# või sihtmärgistatud HMR## osutub ebaefektiivseks, tuleb kaaluda ravi teiste bioloogilise või sünteetilise sihtmärgistatud HMR-iga; kui üks TNF-α inhibiitor on osustunud ebaefektiivseks, võib patsient kasu saada erineva toimemehhanismiga ravimi kasutamisest või teisest TNF-α inhibiitorist.</p>	<p>#1b ## 5</p>
--	--	--	---------------------

5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega
Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.
Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

JAK-inhibiitorite kasutamist reumatoidartriidi varasemates raviliinides toetab EULARi ravijuhis (7), milles soovitatakse JAK-inhibiitorit samaväärsena kõrvuti bioloogiliste ravimitega RA ravi II faasis, kui tavapärane sünteetiline haigust modifitseeriv ravi ei toimi või patsient seda ei talu/ ravim on vastunäidustatud. Ka NICE juhistes soovitatakse upadatsitiniibi kasutamist peale 2 eelneva konventsionaalse haigust modifitseeriva ravimi kasutamist, samaväärselt TNF- α inhibiitoritega. (19)

Kui esimese bioloogilise ravimina on kasutatud TNF- α inhibiitorit (mis on praegune tavapraktika Eestis vastvalt HK tingimustele), siis selle ebaefektiivsuse puhul on järgneva valikuna eelistatud erineva toimemehhanismiga bioloogiline ravim või sihtmärgistatud sünteetiline HMR teisele TNF- α inhibiitorile (7). Erineva toimemehhanismiga ravimi kasutamise eelistus põhineb registriandmetele, vaatlusuuringutele ja randomiseeritud uuringule. (21, 22, 23)

RA ravi eesmärk on püsiva remissiooni või haiguse madala aktiivsuse saavutamine igal patsiendil (7, 18, 20). Remissiooni saavutamine seostub patsiendi jaoks paremate haiguse kaugtulemuste, elukvaliteedi ja produktiivsusega. Tervishoiusüsteemi jaoks tähendab remissiooni saavutamine vähenenud kulutusi. Äsja avaldatud artiklis, milles hinnati RA remissiooni saavutamise mõju tervishoiu kulustele, leiti, et 19-52% vähenesid otsesed tervishoiukulud ja 37-75% kaudsed kulud. Otseste kulude alla kuulusid arstivisiidid, hospitaliseerimised, analüüsid, uuringud, kirurgilised sekkumised, füsioteraapia ja ortoosid. Kaudsete kulude arvestamisel jälgiti töövõime vähenemist ja kadumist. (17).

Igapäevases praktikas on patsientide ravivastus TNF- α inhibiitoritele erinev, umbes 60% patsientidest saavutab ACR20 ravivastuse ja väiksem osa madala haiguse aktiivsuse või remissiooni. Ebapiisav ravivastuse saamine TNF- α inhibiitoritega võib olla tingitud asjaolust, et nende patsientide liigespõletik ei ole seotud TNF- α ' ga. (24)

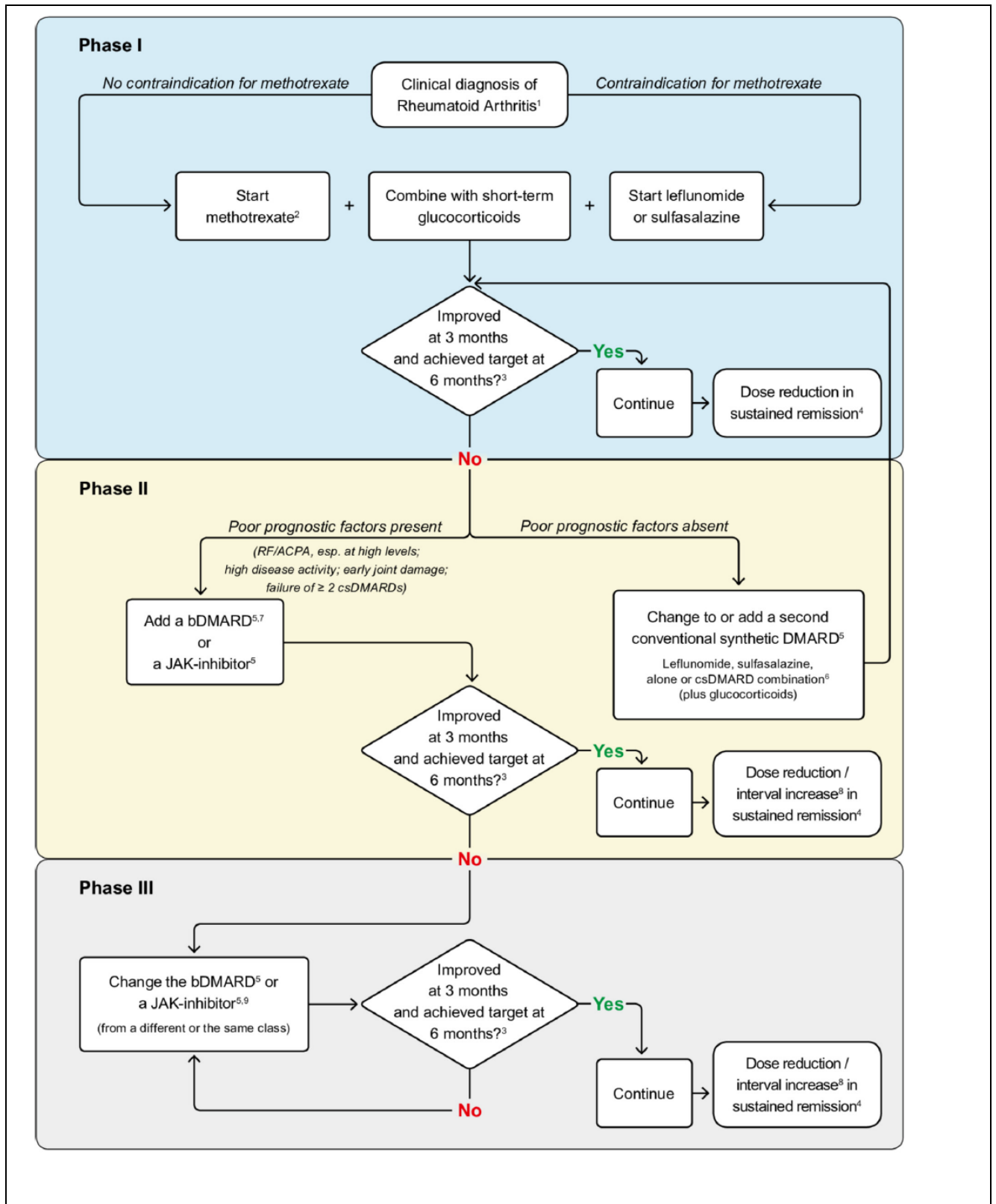
Remissiooni saavutamise tõenäosus on suurem, kui esimese bioloogilise ravimi ebapiisava raviefekti korral kasutatakse järgmise valikuna teise toimemehhanismiga ravimeid. JAK inhibiitor upadatsitiniib on näidanud oma suuremat tõhusust järgneva ravivalikuna peale esimese TNF- α inhibiitori ebaefektiivsust võrrelduna teise TNF- α inhibiitori kasutamisega.

EXXELERATE oli randomiseeritud kontrollitud uuring, milles võrreldi kahe TNF α -inhibiitori (certolizumab + MTX ja adalimumab + MTX) efektiivsust ravivahetuse korral. Uuringusse kaasati 915 \geq 18.a.v. RA patsienti (diagnoos vastavalt 2010 ACR/EULAR kriteeriumitele, kelleol oli kõrge aktiivsusega haigus (keskmine DAS28-ESR 6,5) ning esinesid halva prognoosi faktorid (sh positiivne RF ja/või aCCP). 12. ravinädalal hinnati ravivastuse saavutamist mõlemas grupis (DAS28-ESR \leq 3,2 või DAS28-ESR skoori vähenemine \geq 1,2 algväärtusest) ja vastust mittesaavutanud patsiendid lülitati ümber adalimumabilt certolizumabile ning vastupidi. 21% adalimumabilt certolizumabile ja 19% certolizumabilt adalimumabile lülitatud patsientidest saavutas 12 nädala möödudes madala haiguse aktiivsuse (DAS28-ESR \leq 3,2). Uuringutulemused näitasid, et vaid väiksem osa patsiente sai teise TNF- α inhibiitori kasutamisest raviefekti ja siis enamus patsientidest ei saavutanud madalat haiguse aktiivsust ja remissiooni. (24, 25)

SELECT BEYOND uuringus osales 499 patsienti, keskmine haiguse kestvus oli 13,2 aastat. 47% patsientidest olid saanud eelnevalt ühte, 28% kahte ja 25% kolme bioloogilist ravimit ning enamusel patsientidel oli uuringusse kaasamisel kõrge haiguse aktiivsus (keskmine DAS28-CRP oli 5,8).

12 nädaldaga saavutas madala haiguse aktiivsuse (DAS28-CRP \leq 3,2) 43% ja remissiooni (DAS28-CRP $<$ 2,6) 29% upadatsitiniibi rühma patsientidest (16) (ca kaks korda parem ravitulemus).

Kokkuvõtteks kinnitavad kliinilised uuringud JAK inhibiitorite samaväärset või paremat tõhusust RA ravis võrrelduna TNF- α inhibiitoritega peale tavapäraste sünteetiliste HMRide ebaefektiivsust ning oluliselt paremat tõhusust peale TNF- α ravi ebaefektiivsust sellele järgneva ravivalikuna. Uuringute tulemused kajastuvad ka eelpool refereeritud EULARi ravijuhistes, millele Eesti reumatoloogid oma igapäevases töös tuginevad.



6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Teenuskoodiga 250R ravi alustatakse ainult reumatoloogide ekspertkomisjoni/konsiiliumi otsusel (konsiiliumisse kuulub vähemalt 3 reumatooloogi). Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused raviks ning kes vastab Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus fikseeritud teenuskoodiga 250R ravi alustamise kriteeriumitele (§ 62 lõigetes 6–7, 10–13 sätestatud juhud).

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

Reumatoidartriidi raviks võetakse upadatsitiniibi suukaudselt üks 15 mg tablett 1 kord ööpäevas.

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

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

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

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

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

Teenust osutatakse ambulatoorselt.

7.3 Raviarve eriala

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

E350

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks puuduvad.

Kvaliteetse teenuse tagab teenuse osutajana reumaatiliste haiguste ravis kogunud arst-reumatoloog.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

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).

Personali täiendav väljaõpe ei ole vajalik, kuna kõigis Eesti reumatoloogiakeskustes on olemas hea ettevalmistusega ja kogunud meditsiiniline personal.

7.6 Teenuseosutaja valmisolek

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.

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur ja tingimused on olemas kõigis Eesti reumatoloogiakeskustes, kes on seni osutanud bioloogilise ravi ja JAK-inhibiitoriga ravi teenust (221R, 224R, 250R). Täiendavad investeeringud ja meetmed ei ole vajalikud. AS Ida-Tallinna Keskhaigla, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja SA Pärnu Haigla on koheselt valmis teenust osutama.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	THT teenus 250R loodud 2019. Upadatsiniib kättesaadav THT 250R alt alates aastast 2020.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	250R, diagnoosikood M05-M06 2020 – 38 patsienti 2021 – ca 50 patsienti
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	AS Ida-Tallinna Keskhaigla, SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja SA Pärnu Haigla.
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	250R
8.6 Ravi tulemused Eestis	

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	3		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	75	4	750
2. aasta	100	4	1000
3. aasta	125	4	1250
4. aasta	150	4	1500
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>			
Prognoosi alusteks on JAK-inhibiitoreid saavate patsientide arv ERS Bioloogilise Ravi Registri ning orienteeruv patsientide hulk, kes vajavad ravivahetust 1.valiku bioloogiliselt ravimilt ja kellele oleks näidustatud ravi JAK inhibiitoriga arvestades kaasuvaid ravimeid ja kõrvaltoimete profiili.			

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse raviasutustesse</u>, 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
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	50%	
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	20%	
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	25%	
SA Pärnu Haigla	5%	

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ravi monitoorimiseks lisanduvad : 3004 X 1 (Eriarsti korduv vastuvõtt) 66200 X 1 (Erütrotsüütide settekiirus) 66202 X 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga) 66106 X 2 (AST, ALT) 66102 X 1 (Kreatiniin) 66112 X 1 (C-reaktiivne valk) 66716 X 2 (Gammainterferoon-test, tuberkuloosi sõeluuring) - kord aastas 7903 X 1 (Röntgeniülesvõtte rindkere piirkonnast) - kord aastas.
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>	Samad kui kasutada seniseid teenuses 224R sisalduvaid bioloogilisi ravimeid või teenuses 221R sisalduvaid bioloogilisi ravimeid või soodusravimeid adalimumab ja etanertsept.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Osaliselt teenust 224R ja 221R.
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?	Uusi ravijuhte seoses antud teenusega ei lisandu, sest patsiendid, kellele rakendub taotletav raviteenus, on juba reumatoloogi jälgimisel. Võib väheneda päevaravi juhtude arv (patsientide arvelt, kes saavad 2.valikuna infliximabi).
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid	

<p>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.</p> <p>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehest kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p>Kas töövõimetuslehest kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</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>	

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 müügilooahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

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

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ 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“

farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

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

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <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 tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määral (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>

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

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

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 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.

Patsiendi omaosalus ei ole otstarbekas.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	<p>Teenuse 250R väärkasutamise tõenäosus on väga väike, kuna teenuse osutamiseks on vajalik reumatoloogide konsiiliumi otsus (konsiiliumis vähemalt 3 reumatoologi).</p>
---	--

⁹ Kättesaadav:

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

12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	-
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	-
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberikandjal koopiad.

1. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2011; 365: 2205–2019 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1004965>
2. Silman AJ et al. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002; 4(Suppl 3): S265–S272. <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar578>
3. Klippel JH et al. Rheumatology. Second ed. Mosby, 1998
4. Otsa K et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients- database. Rheumatology International 2013; Volume 33, Issue 4, 955–958 <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-012-2473-6>
5. Bellucci E et al. One year in review 2016: pathogenesis of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34: 793-801 <http://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=10955>
6. O`Shea JJ et al. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2013; 72 (Suppl 2) : ii111-ii115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616338/>
7. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update Annals of the Rheumatic Diseases 2020;79:685-699.
8. Aletaha D et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1580–1588. <http://ard.bmj.com/content/annrheumdis/69/9/1580.full.pdf>
9. Smolen JS et al. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2014; 73: 3-5. <http://ard.bmj.com/content/73/1/3>
10. Upadatsitiniibi ravimi omaduste kokkuvõte <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/upadatsitiniib-epar-product->

information_et.pdf

11. Strand V et al. Discontinuation of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis: Analysis from the Corrona RA Registry. *Rheumatol Ther* 2017; 4: 489-502
12. van Vollenhoven et al Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial *Arthritis Rheumatol*. Vol. 72, No. 10, October 2020, pp 1607–1620
13. Smolen et al Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study *Lancet* 2019 Jun 8;393(10188):2303-231
14. Burmester et al Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial *Lancet* 2018; 391: 2503–12
15. Fleischmann R, et al Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial *Arthritis & Rheumatology* Vol. 71, No. 11, November 2019, pp 1788–1800
16. Genovese MC et al Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial *Lancet* 2018; 391: 2513–24
17. Ostor et al Value of Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Targeted Review *Adv Ther* 2021 Nov 17
18. Rheumatoid arthritis in adults: management; NICE guideline. Published: 11 July 2018 www.nice.org.uk/guidance/ng100
19. Drug treatment for rheumatoid arthritis; <http://pathways.nice.org.uk/pathways/rheumatoid-arthritis>
20. Singh JA, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* Vol. 68, No. 1, January 2016, pp 1–25. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr.22783/pdf>
21. Emery P, Gottenberg JE, Rubbert-Roth A, et al. Rituximab versus an alternative TNF inhibitor in patients with rheumatoid arthritis who failed to respond to a single previous TNF inhibitor: SWITCH-RA, a global, observational, comparative effectiveness study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:979–84; Gottenberg J-E,
22. Brocq O, Perdriger A, et al. Non-TNF-Targeted biologic vs a second anti-TNF drug to treat rheumatoid arthritis in patients with insufficient response to a first anti-TNF drug. *JAMA* 2016;316:1172–80.; 100
23. Gottenberg J-E, Morel J, Perrodeau E, et al. Comparative effectiveness of rituximab, abatacept, and tocilizumab in adults with rheumatoid arthritis and inadequate response to TNF inhibitors: prospective cohort study. *BMJ* 2019;364:l67.)
24. Rubbert-Roth et al Failure of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis: The pros and cons of the early use of alternative biological agents *Autoimmun Rev*. 2019 Dec;18(12)
25. Smolen JS et al Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet* 2016 Dec 3;388(10061):2763-2774

Taotluse esitamise kuupäev	13.12.2021
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Eve-Kai Raussi Eesti Reumatoloogia Selts
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	