

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

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

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Gastroenteroloogide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L.Puusepa 8, Tartu
1.3 Taotleja telefoninumber	7318658, [REDACTED]
1.4 Taotleja e-posti aadress	riina.salupere@kliinikum.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Riina Salupere
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	[REDACTED]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	riina.salupere@kliinikum.ee
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- 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.

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“

Crohni tõbi on seedetrakti krooniline haigus, mille kulus võivad tekkida tüsistused, nagu näiteks perianaalne abstsess ja/või fistul. Perianaalne fistul võib tekkida nii enne soolesümptome kui ka samal ajal soolesümpptomite ilmnemisega. Enamus (70-80%) Crohni tõve perianaalsetest fistulitest on keerukad fistulid. Keerukate fistulite kumulatiivne esinemissagedus Crohni tõve korral on 12-14% ja need fistulid on sageli refraktaarsed tavapärase ravi suhtes. Paljudel juhtudel võtab fistuli täielik paranemine kuid või isegi aastaid ning enam kui 20% ei saavutagi fistuli täielikku paranemist. Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi maailmas on üsna heterogeenne, sest ühtsed ravistandardid puuduvad. Tavaliselt kasutatakse kombinatsiooni erinevatest medikamentoosetest (antibiootikumid, bioloogilised ravimid, immunomodulaatorid) ja kirurgilistest (fistulikäigu küretaaž, *seton*-dreeni paigaldamine, FLAP ja LIFT protseduurid) raviviisidest, aga sellele vaatamata võib kuni 38% patsientidest vajada kas ajutise stoomi rajamist pärasoole väljalülitamiseks soolesisu liikumisest või isegi proktektoomiat.

Darvadstrotseel on kultiveeritud inimese allogeensed mesenhüümi täiskasvanud tüvirakud, mis on eraldatud rasvkoest (kultiveeritud rasvkoe tüvirakud *expanded adipose stem cells, eASC*) ja millel on põletikukohtadele immunomoduleeriv ja põletikuvastane toime.

Darvadstrotseeli efektiivsust ja ohutust Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravis on hinnatud III faasi ADMIRE CD uuringus 212 täiskasvanud patsiendil. Darvadstrotseeli efektiivsust hinnati 24. ja 52.nädalal pärast manustamist. 24.nädalal oli kombineeritud remissiooniga patsientide protsendi erinevus darvadstrotseeli ja platseeborühma vahel uuringu erinevates populatsioonides vahemikus 15,2-20,1%: 50% vs. 34% ITT, 51% vs 36% mITT ja 57% vs 37% PP populatsioonis (kõik erinevused olid statistiliselt olulised). Siinjuures on oluline rõhutada, et 15-20% kasv ravi efektiivsuses saavutati lisaks standardravile (fistuli kirurgiline ettevalmistus koos *seton*-dreeni paigaldamisega ning TNFinhibiitorid ja/või immunomodulaatorid). Kliinilises remissioonis oli 24.nädalal pärast manustamist ITT, mITT ja PP populatsioonides vastavalt 53%, 55% ja 57% patsientides darvadstrotseeli rühmas ja 41%, 43% ja 43% patsientidest platseeborühmas (ravi efektiivsuse erinevus 12,3-13,4%, statistiliselt mitteolulised erinevused). Ravivastus saavutati pärast manustamist 24.nädalal ITT, mITT ja PP populatsioonides vastavalt 66%, 69% ja 70% patsientides darvadstrotseeli rühmas ja 53%, 55% ja 56% patsientidest platseeborühmas (ravi efektiivsuse erinevus 13,0-13,9%, statistiliselt olulised erinevused, va ITT populatsioonis). Saavutatud raviefekt püsis kõigi tulemusnäitajate osas ka pärast 52.nädalat. Kombineeritud remissiooni erinevus darvadstrotseeli rühmas võrdluses platseeboga oli nii mITT kui ka PP populatsioonis 24.nädalal ja 52.nädalal sarnane: vastavalt 15,8% ja 17,7% ning 20,1% ja 17,7% (kõik erinevused võrdluses platseeboga olid statistiliselt olulised). Sarnased tulemused saavutati ka kliinilise remissiooni ja ravivastuse osas. Seega 24.nädalaks saavutatud raviefekt püsis vähemalt 52.nädalani ning ravi darvadstrotseeliga võib vähendada vajadust edasise ravi (sh invaliidistav ravi nagu näiteks ajutine stoom või proktektoomia) järele. Ohutuse osas ei erinenud darvadstrotseel oluliselt platseebost: kõige sagedamini esinenud ravist tingitud kõrvaltoimed oli perianaalne abstsess (*Alofisel* 19,4% patsientidest, kontrollrühm 13,7% patsientidest), proktalgia (*Alofisel* 14,6%, kontrollrühm 11,8%) ja anaalfistul (*Alofisel* 10,7%, kontrollrühm 7,8%). Täpsemad andmed darvadstrotseeli efektiivsuse ja ohutuse kohta on esitatud lõikudes 4.2 ja 4.3.

Eesti Gastroenteroloogide Seltsi poolt 2018. aastal läbiviidud analüüsi alusel on Eestis hetkel 5-6 patsienti, kes vastaksid darvadstrotseeli kasutamise näidustustele (keerukas perianaalne fistul, mis pole paranenud vaatamata senisele ravile, sh bioloogiliste ravimite kasutamisele). Igal aastal võiks lisanduda kuni 5 uut patsienti. Arvestades väikest perianaalsete fistulitega patsientide arvu otsustas Eesti Gastroenteroloogide Selts juhatus, et darvadstrotseeli-ravi on otstarbekas läbi viia bioloogilist ravi saavate Crohni tõve patsientide arvu poolest suurimas Crohni tõve bioloogilist ravi teostavas keskuses Tartu Ülikooli Kliinikumis.

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! <i>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.</i></p>	<p>Darvadstrotseeli (<i>Alofisel</i>) näidustus Euroopa Liidus:</p> <p><i>Alofisel</i> on näidustatud keerukate perianaalsete fistulite raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on remissioonis või kerge ägenemisega sooleseina haarav Crohni tõbi, mille korral fistulid pole piisavalt allunud vähemalt ühele tavapärasele või bioloogilisele ravile. <i>Alofisel</i> tuleb kasutada pärast fistulite töötlemist.</p> <p>Antud taotluse kohaselt on lisaks näidustuses toodud piirangutele sihtrühmaks Crohni tõve patsiendid, kes on eelnevalt perianaalsete fistulite raviks saanud vähemalt ühte bioloogilist ravimit.</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 tervise seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> <p>Crohni tõbi on seedetrakti krooniline haigus, mille kulus võivad tekkida tüsistused, nagu näiteks abstsessid ja fistulid. Perianaalsed fistulid on Crohni tõve sage komplikatsioon, mis võivad tekkida nii enne soolesümptome, kui ka samal ajal soolesümptomite ilmnemisega.¹ Fistulid võivad püsida ka ajal, kui Crohni tõbi on remissioonis või vähese aktiivsusega. Perianaalsete fistulite klassifikatsioone on mitu, aga kliinilises praktikas klassifitseeritakse fistulid kas lihtsateks või keerukateks fistuliteks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lihtne fistul on madala kuluga (allpool sfinterlihast) ja sellel on ainult üks väline avaus; • keerukad fistulid on enamasti retsidiiveeruva kuluga, neil on üks või mitu kõrge kuluga (ülalpool sfinkterlihast) fistulikäiku.¹ <p>Enamus (70-80%) Crohni tõve perianaalsetest fistulitest on keerukad fistulid. Keerukate fistulite esinemissagedus Crohni tõve korral on 12-14%.^{2,3} Keerukad perianaalsed fistulid võivad olla refraktaarsed tavapärase ravi suhtes: paljudel juhtudel võtab fistuli täielik paranemine kuid või isegi aastaid ning enam kui 20% ei saavutalagi fistuli täielikku paranemist.^{4,5} Sarnaselt on ka fistuli retsidiivide määr väga kõrge, ulatudes vaatamata adekvaatsele meditsiinilisele ja kirurgilisele ravile 20-35% juhtudest.^{4,6}</p> <p>Crohni tõve keerukatel perianaalsetel fistulitel on oluline mõju patsientide elukvaliteedile. Uuringus, milles hinnati patsientide elukvaliteeti leiti, et 42% patsientidest oleksid olnud nõus „vahetama“ keskmiselt 5,3 eluaastat perianaalsest haigusest tervenemise vastu, mis iseloomustab hästi haiguse invaliidistavat iseloomu. Patsiente kõige enam häirivateks sümptomiteks olid roojapidamatus (85%), päraakupiirkonna valu (81%), eritis päraakupiirkonnast (78%), füüsilise aktiivsuse piirangud (77%) ja sõltumatuse kadumine (77%). Perianaalsete fistulite sümptomid ja komplikatsioonid piiravad patsientide sotsiaalset suhtlust, töövõimet ning samuti seksuaalsuhteid.⁷ Oluline on ka mõju vaimsele tervisele, nii on patsientidel täheldatud ärevust, depressiivseid mõtteid (73%) ja isegi enesetapumõtteid (13%).⁸</p> <p>Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravis maailmas kasutatakse kombinatsiooni erinevatest medikamentoosetest (antibiootikumid, bioloogilised ravimid, immunomodulaatorid) ja kirurgilistest (fistlikäigu küretaaž, <i>seton</i>-dreeni paigaldamine, FLAP ja LIFT protseduurid) raviviisidest, aga sellele vaatamata võib kuni 38% patsientidest vajada kas ajutise stoomi rajamist pärasoole väljalülitamiseks soolesisu liikumisest või isegi proktektoomiat.⁹ Enamus neist</p>	

raviviisidest on kasutusel ka Eestis.

Eesti Gastroenteroloogide Seltsi poolt 2018. aastal läbiviidud analüüsi alusel on Eestis hetkel 5-6 patsienti, kes vastaksid darvadstrotseeli kasutamise näidustustele (keerukas perianaalne fistul, mis pole paranenud vaatamata senisele ravile, sh bioloogiliste ravimite kasutamisele). Igal aastal võiks lisanduda kuni 5 uut patsienti. Arvestades väikest perianaalsete fistulitega patsientide arvu otsustas Eesti Gastroenteroloogide Selts juhatus, et darvadstrotseeli-ravi on otstarbekas läbi viia bioloogilist ravi saavate Crohni tõve patsientide arvu poolest suurimas Crohni tõve bioloogilist ravi teostavas keskuses Tartu Ülikooli Kliinikumis.

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).

Darvadstrotseel on kultiveeritud inimese allogeensed mesenhüümi täiskasvanud tüvirakud, mis on eraldatud rasvkoest (kultiveeritud rasvkoer tüvirakud; *expanded adipose stem cells, eASC*). Üks vial sisaldab 30 miljoni rakuga (eASC) suspensiooni 6 ml lahuses, mis vastab kontsentratsioonile 5 miljonit rakku/ml.¹⁰

Toimemehhanism

Darvadstrotseel sisaldab kultiveeritud rasvkoer tüvirakke (eASC), millel on põletikukohtadele immunomoduleeriv ja põletikuvastane toime.

Perianaalsed fistulid esinevad tavaliselt soolevalendikku ja pärakuümbruse nahapinda läbistavate lõhedena, mida iseloomustab paikne põletik, mida ägestab bakteriaalne infektsioon ja saastumine roojaga.

Põletikupiirkonnas on aktiveeritud lümfotsüütide infiltratsioon ja põletikuliste tsütokiinide paikne vabanemine. Põletikulised tsütokiinid, eriti aktiveeritud immuunrakkude (st lümfotsüütide) poolt vabastatud IFN- γ , aktiveerivad eASC. Kui eASC on aktiveeritud, halvendavad need aktiveeritud lümfotsüütide vohamist ja vähendavad põletikku soodustavate tsütokiinide vabanemist. See immunoregulaatorne toime vähendab põletikku, mis laseb fistulit ümbritsevatel kudedel paraneda.¹⁰

Kliinilised andmed

Darvadstrotseeli efektiivsust ja ohutust Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravis on hinnatud III faasi ADMIRE CD uuringus (NCT01541579). Tegemist oli juhuslikustatud topeltpimedas paralleelrühmades uuringuga, mis viidi läbi 7 Euroopa riigi ja Iisraeli 49 haiglas ajavahemikus juulist 202 kuni juulini 2015.

Uuringu 24-nädalase jälgimisperioodi tulemused on avaldatud 2016. aastal ajakirjas *Lancet*¹¹ ja 52-nädalase jälgimisperioodi tulemused 2018. aastal ajakirjas *Gastroenterology*¹². Uuringut on lähemalt käsitletud lõigus 4.2.

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 lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

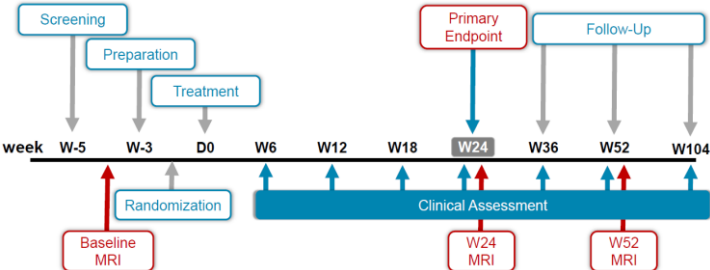
Uuringusse kaasati 212 täiskasvanud patsienti (vanus ≥ 18 eluaastat), kellel olid varasema ravi suhtes refraktaarsed keerukad periaanaalsed drenivad fistulid (vähemalt 6 nädala vältel enne uuringusse kaasamist). Patsientidel oli 6 kuu vältel enne uuringusse kaasamist Crohni tõbi remissioonis või kerge ägenemisega ($CDAI \leq 220$). Patsiendid olid refraktaarsed vähemalt ühe raviviisi suhtes alljärgnevatest: antibiootikumid tsiprofloksatsiin või metronidasool

(maksimaalselt 25% uuringupopulatsioonist), immunomodulaatorid asatopriin, 6-merkaptopuriin või metotreksaat, või TNF inhibiitorid. Fistulitel võis olla maksimaalselt 2 sisemist ja 3 välimist avaust.

Patsientide demograafilised andmed (ITT populatsioon) on esitatud allolevas tabelis (Cx601 on darvadstrotseeli kood enne INN nime ja kaubandusliku nime omistamist):

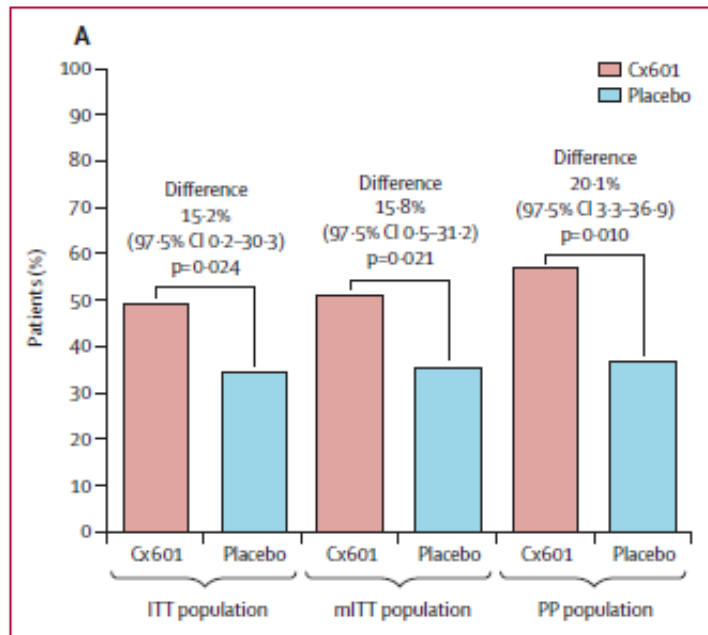
	Cx601 (n=107)	Placebo (n=105)
Age (years)	39.0 (13.1)	37.6 (13.1)
Sex		
Male	60 (56%)	56 (53%)
Female	47 (44%)	49 (47%)
Ethnic origin		
Caucasian	100 (93%)	96 (91%)
Black	4 (4%)	1 (1%)
Other	0	1 (1%)
Missing	3 (3%)	7 (7%)
Weight (kg)	73.9 (15.0)	71.3 (14.9)
Crohn's disease duration (years)	12.1 (10.0)	11.3 (8.9)
Crohn's disease treatment in past 6 months		
Antibiotics	82 (77%)	74 (70%)
Immunomodulators	89 (83%)	77 (73%)
Anti-TNF	83 (78%)	84 (80%)
Concomitant Crohn's disease treatments (stratification factor)		
Anti-TNF	37 (35%)	33 (31%)
Immunomodulators	16 (15%)	22 (21%)
Anti-TNF and immunomodulators	28 (26%)	31 (30%)
Neither	26 (24%)	19 (18%)
Other concomitant Crohn's disease treatments (safety population)		
Antibiotics	56/103 (54%)	41/102 (39%)
Glucocorticoids	6/103 (5%)	7/102 (6%)
None	43/103 (41%)	57/102 (55%)
Perianal Crohn's Disease Activity Index score*	6.8 (2.5)	6.6 (2.9)
Fistula internal openings (safety population)		
0	0/103	1/102 (1%)
1	82/103 (80%)	90/102 (88%)
2	21/103 (20%)	11/102 (11%)
Fistula external openings (safety population)		
1	58/103 (56%)	73/102 (72%)
2	37/103 (36%)	25/102 (25%)
>2	8/103 (8%)	4/102 (4%)
Crohn's Disease Activity Index score†	88.7 (48.8)	94.2 (58.7)
Inflammatory Bowel Disease Questionnaire score‡	174.1 (31.2)	169.1 (36.7)
C-reactive protein (nmol/L)	81.9 (123.8)	64.8 (102.9)
Haemoglobin (g/L)	134 (13)	135 (13)

Data are mean (SD) or number (%). Percentages might not always add up to exactly 100% as a result of rounding. Cx601=allogeneic, expanded, adipose-derived stem cells. TNF=tumour necrosis factor. *Scores range from 0 to 20; higher scores suggest more severe disease. †Scores range from 0 to 600; higher scores suggest more severe disease. ‡Scores range from 32 to 224; higher scores suggest better quality of life.

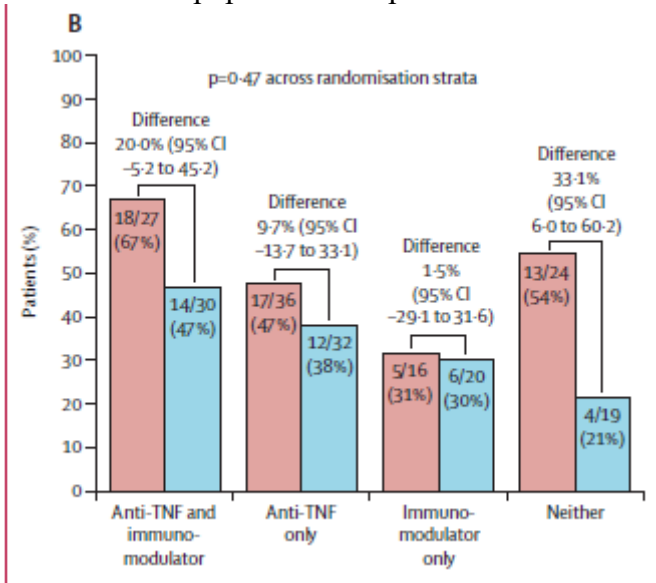
	<p>Kokkuvõtvalt - demograafilised, Crohni tõve ravi, fistulite ja põletikunäitajad olid ravirühmades sarnased.</p> <p>Efektiivsust hinnati ITT populatsioonis, modifitseeritud ITT populatsioonis (mITT) ja protokollijärgses (PP). ITT populatsiooni moodustasid kõik randomiseeritud patsiendid (N=212), mITT populatsiooni moodustasid kõik randomiseeritud patsiendid, kes said ravi, ja kelle kohta olid olemas vähemalt ühe algtaseme järgse efektiivsuse hindamise andmed (N=204; 4 patsienti Cx601 ja 3 patsienti platseebo rühmas ei saanud erinevatel põhjustel ravi, lisaks ei olnud 1 platseeborühma patsienti kohta olemas järelkontrolli andmeid). PP populatsiooni moodustasid patsiendid, kes järgisid kõiki uuringus ettenähtud hindamisi (N=170). Ohutust hinnati ohutuse populatsioonis (N=205; kõik ravitud patsiendid).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama ravi kas darvadstrotseeliga (ühekordne intralesionaalne süste 120 miljonit eASC rakku (4 viaali; 6 ml viaalis) või platseeboga (ühekordne intralesionaalse süste 24 ml füsioloogilise lahusega).</p> <p>Mõlema rühma patsiendid läbisid 2 nädalat enne ravimi manustamise visiiti fistuli kirurgilise ettevalmistuse, mis hõlmas patsiendi üldanesteesias uurimist, fistulikäigu küretaazi ning vajadusel <i>seton</i>-dreeni paigaldamist (eemaldati ravimi manustamise visiidil).</p> <p>Põhimõtteliselt oli fistuli ettevalmistamise visiidil tegemist tavapärase standardraviga, seega said patsiendid uuringus standardravi + darvadstrotseeli või standardravi + platseebot.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Standardravi + platseebo, vt 4.2.2</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu esmast tulemusnäitajat hinnati 24.nädalal pärast süstimist, edasine järelkontroll oli planeeritud 36., 52. ja 104.nädalal.</p> <p>Uuringu üldskeem on esitatud alloleval joonisel:</p>  <p>The diagram illustrates the trial timeline from week W-5 to W104. Key events include: Screening (W-5), Preparation (W-3), Treatment (D0), Randomization (W-3), Baseline MRI (W-3), Clinical Assessment (W6, W12, W18, W24, W36, W52, W104), Primary Endpoint (W24), and Follow-Up (W36, W52, W104). MRI scans are performed at W24 and W52.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud remissioon 24.nädalal:</p> <ul style="list-style-type: none"> kõigi algtasemel dreninud ravitud fistulite väliste avauste sulgumine (vaatamata õrnale sõrmega komprimeerimisele) ja >2cm kogumite puudumine ravitud fistulite juures ≥ 2suunas 3-st ravist mitteteadliku MRT hindaja hinnangul.

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Tulemused esmase tulemusnäitaja osas ITT, mITT ja PP populatsioonis 24.nädalal:



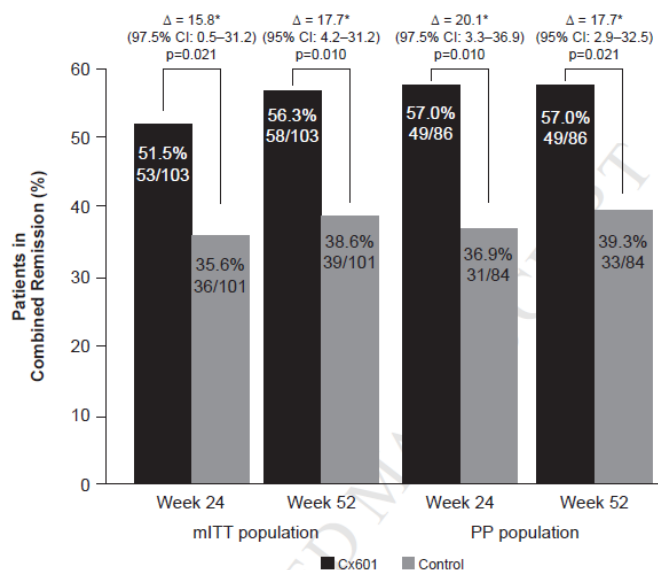
Tulemused esmase tulemusnäitaja osas stratifitseerimise rühmades ITT populatsioonis pärast 24 nädalat:



24.nädalal täheldati nii ITT, mITT kui ka PP populatsioonides esmase tulemusnäitaja osas darvadstrotseeli statistiliselt olulist paremust võrdluses platseeboga (kombineeritud remissiooniga patsientide protsendi erinevus 15,2-20,1%; 50% vs. 34% ITT, 51% vs 36% mITT ja 57% vs 37% PP populatsioonis). Oluline on rõhutada, et 15-20% ravi efektiivsuse paranemine on saavutatud lisaks standardravile (fistuli kirurgiline ettevalmistus koos *seton*-dreeni paigaldamisega).

Stratifitseerimise rühmades oli suurim erinevus patsientidel, kes ei saanud Crohni tõve raviks ei TNF inhibiitoreid ega immunomodulaatoreid (33,1%) ja patsientidel, kes said nii

TNF inhibiitorid kui ka immunomodulaatoreid (20,0%). Tulemused esmase tulemusnäitaja osas mITT ja PP populatsioonis 24. ja 52.nädalal:



Erinevus patsientide osas, kellel saavutati kombineeritud remissioon, oli nii mITT kui ka PP populatsioonis 24.nädalal ja 52.nädalal sarnane: vastavalt 15,8% ja 17,7% ning 20,1% ja 17,7% (kõik erinevused võrdluses platseeboga olid statistiliselt olulised).

Seega 24.nädalaks saavutatud raviefekt püsis vähemalt 52.nädalani.

Uuringu 104.nädala järelkontrolli tulemusi ei ole veel avaldatud.

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

Peamised teised tulemusnäitajad:

- kliiniline remissioon: kõigi algtasemel dreeninud ravitud fistulite väliste avauste sulgumine (vaatamata õrnale sõrmega komprimeerimisele)
- ravivastus: $\geq 50\%$ kõigi ravitud fistulite väliste avauste sulgumine, mis algtasemel dreenisid

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Kliiniline remissioon ja ravivastus 24.nädalal ITT, mITT ja PP populatsioonis (tabel on paremini nähtav taotlusele lisatud publikatsioonis Panes et al., 2016, Tabel 2):

	Intention-to-treat population				Modified intention-to-treat population				Secondary per-protocol population			
	Cx601 (n=107)	Placebo (n=105)	Difference (95% CI)*	p value	Cx601 (n=103)	Placebo (n=101)	Difference (95% CI)*	p value	Cx601 (n=99)	Placebo (n=95)	Difference (95% CI)*	p value
Clinical remission by week 24	57 (53%)	43 (41%)	12.3% (-1.0 to 25.7)	0.064	57 (55%)	43 (43%)	12.8% (-0.8 to 26.4)	0.057	56 (57%)	41 (43%)	13.4% (-0.5 to 27.4)	0.052
Response by week 24	71 (66%)	56 (53%)	13.0% (-0.1 to 26.1)	0.054	71 (69%)	56 (55%)	13.5% (0.3 to 26.7)	0.045	69 (70%)	53 (56%)	13.9% (0.4 to 27.4)	0.041

Data are number (%), unless otherwise specified. Cx601=allogeneic, expanded, adipose-derived stem cells. *Difference in percentages.

Kliiniline remissioon ja ravivastus 24. ja 52.nädalal mITT ja PP populatsioonis (tabel on paremini nähtav taotlusele lisatud publikatsioonis Panes et al., 2018, Tabel 1):

Endpoint	mITT population						PP population					
	Cx601		Control		Treatment difference ^a	P	Cx601		Control		Treatment difference ^a	P
	(n = 103), n (%)	(n = 101), n (%)	(95% CI)	(n = 99), n (%)			(n = 95), n (%)	(95% CI)				
Clinical remission by week 24	57 (55.3)	43 (42.6)	12.8 (-0.8 to 26.4)	.057	56 (56.6)	41 (43.2)	13.4 (-0.5 to 27.4)	.052				
Clinical remission by week 52	61 (59.2)	42 (41.6)	17.6 (4.1 to 31.1)	.013	59 (59.6)	40 (42.1)	17.5 (3.6 to 31.3)	.015				
Response by week 24	71 (68.9)	56 (55.4)	13.5 (0.3 to 26.7)	.045	69 (69.7)	53 (55.8)	13.9 (0.4 to 27.4)	.041				
Response by week 52	68 (66.0)	56 (55.4)	10.6 (-2.8 to 23.9)	.128	66 (66.7)	53 (55.8)	10.9 (-2.8 to 24.5)	.120				

Data at 24 weeks published in Panés et al.¹⁷
^aDifference in percentage points.

Uuringu tulemused näitavad, et 24.nädalal saavutatud tulemused kliinilise remissiooni ja ravivastuse osas püsisid praktiliselt samal tasemel ka 52.nädalal. Seega ravi darvadstrotseeliga vähendab vajadust edasise ravi järele või lükkab seda edasi.

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	
Ohutusandmete kokkuvõte on võetud <i>Alofisel</i> ravimiomaduste kokkuvõttest. ¹⁰	
Kõige sagedamini esinevad ravist tingitud kõrvaltoimed on anaal abstsess (<i>Alofisel</i> 19,4% patsientidest, kontrollrühm 13,7% patsientidest), proktalgia (<i>Alofisel</i> 14,6%, kontrollrühm 11,8%) ja anaalfistul (<i>Alofisel</i> 10,7%, kontrollrühm 7,8%).	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Ei ole teatatud.
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	<i>Infektsioonid:</i> anaalabstsess <i>Seedetrakti häired:</i> proktalgia* anaalfistul <i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused:</i> protseduuriaegne valu* *määratletud kui reaktsioonid ettevalmistumisele, mis ilmnevad kuni seitsme päeva jooksul pärast fistuli ettevalmistust raviks
Rasked kõrvaltoimed	Ei ole teatatud.
Võimalikud tüsistused	<i>Anaalabstsess</i> Kuni 52.nädalani oli <i>Alofisel</i> ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 20 (19,4%) ja 14 (13,7%) patsiendil kujunenud vastavalt 21 ja 19 anaalabstsessi, millest oli vastavalt 4 ja 5 rasket kõrvalnähtu (3,9% mõlema rühma patsientidest). Kuni 104.nädalani oli <i>Alofisel</i> ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 15 (14,6%) ja 8 (7,8%) patsiendil kõrvalnähuna tekkinud vastavalt 15 ja 9 anaalabstsessi. <i>Proktalgia</i> Kuni 52.nädalani oli <i>Alofisel</i> ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 15 (14,6%) ja 12 (11,8%)

	<p>patsiendil kõrvalnähuna tekkinud 20 ja 17 proktalgia juhtu, millest ükski ei olnud raske kuni 104.nädalani. <i>Alofisel</i> rühmas ei olnud ühtegi patsienti, kellel oleks esinenud raske proktalgia juhte ja kontrollrühmas esines 3,9% patsientidest 4 kõrvalnähujuhtu.</p> <p><i>Anaalfistul</i></p> <p>Kuni 52.nädalani oli <i>Alofisel</i> ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 11 (10,7%) ja 8 (7,8%) patsiendil kõrvalnähuna tekkinud vastavalt 12 ja 8 anaalfistulit, millest ükski polnud raske. Kuni 104.nädalani oli <i>Alofisel</i> ja kontrollrühma patsientidest vastavalt 5 (4,9%) ja ühel (<1,0%) patsiendil kõrvalnähuna välja arenenud 5 ja 1 rasket anaalfistulit.</p>
<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>Kuna kõrvaltoimed ja tüsistused olid seotud fistuli enda kulu ja/või selle kirurgilise raviga, mitte <i>Alofisel</i> manustamisega, siis ei erine nende ravi tavapärasest ravist.</p>	
<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Ei ole asjakohane.</p>	

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

<p>Alternatiivi liik</p> <p><i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p>Alternatiiv</p> <p><i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p>Lisaselgitus / märkused</p> <p><i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>
<p>1. Anuse operatsioon</p>	<p>OJ2121</p>	<p>Alternatiivina võib käsitleda fistuli kirurgilist ravi (küretaaž, seton-dreeni paigaldus, fistuli seesmise ava sulgemine jt), mida ADMIRE CD uuringus kasutati standardravina nii darvadstrotseeli kui ka platseeborühma patsientidel. Darvadstrotseel+standardravi oli nii</p>

		esimate kui ka teisete tulemusnäitajate osas oluliselt efektiivsem kui platseebo+standardravi (vt lõik 4.2).	
2. Ulatuslik operatsioon peen- või jämesoolel, kaasuva haigusega	DRG kood 148	Ravi darvadstrotseeliga vähendab või lükkab edasi operatsioonide (ajutine stoom või proktektoomia) vajadust.	
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. ECCO ¹	2017	Darvadstrotseel on uus raviviis, mis veel ravijuhistes ei kajastu. Darvadstrotseel oodatavalt lisatakse ECCO juhistesse 2019.aasta esimeses pooles.	
		<ul style="list-style-type: none"> • esimese valiku ravi: abstsessi dreenimine • esimese valiku medikamentoosne ravi: TNF inhibiitorid, kombinatsioonis antibiootikumide ja/või tiopuriinidega • säilitusravi: tiopuriinid, infliksimab või adalimumab, <i>seton</i>-dreen, või dreenimise ja medikamentoosse ravi kombinatsioon • kirurgiline ravi: medikamentoosse ravi suhtes refraktaarsetel juhtudel võib olla vajalik ajutise stoomi rajamine pärasoole väljalülitamiseks soolesisu liikumisest või isegi proktektoomia 	
2. ECCO-ESCP ¹³		Darvadstrotseel on uus raviviis, mis veel ravijuhistes ei kajastu. Eeldatavasti lisatakse darvadstrotseel ECCO-ESCP juhistesse 2019. aasta esimeses pooles.	
		<ul style="list-style-type: none"> • kirurgiline ravi: <i>seton</i>-dreene paigaldamine pärast abstsessi dreenimist; medikamentoosse ravi suhtes refraktaarsetel juhtudel võib olla vajalik ajutise stoomi rajamine pärasoole väljalülitamiseks soolesisu liikumisest või isegi proktektoomia • säilitusravi: tiopuriinid, infliksimab 	

		või adalimumab, <i>seton</i> -dreen, või dreenimise ja medikamentoosse ravi kombinatsioon	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Darvadstrotseeli on võrdluses alternatiivse tõendus põhise raviviisiga (fistulikäigu küreetaaz ning vajadusel <i>seton</i>-dreeni paigaldamine) uuritud 212 patsiendil III faasi juhuslikustatud topeltpimedas platseebokontrolliga ADMIRE CD uuringus.</p> <p>Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kombineeritud remissioon, peamises teisesed tulemusnäitajad olid kliiniline remissioon ja ravivastus, mida hinnati ITT, mITT ja PP populatsioonides (vt tulemusnäitajate ja populatsioonide määratlusi lõigust 4.2).</p> <p>Darvadstrotseeli efektiivsust hinnati 24. ja 52.nädalat pärast manustamist. 24.nädalat pärast manustamist oli kombineeritud remissiooniga patsientide protsendi erinevus darvadstrotseeli ja platseeborühma vahel uuringu erinevates populatsioonides vahemikus 15,2-20,1%: 50% vs. 34% ITT, 51% vs 36% mITT ja 57% vs 37% PP populatsioonis (kõik erinevused olid statistiliselt olulised). Siinjuures on oluline, et 15-20% ravi efektiivsuse paranemine saavutati lisaks standardravile (fistuli kirurgiline ettevalmistus koos <i>seton</i>-dreeni paigaldamisega ning TNF inhibiitorid ja/või immunomodulaatorid).</p> <p>Kliinilises remissioonis oli 24.nädalat pärast manustamist ITT, mITT ja PP populatsioonides vastavalt 53%, 55% ja 57% darvadstrotseeli rühmas ja 41%, 43% ja 43% platseeborühmas (ravi efektiivsuse erinevus 12,3-13,4%, statistiliselt mitteolulised erinevused).</p> <p>Ravivastus saavutati pärast 24.nädalat ITT, mITT ja PP populatsioonides vastavalt 66%, 69% ja 70% patsientides darvadstrotseeli rühmas ja 53%, 55% ja 56% patsientidest platseeborühmas (ravi efektiivsuse erinevus 13,0-13,9%, statistiliselt olulised erinevused, va ITT populatsioonis). Saavutatud raviefekt püsis kõigi tulemusnäitajate osas ka pärast 52.nädalat. Kombineeritud remissiooni erinevus darvadstrotseeli rühmas võrdluses platseeboga oli nii mITT kui ka PP populatsioonis 24.nädalal ja 52.nädalal sarnane: vastavalt 15,8% ja 17,7% ning 20,1% ja 17,7% (kõik erinevused võrdluses platseeboga olid statistiliselt olulised). Sarnased tulemused saavutati ka kliinilise remissiooni ja ravivastuse osas (vt lõik 4.2). Seega võib väita, et 24.nädalaks saavutatud raviefekt püsib vähemalt 52.nädalani ning ravi darvadstrotseeliga vähendab vajadust edasise ravi (sh invaliidistav ravi nagu näiteks ajutine stoom või proktektoomia) järele või vähemalt lükkab seda edasi.</p>			

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.

Alljärgnevad juhised on võetud *Alofisel* ravimiomaduste kokkuvõttest.¹⁰

Kooskõlas keerukate perianaalsete fistulite ravinõuetega on enne ravi vajalik patsiendi fistulite kirjeldamine. Enne *Alofisel*-ravi alustamist peab kirurg veenduma, et puuduvad abstsessid ja et paikne limaskestahaigus on kergelt ägenenud või remissioonis. Abstsessi korral on vajalikud sisselõiked ja dreenaž ning vajadusel asetada *seton*-dreen tavapäraste kirurgiliste protseduuride kohaselt.

Enne *Alofisel* manustamist tuleb fistulite kanaleid järgmiselt töödelda:

Kui paigaldatud on *seton*-dreenid, tuleb need kõigepealt eemaldada. Fistulite kanalite töötlemine koosneb järgmistest etappidest.

a) Tuvastage fistulite siseavade asukohad. Selleks on soovitatav süstida naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahus läbi väliavade, kuni see väljub läbi siseavade. Mis tahes muu aine (nt vesinikperoksiid, metüleensinine, joodi lahus või hüpertooniline glükoosilahus) süstimine läbi fistuli kanali ei ole lubatud, kuna need ained seavad ohtu süstitavate rakkude elujõulisuse.

b) Tehke kõigile fistuli kanalitele metallküretiga jõuline küretaaž, pöörates erilist rõhku sisemistele avadele.

c) Sulgege sisemised avad õmbluste abil.

Pärast fistli kanalite töötlemist tuleb *Alofisel* manustada järgmiselt:

1. Ettevalmistamine

a) Resuspendeerige rakud, koputades kergelt viaalide põhja, kuni saate homogeeni suspensiooni, vältides samas mullide moodustumist. Igat viaali tuleb kasutada kohe pärast resuspendeerimist, et vältida rakkude uuesti settimist.

b) Eemaldage viaalilt kork, pöörake viaal tagurpidi ja tõmmake kogu sisu õrnalt tavapärase nõelaga (mitte peenem kui 22G) süstlasse.

c) Soovitud süstimiskohtadeni ulatumiseks asendage nõel pikema nõelaga, mis ei tohi samuti olla peenem kui 22G. Vajalik on spinaalanesteesia nõel, mille pikkus on umbes 90 mm.

d) Korrake samme a, b ja c iga viaali korral üksteise järel pärast eelneva viaali rakkude süstimist.

2. Süstimine

Siseavade jaoks tuleb kasutada kahte viaali ja väliavade jaoks kahte ülejäänud viaali. Nagu koesisesel süstimisel tavapärase, tuleb veresoonesisese manustamise vältimiseks vahetult pärast nõela otsa ettenähtud süstekohta sisestamist süstla kolbi kergelt tagasi tõmmata.

a) Süstimine fistli kanalite siseavade ümber: sisestage nõel läbi päraku ja toimige järgmiselt:

- Kui on vaid üks siseava, süstige mõlema viaali sisu (üksteise järel) väikeste kogumitena üksikut siseava ümbritsevasse koesse.
- Kui on kaks siseava, süstige kahest viaalist esimese viaali sisu väikeste kogumitena ühte siseava ümbritsevasse koesse. Seejärel süstige teise viaali sisu teist siseava ümbritsevasse koesse ja tekitage rakususpensiooni väikesed kogumikud.

b) Süstimine piki fistuli kanali seinu: sisestage nõel läbi väliavade ja tehke fistulite valendikus järgmised toimingud:

- Kui on vaid üks väliava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu pindmiselt piki fistli kanali seinu koesse, tekitades rakususpensiooni väikesed kogumikud.
- Kui on kaks või kolm väliava, süstige mõlema ülejäänud viaali sisu võrdselt vastavate kanalite vahel.

Süstimine piki fistuli kanali seinu tuleb teha vastavalt eelteadmistele fistulite kanalite anatoomia ja topoloogia kohta, mis on saadud fistulite kirjeldamisel. Rakkude lekkimise vältimiseks veenduge, et rakke ei süstitaks fistuli kanali valendikku.

Masseerige pehmelt väliavasid ümbritsevat piirkonda 20...30 sekundit ja katke väliavad steriilse sidemega.

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)

Arvestades perianaalsete fistulitega patsientide arvu otsustas Eesti Gastroenteroloogide Selts juhatus, et darvadstrotseeli-ravi on otstarbekas läbi viia bioloogilist ravi saavate Crohni tõve patsientide arvu poolest suurimas Crohni tõve bioloogilist ravi teostavas keskus Tartu Ülikooli Kliinikumis.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või

Tegemist on statsionaarse teenusega.

päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Gastroenteroloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Eesti Gastroenteroloogide Seltsi poolt 2018. aastal läbiviidud analüüsi alusel on Eestis hetkel 5-6 patsienti, kes vastaksid darvadstrotseeli kasutamise näidustustele (keerukas perianaalne fistul, mis pole paranenud vaatamata senisele ravile, sh bioloogiliste ravimite kasutamisele). Igal aastal võiks lisanduda kuni 5 uut patsienti. Eesti Gastroenteroloogide Seltsi poolt läbiviidud analüüsist selgus, et ravi darvadstrotseeliga vajaks aastas umbes 5 patsienti (esimesel aastal võib patsientide arv olla 1-2 patsiendi võrra suurem). Kui kõiki patsiente ravitakse Eesti ühes haiglas, siis on patsientide arv piisav kvaliteetse teenuse osutamiseks vajaliku kogemuse omandamiseks.
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>	
Gastroenteroloogid koostöös kirurgidega otsustavad Crohni tõve fistulitega kulu korral patsiendi edasise parima käsitluse. Patsient viibib ravil gastroenteroloogia osakonnas. Teenust hakkaks osutama 1-2 üldkirurgi Tartu Ülikooli Kliinikum. Kirurgide praktilise väljaõppe mõnes suures Euroopa keskuses korraldab ja rahastab ravimi müügiloa hoidja Takeda (vastava koolituse läbinud kirurgi(de) olemasolu on ka ravimifirma Takeda eeltingimus ravimi tarnimiseks vastavasse keskusesse).	
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>	
Tartu Ülikooli Kliinikumil on olemas tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud ruumid, meditsiiniseadmed ja teenused (sh koostöö haiglaapteegi ja osakondade vahel lühikese säilivusajaga ravimite tellimisel). Tartu Ülikooli Kliinikumi gastroenteroloogia osakond on suurim gastroenteroloogia erialal statsionaarset teenust osutav osakond Eestis. Gastroenteroloogia osakonnas töötavad gastroenteroloogid omavad valmisolekut darvadstrotseeliga ravi alustama koheselt seejärel kui kirurgidel praktiline väljaõpe läbitud.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	N/A
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse	N/A

osutamise kordade arv aastate lõikes	
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	Üks ravijuht hõlmab darvadstrotseeli ühekordset manustamist (kodeeritakse raviarvele 1 kord). Ravivastusega patsientidel on võimalik esimese aasta vältel pärast esmakordset manustamist saada ravim vajadusel üheks täiendavaks ravikorraks 50%-lise allahindlusega (vt lõik 11). Jooksva aasta (mitte kalendriaasta) jooksul saab tervishoiuteenust ühele patsiendile maksimaalselt osutada (kodeerida) 2 korda.		
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	6	6 x 1 + 3 x 1	9
2. aasta	5	5 x 1 + 2 x 1	7
3. aasta	5	5 x 1 + 2 x 1	7
4. aasta	5	5 x 1 + 2 x 1	7
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>			
Esimesel aastal saab ravi 6 patsienti ja järgmistel aastatel lisandub igal aasta 5 uut patsienti. Igal jooksval aastal saab ühekordset kordusravi umbes 50% patsientidest (vastavalt 3 patsienti 1. ravialastal ja 2 patsienti 2.-4. aastal).			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	
Tartu Ülikooli Kliinikum	gastroenteroloogia	100% gastroenteroloogia	

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse</i>	ei ole
---	--------

<i>osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal _____ raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	ei ole
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>	Uus teenus väldib või lükkab edasi Crohni tõve perianaalsete fistulite invaliidistavat kirurgilist ravi (DRG kood 148, ajutine stoom või proktektomia).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	Tegemist ei ole uute ravijuhtudega, patsiente on seni ravitud alternatiivsete tervishoiuteenustega (küretaaž, seton-dreeni paigaldamine, TNF inhibiitorid ja/või immunomodulaatorid).
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Fistuli kirurgiline ettevalmistus ravimi süstimiseks (fistuli uurimine üldanesteesias, küretaaž ja vajadusel seton-dreeni paigaldamine) 2-3 nädalat enne darvadstrotseeli manustamist.
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>	Uus teenus väldib või lükkab edasi Crohni tõve fistulite invaliidistavat kirurgilist ravi (DRG kood 148, ajutine stoom või proktektomia).
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab	Fistuli paranemisel võib inimene minna tagasi tööle

teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	(juhul fistuli või fistuli tüsistuste tõttu viibis töövõimetuslehel), teaduslikult tõendatud andmed selle kohta puuduvad.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	ei ole teada

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehnoogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).

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

Ravimifirma Takeda on tervishoiuteenuse rahastamiseks välja pakkunud järgmise riskijagamise skeemi (konfidentsiaalne teave):

- Ühe ravikorra maksumus *Alofisel* on [redacted] €.

- [redacted]
- [redacted]

Tervishoiuteenusest tulenevad Eesti Haigekassa kulu arvutused 1. aastal on leitavad taotlusele lisatud Exceli failist:

- Kui eeldada, et ravivastus saavutatakse 2/3 patsientidest (66,66%), ja et esimese aasta vältel kasutatakse ravimit teistkordselt 50% patsientidest, kujuneb tervishoiuteenuse netohinnaks 6 ravitud patsiendi korral [redacted] €.
- Kui eeldada, et ravivastus saavutatakse 1/2 patsientidest (50%), ja et esimese aasta vältel kasutatakse ravimit teistkordselt 100% patsientidest, kujuneb tervishoiuteenuse hinnaks 6 ravitud patsiendi korral [redacted] €.

Tõenäoliselt on esimes(t)el kasutamise aasta(te)l realistlikum viimane variant (praktilise kasutamiskogemuse puudumise tõttu), seetõttu on farmakoökonomilises analüüsis lähtutud sellest.

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

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

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“

⁹ Kättesaadav:

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

Cx601 koos standardraviga oli saavutatud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY) osas kasulik, kui ainult standardravi: 40-aastase ajahorisondi vältel saavutati vastavalt 13,91 ja 13,23 QALY-t. See tähendab erinevust 0,68 QALY-t ehk standardraviga võrdluses enam kui 8 kuud elu hea tervise juure. Kuna analüüsis ei ole eeldatud raviviiside vahel erinevust suremuse osas, siis on saavutatud QALY-d seotud üksnes patsientide elukvaliteedi paranemisega.

Cx601 soetamismaksumus ühe ravitud patsiendi kohta on pakutud riskijagamise skeemi korral (vt lõik 11.1) € [redacted], mis lisandub analüüsis kõigile Cx601-ga ravitud patsientidele mudeli esimeses tsüklis. Cx601 + standardravi suurem efektiivsus võrdluses ainult standardraviga toob hilisemates tsüklites kaasa keerukate perianaalsete fistulite ravi ja jälgimise kulude vähenemise, sh invaliidistavate ja kulukamate viimase valiku kirurgiliste ravimeetodite kasutamise vähenemise (nt ajutine stoom ja proktektoomia). Nendest tulenev sääst vähendab osaliselt Cx601 soetamismaksumusest tulenevat kulu, lõplikuks kulu erinevuseks Cx601 + standardravi ja ainult standardravi vahel kujuneb € [redacted] iga ravitud patsiendi kohta. Seega on Cx601 täiendkulu efektiivsuse määr (ICER) saavutatud QALY kohta € [redacted] (vt allolev kokkuvõtlik tabel).

Raviviis	Diskonteeritud kumulatiivsed kulud (€)	Diskonteeritud kumulatiivsed QALY-d	Täiendavad kulud /€)	Täiendavad QALY-id	ICER (€/QALY)
Cx601 + standardravi	[redacted]	13,91	[redacted]	0,68	[redacted]
Standardravi	[redacted]	13,23			

Läbi viidud tundlikkusanalüüsid (OWSA ja PSA) näitasid, et kõige suurema mõjuga mudeli parameetrid olid Cx601 suhteline efektiivsus võrdluses standardraviga (nii remissiooni kui ka retsidiivide osas), tervisetulemite diskonteerimise määr ning päästeravi (st järgmised kasutatud raviviisid Cx601 või standardravi ebaefektiivsuse korral) efektiivsus võrdluses standardraviga. PSA simulatsioonid (1000 simulatsiooni) näitasid samuti, et parameetrite varieerimise olulisest mõjust mudeli tulemustele sõltumatult suurendas Cx601+standardravi ainult standardraviga võrdluses olulisel määral saavutatud QALY-sid.

Tervishoiuökonomilise analüüsi täismahus raporti saadab ravimifirma Takeda otse Haigekassale.

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>
NICE (Ühendkuningriik) ¹⁴	2018	Ehkki NICE tunnistas oma hinnangus olulist katmata meditsiinilist vajadust keerukate perianaalsete fistulite ravis, ei olnud <i>Alofisel</i> NICE'i hinnangul kulutõhus. Oluline on aga rõhutada, et käesolevas taotluses esitatud <i>Alofisel</i> hind ja riskijagamise skeem (vt lõik 11) erinevad NICE poolt hinnatud hinnast ja riskijagamise skeemist Ühendkuningriigis, seega pole antud hinnang otseselt üle kantav käesolevale taotlusele.
G-BA (Saksamaa)	2018	G-BA järeldas esitatud andmete alusel, et ravi <i>Alofisel</i> -ravi oli seotud täiendava kasuga tulenevalt paljudest positiivsetestja patsiendile asjakohastest kliinilistest toimetest ADMIRE CD uuringus. G-BA otsusega saab tutvuda allolevate linkide vahendusel

		(saksa keeles): https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3571/2018-11-22_AM-RL-XII_Darvadstrocel_D-366.pdf https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5411/2018-11-22_AM-RL-XII_Darvadstrocel_D-366_TrG.pdf
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p> <p>Kuna teised odavamad ravimeetodid puuduvad, siis teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole nendega saavutatav. III faasi ADMIRE CD uuringus saavutas esmased ja teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad darvadstroceli+standardravi rühmas oluliselt enam patsiente, kui platseebo+standardravi rühmas.</p> <p>Teenus on suunatud otseselt haiguse ravimisele - ravi eesmärgiks on perianaalse(te) fistuli(te) sulgumine, mis parandab olulisel määral patsiendi elukvaliteeti ja võib ära hoida või edasi lükata invaliidistava kirurgilise ravi vajadust (ajutine stoom või proktektoomia).</p> <p>Arvestades Alofisel-ravi maksumust (tegemist on allogeensete tüvirakkudega) ei ole patsiendid võimelised ise selle teenuse eest tasuma.</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline.
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>	Tervishoiuteenuse liigkasutamine ei ole tõenäoline.
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>	Patsiendi sugu, vanus ja elustiil ei mõjuta eeldatavasti ravi tulemusi.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
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>	
Arvestades väikest patsientide arvu (~5 patsienti aastas) osutatakse teenust ainult ühes gastroenteroloogia osakonnas (Tartu Ülikooli Kliinikum) 1-2 vastava väljaõppe saanud kirurgi poolt.	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

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

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

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

1. Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F.J., Rogler, G., Lakatos, PL., et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;2:135–149.
2. Chaparro, M., Burgueno, P., Vera, I., Bermejo, F., Marin-Jimenez, I., Yela, C., et al. Epidemiological study of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. In: *ECCO*. 2011, Dublin.
3. Morete, M., Puig, P., Fuster, L., Vila, G., Ollero, V., Echarri, A. N008 Inflammatory bowel disease and complicated perianal fistulas. A 15 year follow-up. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7:Supplement 1, S299.
4. Williamson, P.R., Hellinger, M.D., Larach, S.W., Ferrara, A. Twenty-year review of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Diseases of the Colon & Rectum* 1995;38:389–392.
5. Bell, S.J., Williams, A.B., Wiesel, P., Wilkinson, K., Cohen, RCG. and Kamm, MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2003;17:1145–1151.
6. Löffler, T., Welsch, T., Mühl, S., Hinz, U., Schmidt, J. and Kienle, P. Long-term success rate after surgical treatment of anorectal and rectovaginal fistulas in Crohn's disease. *International Journal of Colorectal Disease*. 2009;24:521–526.
7. Mahadev, S., Young, J.M., Selby, W. and Solomon, MJ. Quality of Life in Perianal Crohn's Disease: What Do Patients Consider Important? *Diseases of the Colon and Rectum*. 2011;54:579–585.
8. Mahadev, S., Young, J.M., Selby, W. Solomon, MJ. Self-reported depressive symptoms and suicidal feelings in perianal Crohn's disease. *Colorectal Disease* 2012;14:331–335.
9. Geltzeiler, C.B., Wieghard, N, Tsikitis, VL. Recent developments in the surgical management of perianal fistula for Crohn's disease. *Annals of Gastroenterology* 2014;27:320–330.
10. Alofisel, ravimomaduste kokkuvõte. Leitav Ravimiameti veebilehelt:
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_et.pdf
11. Panés, J., García-Olmo, D., Van Assche, G., Colombel, J.F., Reinisch, W., Baumgart, DC., et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *The Lancet* 2016;388:1281–1290.
12. Panés, J., García-Olmo, D., Van Assche, G., Colombel, J.F., Reinisch, W., Baumgart, DC., et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2018;154:1334–1342.
13. Bemelman, W.A., Warusavitarne, J., Sampietro, G.M., Serclova, Z., Zmora, O., Luglio, G., et al. (2017). ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*.
14. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal document: Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease.
<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10170/documents/final-appraisal-determination-document>

--

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