

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Onkoteraapia Ühing
1.2 Taotleja postiaadress	Puusepa 8, Ruum H201, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	617 2323
1.4 Taotleja e-posti aadress	anneli.elme@regionaalhaigla.ee
1.5 Kaastaotleja	Medison Pharma Eesti OÜ
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	HiieN@Medisonpharma.com
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Hiie Nurm
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	51 78871
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	HiieN@Medisonpharma.com

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral	-
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Naha lamerakk-kartsinoomi ravi tsemiplitimabiga, kolmenädalane kuur
2.3. Taotluse eesmärk	
<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) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	
<i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>	

Taotluse eesmärk on lisada tervishoiuteenuste nimekirja immuunteraapia tsemiplitimabiga (LIBTAYO), mis on näidustatud metastaatilise või lokaalselt levinud naha lamerakk-kartsinoomi (CSCC, *cutaneous squamous cell carcinoma*) raviks täiskasvanud patsientidel, kellele kuratiivne kirurgiline või kuratiivne kiiritusravi ei sobi.

Mitteopereeritava kaugelearenenud CSCC-i mediaan üldine elumus (OS) on 12-19 kuud [1–5]. CSCC esineb enamasti pea- ja kaelapiirkonnas, põhjustades nähtavaid haavandeid. Lisaks võib CSCC haarata ka periorbitaalset piirkonda, mis võib halvemal juhul põhjustada silma eemaldamist. Haiguse nähtavus toob patsientide jaoks kaasa täiendava stressi ning võib põhjustada sotsiaalset eraldumist ja emotsionaalset koormust [6].

Enne tsemiplitimabi puudusid kaugelearenenud CSCC jaoks näidustatud ravimid – patsiente raviti keemiaraviga või EGFR inhibiitoritega vaatamata sellele, et nende efektiivsust selles populatsioonis on uuritud vaid väikesemahulistes retrospektiivsetes uuringutes ning ravist saadav kliiniline kasu on piiratud.

Kliiniline uuring EMPOWER-CSCC-1 [7–11] tõendas, et tsemiplitimabiga saavutatakse kõrge ravivastuse määr (ORR 47,2%) ning ravivastus on pikaajaliselt püsiv; raviga saavutati oluline pikenemine üldises elumuses: 4-aasta OS määr oli 61,8%. Mediaan OS jäi uuringus näidatud andmelõike kuupäevaks saavutamata ning 95% usaldusintervalli (CI) alampiir oli 56,0 kuud; ülempiir oli saavutamata. Tsemiplitimab ravi tõi kaasa kliiniliselt olulise vähenemise valus, samuti paranes üldine elukvaliteedi skoor. EMPOWER-CSCC-1 tulemuste põhjal **soovitavad NCCN ja EADO ravijuhised kasutada tsemiplitimabi eelistatud ravina kaugelearenenud CSCC puhul** [12,13].

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Tsemiplitimab (LIBTAYO) on näidustatud monoterapiana metastaatilise või lokaalselt levinud naha lamerakk-kartsinoomi (<i>metastatic advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i> , mCSCC, või <i>locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma</i> , laCSCC) raviks täiskasvanud patsientidel, kellele kuratiivne kirurgiline või kuratiivne kiiritusravi ei sobi.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C44

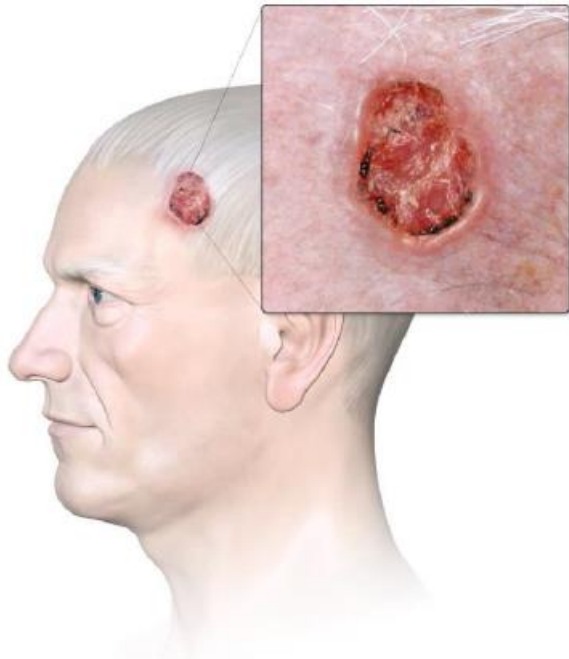
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Haiguse ülevaade

Naha pahaloomulised kasvaja moodustavad suurima osa kõigist inimese vähkkasvajatest ja hõlmavad arvukalt alatüüpe, sealhulgas melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki (NMSC, *non-melanoma skin cancer*). NMSC, mis on kõige enam levinud vähkkasvajate rühm inimestel, jaguneb omakorda mitmeks alarühmaks, sealhulgas basaalarakk-kartsinoomiks (*basal cell carcinoma*, BCC), lamerakk-kartsinoomiks (CSCC) ja muudeks harvaesinevateks alatüüpideks. Kuigi BCC moodustab ~ 80% kõigist NMSC juhtudest ning CSCC on sageduselt teine kõige levinum NMSC alatüüp (~ 20% kõigist NMSC juhtudest) [14,15], on CSCC veidi kiirema kasvuga ja agressiivsema kuluga kui BCC [14,16].

CSCC saab alguse epidermises asuvatest keratinotsüütidest ja seda esineb tavaliselt päikesekiirgusele avatud kehaosadel nagu nägu, kõrvad, kael, huuled ja käed [14]. Enamusel (70-90%) juhtudest esineb haiguskolle pea ja kaela piirkonnas, kõige sagedamini alahuulel, väliskõrval, kõrvaümbruses, otsmikul [17–19]. Lisaks *de novo* haiguskoldele võib CSCC tekkida ka eelneva kahjustusega nahale (armistunud või krooniliste haavanditega nahk) [16,20].

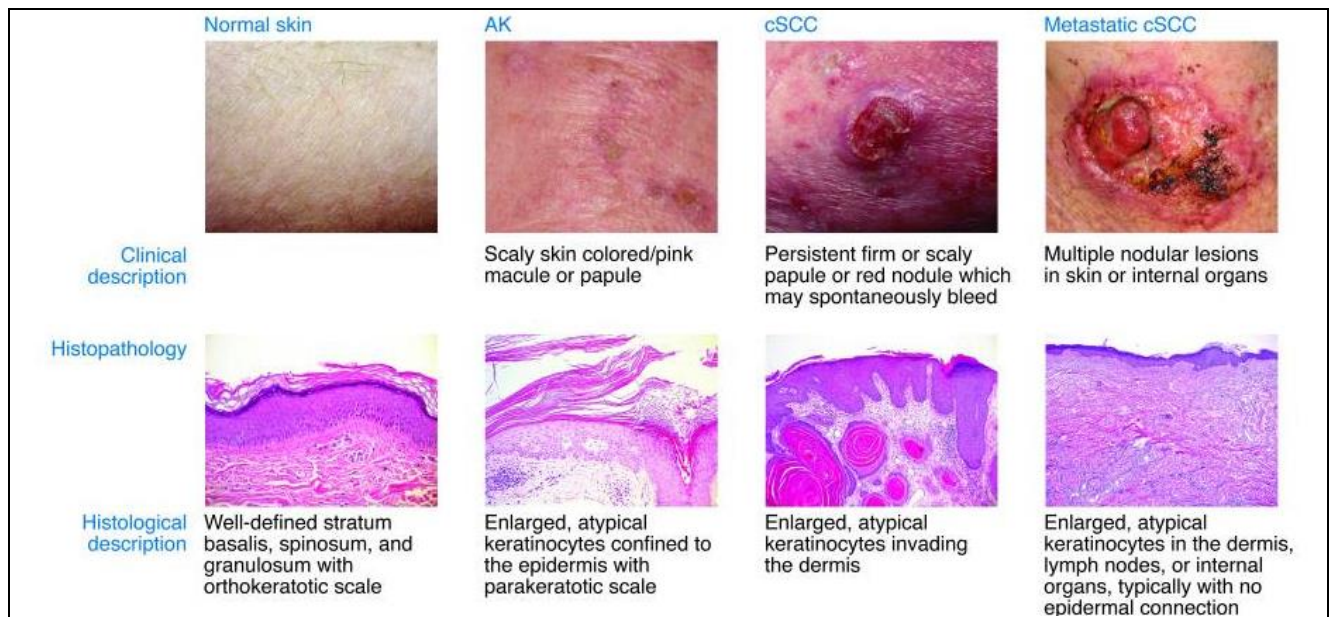


Joonis 1. Tüüpiline CSCC kolle. Terava piiriga ebakorrapärane punetav muust pinnast kõrgem moodustis, mis kasvab suhteliselt kiiresti laiusesse ja kõrgusesse; hiljem haavandub, kattub koorikuga ja veritseb kergesti.

Käesolevas taotluses käsitletav kaugelearenenud CSCC hõlmab endas nii metastaatilist haigust (mCSCC) kui ka lokaalselt levinud haigust (laCSCC), mida ei saa ravida ei kuratiivse kirurgilise raviga ega kuratiivse kiiritusraviga [15,21]. mCSCC puhul esinevad patsiendil kaugmetastaasid. laCSCC puhul on kasvaja tunginud kas naha sügavamatesse kihtidesse või ümbritsevasse kudedesse ning on tavaliselt agressiivse või korduva kuluga. Kirurgiliseks raviks mittesobilikel patsientidel on mitteopereeritavad kasvajakud või meditsiiniline vastunäidustus operatsioonile või kelle haigus ei allu kirurgilisele ravile [12,13,22–25]. Euroopa interdistsiplinaarsete ravijuhiste kohaselt võivad muuta kasvajakud kuratiivseks operatsiooniks või kuratiivseks kiiritusravigaks sobimatuks järgnevad omadused: mitmete retsidiivide esinemine, suuremõtmeline haiguskolle, luu erosioon või invasioon, sügav infiltratsioon nahaalusest koest lihasesse või mööda närve, või muidu kasvajakud, mille korral kuratiivne reseksioon põhjustaks vastuvõetamatuid tüsistusi, haigestumust või deformatsiooni [15].

Patofüsioloogia

CSCC patogenees on keeruline, hõlmates mitmeastmelist protsessi. Arvatakse, et varases staadiumis tekivad epidermise muteerunud rakkude kloonid, mis arenevad keratiniseerumise fokaalseks häireks, mida nimetatakse aktiiniliseks keratoosiks. Ebatüüpiliste keratinotsüütide edasine proliferatsioon kogu epidermise ulatuses põhjustab intraepiteliaalsete või *in situ* neoplasmide teket (*in situ* CSCC ehk Bowen'i tõbi). Mutatsioonide ja muude rakuliste sündmuste kogunemine põhjustab kolde invasiivsemat kasvu ja mõnel juhul kaugmetastaaside teket [26]. Aktiinilise keratoosi progresseerumise tõenäosus CSCC-ks on vahemikus 0,025-16% individuaalse kahjustuse kohta aastas ja metastaaside arenemise tõenäosus on ~ 4% [27,28].



Joonis 2. CSCC kliiniline progresseerumine [27]

AK = aktiiniline keratoos; CSCC = naha lamerakk-kartsinoom

Epidemioloogia

Haigusest on rohkem ohustatud heledanahalised inimesed, kes on eksponeeritud tugevale päikesekiirgusele – mida lähemal ekvaatorile, seda tugevam mõju [29,30]. Kuigi CSCC esinemissagedus varieerub riigiti suurel määral, on see viimase paarikümne aasta jooksul üldiselt kasvanud [31,32] ning eeldatakse, et rahvastiku vananedes suureneb see jätkuvalt [32]. Tuginedes 2019. aasta ülemaailmse haiguskoormuse uuringu andmetele on CSCC esinemissagedus kogu maailmas hinnanguliselt 30,3 juhtumit 100 000 inimaasta kohta, olles meestel märkimisväärselt kõrgem kui naistel (vastavalt 41,4 ja 21,8 juhtu 100 000 inimaasta kohta) [33,34].

CSCC tekkimise oht suureneb vanusega nii meestel kui naistel, haigus ilmneb keskmiselt 60ndate eluaastate keskel [35]. Kaugelearenenud CSCC-ga patsientide mediaanvanus jääb vahemikku 70-78 aastat [1,2,28].

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2021. aastal 1246 mittemelanoomse nahavähi juhtu [36,37]. Teades, et CSCC moodustab ca 20% NMSC-st, esines diagnoositute hulgas hinnanguliselt 250 CSCC juhtu.

Lähiriikidest on CSCC esinemissagedust uuritud Soomes ja Rootsis, kus vanuse järgi standarditud esinemissagedus varieerub meestel vahemikus 34,4 kuni 36,6 juhtu 100 000 elaniku kohta ning naistel vahemikus 15,4 kuni 19,8 juhtu 100 000 elaniku kohta [38,39]. Üldine CSCC esinemissagedus on Soomes 28,1 juhtu 100 000 elaniku kohta [38]. Lisaks on teada, et Soomes, Turu ülikooli haiglas, diagnoositud ja ravitud mCSCC-ga patsientide aastane määr on 2,28% (naistel 1,89%, meestel 2,71%) [40].

Elumus

Enamasti allub primaarne CSCC hästi ravile ja patsientidel on hea prognoos ning kõrge elumus. Norra vähiregistri andmetel on lokaalse CSCC 5-aasta suhteline elumus naistel 88% ja meestel 82% (aastatel 2000–2011) [41].

Elumus on lühem agressiivse või kõrge riskiga CSCC puhul, millel on oluliselt suurem retsidiivide ja metastaaside esinemise määr [42]. Mittepereeritava kaugelearenenud CSCC-i mediaan üldine

elumus (OS) 12-19 kuud [1–5].

Haiguskoormus

Kliiniline ja humanistlik koormus

Kuigi operatsioon on CSCC puhul üldiselt kuratiivne ravivalik, võib see põhjustada tüsistusi, mis mõjutavad negatiivselt patsientide igapäevast toimimist ja elukvaliteeti ning mis võivad mõjutada tulevasi raviotsuseid kui CSCC kordub [43]. Näo rekonstruktsiooni tüsistused hõlmavad tavaliselt infektsiooni, haava nekroosi ja dehistsentsi (haava lahtimine), hematoomi ja suboptimaalset armistumist. Samuti võivad tekkida kohaspetsiifilised komplikatsioonid, nagu juuksepiiri või kulmude moondumine, silmalaugude retraktsioon või väljapööre, ninakontuuri kõrvalekalle, ninaotsa retraktsioon, ninasõõrme kahjustus, märkimisväärne näo asümmeetria või raskused huulte sulgemisel rääkimiseks või neelamiseks [43].

Kaugelearenenud CSCC puhul võivad haiguskolded kasvada üsna suureks ja levida keha erinevatesse osadesse, mille tulemuseks on välimuse moondumine ja koormavad sümptomid, nagu valu ja sügelus [20,44,45]. Vähhkasvaja ja selle ravi tagajärjel toimuvatel välimuse muutustel võib olla kaugeleulatuv mõju, sealhulgas vähenenud enesekindlus, madal enesehinnang, raskused sotsiaalses suhtluses ja sotsiaalne tagasitõmbumine [46]. Moondunud näoga inimesi võidakse sageli häbimärgistada selle eest, et nad näevad välja teistsugused, ja teised võivad neid pidada "düsfunktsionaalseteks" [6].

Majanduslik koormus

Lisaks kliinilisele ja humanistlikule koormusele põhjustab kaugelearenenud CSCC tervishoiusüsteemidele kogu maailmas märkimisväärse majandusliku koormuse. Avaldatud teave CSCC majandusliku koormuse kohta on piiratud; suur osa kättesaadavast teabest majandusliku koormuse kohta põhineb analüüsidel, mis on läbi viidud NMSC-ga patsientidel üldiselt.

Tervishoiuressursside kasutamine ja kulud NMSC-le suurenevad haiguse arenedes märkimisväärselt [47]. Näiteks on lokaalselt levinud ja metastaatilise NMSC-ga patsiendid tervishoiusüsteemile teadaolevalt 2 ja 3 korda kulukamad kui teised NMSC-patsiendid [47]. Itaalias hiljuti läbi viidud uuringu kohaselt on CSCC patsientide ravi aastane majanduslik koormus ligikaudu 24,6 miljonit eurot, millest 2 miljonit eurot on seotud kaugelearenenud haigusega [48]. CSCC põhjustatud majanduslik koormus hõlmab nii arstivisiite kui ka hospitaliseerimiskulusid. USA-s on näidatud, et haiglaravi vajavate patsientide keskmine haiglasviibimise kestus on 5,8 päeva [49].

Ravikäsitlus

Operatsioon on CSCC peamine esmane ravivõimalus, kusjuures kiiritusravi kasutatakse juhul kui esineb mitteopereeritav haigus või kui patsient keeldub operatsioonist [12,13,50,51].

Enne tsempiimabi ei olnud saadaval kaugelearenenud CSCC jaoks heaks kiidetud süsteemseid ravimeetodeid ning arstid tuginesid piiratud tõendus põhiseusega ravile, sealhulgas keemiaravi ja sihtmärk süsteemne ravi (nt EGFR inhibiitorid). Enamikul juhtudel põhineb selliste ravivõimaluste efektiivsus piiratud tõenditel, näiteks on tegemist olnud retrospektiivsete uuringutega [39,52–57] või hõlmatud on väikest arvu patsiente (N=8-58) [52–55,58–62]. Mediaan progressioonivaba elumus (PFS) on nendes väikesemahulistes uuringutes jäänud vahemikku 2,04 kuni 17,5 kuud ja üldise elumuse (OS) mediaan on jäänud vahemikku 7 kuni 26,4 kuud [5,52–55,58,61–71]. Ka hiljutised reaalelu uuringud kinnitavad süsteemsete ravimeetodite (nt keemiaravi ja EGFR inhibiitorite) kasutamisega seotud piiratud ravivastuse ja elumuse näitajate saavutamist [1,2,65–67].

Lisaks on kaugelearenenud CSCC jaoks kasutatavad keemiaravid seostatud kõrge 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimete esinemise määraga [59,60,62]. Ka EGFR inhibiitoreid on seostatud

mitmesuguste nahaga seotud kõrvaltoimetega, nagu akneformne lööve, nahakuivus, sügelus, küünte muutused, mukosiit, sõrmeotste ja varvaste lõhed, juuste muutused, ning kõrge ravi katkestamise määr (vahemikus 11% kuni 21%) [53,58,61,64,72].

Seega esineb vajadus kauglearenenud CSCC ravi järele, mis saavutaks kliiniliselt olulise ravivastuse, parandaks patsientide elumust ja elukvaliteeti, ning millel oleks väljakujunenud ja vastuvõetav ohutusprofiil.

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.

Teostati otsing PubMed andmebaasis märksõnadega „*advanced cutaneous squamous cell carcinoma*“ ja „*cemiplimab*“ ja piiranguga „*clinical trial*“. Otsingu tulemusena leiti 14 kliinilist uuringut. Taotluses on neist kajastatud kolm publikatsiooni, mis käsitlesid tsempiimabi kesket efektiivsusuuringut CSCC ravis (uuring REGN2810-ONC-1540 / EMPOWER-CSCC-1):

- Migden et al. 2018. *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma*. N Engl J Med. 2018 Jul 26;379(4):341-351. doi: 10.1056/NEJMoa1805131.
- Rischin et al. 2021. *Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis*. J Immunother Cancer. 9(8):e002757. doi: 10.1136/jitc-2021-002757.
- Rischin et al. 2020. *Phase 2 study of cemiplimab in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma: primary analysis of fixed-dosing, long-term outcome of weight-based dosing*. J Immunother Cancer. 8(1):e000775. doi: 10.1136/jitc-2020-000775.

Täiendavalt on taotluses kajastatud ESMO kongressil esitatud sama uuringu vahetulemused:

- Midgen et al. 2022. *814P - Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3*. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. 10.1016/annonc/annonc1059
- Hughes et al. 2022. *818P - Phase II confirmatory study of cemiplimab (350mg IV Q3W) in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Study 1540 Group 6*. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S356-S409. 10.1016/annonc/annonc1059

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

Uuring REGN2810-ONC-1540/EMPOWER-CSCC-1 (NCT02760498)
[7–11]

Tegemist oli II faasi avatud mitmekeskuselise uuringuga, milles hinnati tsempiimabi efektiivsust ja ohutust mCSCC-ga või laCSCC-ga patsientidel, kellele kuratiivne kirurgiline või kuratiivne kiiritusravi ei sobinud.

Uuringus osalevad patsiendid jaotati kolme rühma (1 kuni 3). Lisakohort (6. rühm) loodi, et koguda täiendavaid efektiivsus- ja ohutusandmeid ja kinnitada tsemitimabi 350 mg annuse tõhusus laCSCC ja mCSCC populatsioonides.

Tabel 1. Uuringurühmad

Rühm	Populatsioon	N	Tsemitimab manustamine
1. rühm	mCSCC	59	3 mg/kg IV infusioon iga 2 nädala järel
2. rühm	laCSCC	78	
3. rühm	mCSCC	56	350 mg IV infusioon iga 3 nädala järel
6. rühm	mCSCC või laCSCC	165	

IV, intravenoosne

Märkus: Tsemitimabi SPC-s soovitatud 350 mg annus iga 3 nädala järel valiti, et saavutada sarnane süsteemne saadavus kui annuse juures 3 mg/kg iga 2 nädala järel [73]

Kaasamis- ja välistamiskriteeriumid

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiente, kellel oli mCSCC või mitteresetseeritav laCSCC, ning ECOG skoor 0-1,

Uuringusse ei kaasatud järgmiste tervises seisunditega patsiente: autoimmuunne haigus, mis vajas süsteemset ravi immunosupressantidega 5 aasta jooksul; varasem soliidorgani siirdamine; pneumoniit viimase 5 aasta jooksul; eelnev ravi anti-PD-1/PD-L1 või muu immuun+kontrollpunkti inhibiitoriga; ravi vajav aktiivne infektsioon, k.a teadaolev inimese immuunpuudulikkuse viirus või aktiivne B-hepatiidi või C-hepatiidi viirusinfektsioon; krooniline lümfotsüüt leukeemia; metastaasid peajus.

Patsientide baasnäitajad

Rischin et al [9] viisid läbi **rühmade 1-3** koondanalüüsi (n=193) (Tabel 2). 59,6% patsientidel oli mCSCC ja 40,4%-l laCSCC. Vanuse mediaan oli 72 aastat (vahemikus 38-96 aastat): 78 (40,4%) patsienti olid vanuses ≥ 75 aastat, 66 (34,2%) patsienti vanuses 65- <75 aastat ja 49 (25,4%) patsienti <65 aastat. Kokku 161 (83,4%) patsienti olid mehed ja 187 (96,9%) olid valgest rassist; ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (44,6%) ja 1 (55,4%). 33,7% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe kasvajakavastase süsteemse ravimiga, 81,3% patsientidest oli eelnevalt saanud kirurgilist ravi seoses kasvajaga ja 67,9% patsientidest oli eelnevalt saanud kiiritusravi. mCSCC-ga patsientidest 76,5%-l olid kaugmetastaasid ja 22,6%-l olid ainult lümfisõlmede metastaasid.

6. rühma [8] patsientide mediaanvanus oli 76,0 aastat (vahemik 40-94 aastat): 137 (82,0%) patsienti oli vanuses ≥ 65 aastat. Kokku 130 (77,8%) patsienti olid mehed ja 164 (98,2%) olid valgest rassist; ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (40,1%) ja 1 (58,7%). Viis patsienti olid eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe kasvajakavastase süsteemse ravimiga, 68,9% patsientidest oli eelnevalt saanud kirurgilist ravi seoses kasvajaga ja 53,3% patsientidest oli eelnevalt saanud kiiritusravi.

Järgnevalt on esitatud 1.-3. rühma lõppanalüüsi tulemused (andmelõike

kuupäev 1. märts 2022) [7,8] ja 6. rühma viimase saadaoleva vaheanalüüsi tulemused (andmelõike kuupäev 25. oktoober 2021) [8,10].

Tabel 2. Rühmade 1-3 baasnäitajad [9]

	Advanced CSCC (N=193)
Median age, years (range)	72.0 (38–96)
Male, n (%)	161 (83.4)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status score, n (%)	
0	86 (44.6)
1	107 (55.4)
Primary CSCC site: head and neck, n (%)	131 (67.9)
Metastatic CSCC, n (%)	115 (59.6)
Locally advanced CSCC, n (%)	78 (40.4)
Patients with cemiplimab as first-line therapy, n (%)	128 (66.3)
Patients with prior systemic therapy, n (%)*	65 (33.7)
Median duration of exposure to cemiplimab, weeks (range)	51.1 (2.0–109.3)
Median number of doses of cemiplimab administered (range)	18.0 (1–48)

*Settings for prior lines of therapy included metastatic disease, adjuvant, chemotherapy with concurrent radiation, or other, and the most common types of prior systemic therapy were platinum compounds (n=46/65 [70.8%]) and monoclonal antibodies (n=18/65 [27.7%]).

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus

Tabel 3. Tsempiimab manustamine uuringurühmades

Rühm	Tsempiimab manustamine
1. rühm	3 mg/kg IV infusioon iga 2 nädala järel
2. rühm	
3. rühm	350 mg IV infusioon iga 3 nädala järel
6. rühm	350 mg IV infusioon iga 3 nädala järel

IV, intravenoosne

Märkus: Tsempiimabi SPC-s soovitatud 350 mg annus iga 3 nädala järel valiti, et saavutada sarnane süsteemne saadavus kui annuse juures 3 mg/kg iga 2 nädala järel [73]

Kasvaja ravivastust hinnati iga 8 või 9 nädala järel (vastavalt patsientidel, kellele manustati 3 mg/kg iga 2 nädala järel või 350 mg iga 3 nädala järel).

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Puudub.

4.2.4 Uuringu pikkus

Tsempiimabi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseneni või plaanitud ravi lõpuni (96 nädalat 1. ja 2. rühma puhul, 54 nädalat 3. rühma puhul või 108 nädalat 6. rühma puhul).

Jälgimisaja mediaan:

1. rühm – 18,5 kuud (lõppanalüüs)

	<p>2. rühm – 15,5 kuud (lõppanalüüs) 3. rühm – 17,3 kuud (lõppanalüüs) 6. rühm – 8,7 kuud (vaheanalüüs)</p>																																			
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</p>	<p>Kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (ORR, objective response rate) hinnatuna sõltumatu keskse hindaja (ICR, independent central review) poolt.</p> <p>mCSCC-ga patsientidel, kellel ei olnud väliseid nähtavaid sihtmärkorgani kahjustusi, tuvastati ORR soliidtuumorite ravivastuse hindamise kriteeriumite järgi (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>, RECIST 1.1). Väliselt nähtava sihtmärkorgani kahjustuse (laCSCC ja mCSCC) korral määrati objektiivse ravivastuse määr liittulemusnäitaja abil, mis ühendas radioloogiliste andmete (RECIST 1.1) ja digitaalse meditsiinilise fotograafia (Maailma Terviseorganisatsiooni kriteeriumitele vastav) sõltumatut kesket hinnangut.</p>																																			
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>1.-3. rühma (n=193) lõppanalüüsi [7,8] kohaselt oli ICR poolt hinnatud ORR kogu analüüsipopulatsiooni kohta 47,2% (95% CI: 39,9-54,4): täieliku ravivastuse (CR) saavutasid 17,1% patsientidest ja osalise ravivastuse (PR) saavutasid 30,1% patsientidest.</p> <p>6. rühma (n=167) vaheanalüüsi [8,10] kohaselt oli ICR poolt hinnatud ORR 44,3% (95% CI: 36,6-52,2). CR ja PR saavutas pärast 8,7-kuulist mediaanset jälgimisaega vastavalt 5,4% ja 38,9% patsientidest.</p> <p>Uuringu autorid Rischin jt [9] toovad võrdlusena välja pembrolizumabi uuringu KEYNOTE-629, kus retsidiiveerunud või metastaatilise CSCC-ga patsientide ORR määr oli 34,3% ning CR määr 3,8%. Teises pembrolizumabi uuringus CARSKIN (mitteresetseeritav CSCC) oli ORR 38,5% ja CR 5,1%. Tulemuste tõlgendamisel tuleb silmas pidada võimalikke erinevusi uuringute disainides. Ka varasemates töödes avaldatud ORR määrad keemiaravi saanud patsientidel jäänud enamasti vahemikku 20-50% [74].</p> <p>Tabel 4. ICR poolt hinnatud kinnitatud objektiivne ravivastuse määr (ORR) [7,8,10]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1. rühm mCSCC (n=59)</th> <th>2. rühm laCSCC (n=78)</th> <th>3. rühm mCSCC (n=56)</th> <th>6. rühm mCSCC ja laCSCC (n=167)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ORR (95% CI)</td> <td>50,8% (37,5-64,1)</td> <td>44,9% (33,6-56,6)</td> <td>46,4% (33,0-60,3)</td> <td>44,3% (36,6-52,2)</td> </tr> <tr> <td>Täielik ravivastus (CR)</td> <td>20,3%</td> <td>12,8%</td> <td>19,6%</td> <td>5,4%</td> </tr> <tr> <td>Osaline ravivastus (PR)</td> <td>30,5%</td> <td>32,1%</td> <td>26,8%</td> <td>38,9%</td> </tr> <tr> <td>Stabiilne haigus (SD)</td> <td>15,3%</td> <td>34,6%</td> <td>14,3%</td> <td>25,1%</td> </tr> <tr> <td>Progresseeruv haigus (PD)</td> <td>16,9%</td> <td>12,8%</td> <td>25,0%</td> <td>13,8%</td> </tr> <tr> <td>Mediaanaeg ravivastuseni</td> <td>1,9</td> <td>2,1</td> <td>2,1</td> <td>2,1</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>CI, usaldusintervall</i></p>		1. rühm mCSCC (n=59)	2. rühm laCSCC (n=78)	3. rühm mCSCC (n=56)	6. rühm mCSCC ja laCSCC (n=167)	ORR (95% CI)	50,8% (37,5-64,1)	44,9% (33,6-56,6)	46,4% (33,0-60,3)	44,3% (36,6-52,2)	Täielik ravivastus (CR)	20,3%	12,8%	19,6%	5,4%	Osaline ravivastus (PR)	30,5%	32,1%	26,8%	38,9%	Stabiilne haigus (SD)	15,3%	34,6%	14,3%	25,1%	Progresseeruv haigus (PD)	16,9%	12,8%	25,0%	13,8%	Mediaanaeg ravivastuseni	1,9	2,1	2,1	2,1
	1. rühm mCSCC (n=59)	2. rühm laCSCC (n=78)	3. rühm mCSCC (n=56)	6. rühm mCSCC ja laCSCC (n=167)																																
ORR (95% CI)	50,8% (37,5-64,1)	44,9% (33,6-56,6)	46,4% (33,0-60,3)	44,3% (36,6-52,2)																																
Täielik ravivastus (CR)	20,3%	12,8%	19,6%	5,4%																																
Osaline ravivastus (PR)	30,5%	32,1%	26,8%	38,9%																																
Stabiilne haigus (SD)	15,3%	34,6%	14,3%	25,1%																																
Progresseeruv haigus (PD)	16,9%	12,8%	25,0%	13,8%																																
Mediaanaeg ravivastuseni	1,9	2,1	2,1	2,1																																

	<p>Alarühmade ORR analüüsid [8]</p> <p><u>1.-3. rühm:</u></p> <p>Tsemiplimab on näidanud järjepidevat efektiivsust kõigis vanuserühmades. 2022. aasta märtsi seisuga oli ≥ 65-aastastel patsientidel ORR 1.-3. rühmas kokku 48,6% (95% CI: 40,2–57,1) ja $65 <$ aastastel patsientidel oli ORR 42,9% (95% CI: 28,8–57,8). Patsientidel, kes olid varem saanud vähiravi, oli ORR 41,5% (95% CI: 29,4-54,4) ja 50,0% (95% CI: 41,0-59,0) patsientidel, kes ei olnud varem vähiravi saanud. Kuigi ORR oli arvuliselt kõrgem patsientidel, kes ei olnud varem saanud vähiga seotud süsteemset ravi, kui patsientidel, kes olid saanud süsteemset ravi, kattusid usaldusintervallid suurel määral.</p> <p>Tsemiplimab kliinilist aktiivsust täheldati sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni staatusest. Lisaks analüüsiti PD-L1 staatuse ja efektiivsuse vahelist seost <i>post hoc</i> patsientidel, kellel olid kättesaadavad koeproovid. 2022. aasta märtsi seisuga olid PD-L1 immunohistokeemia tulemused kättesaadavad 48 patsiendi kohta 2. rühmas. PD-L1 $< 1\%$ staatusega patsientidel oli ORR 35,3% (6/17) (95% CI: 14,2-61,7) ja PD-L1 $\geq 1\%$ staatusega patsientidel 58,1% (18/31) (95% CI: 39,1-75,5).</p> <p><u>6. rühm:</u></p> <p>Sarnaselt 1.-3. rühmas täheldatuga on tsemiplimab näidanud kasvajakasvavastast aktiivsust kõigis 6. rühma kliiniliselt olulistest alarühmades. ≥ 65-aastastel patsientidel oli ORR 46,0% (95% CI: 37,4-54,7) ja < 65-aastastel patsientidel oli ORR 36,7% (95% CI: 19,9-56,1). Patsientidel, kes olid saanud eelnevat vähiravi, oli ORR 46,1% (95% CI: 35,4-57,0) ja 42,3% (95% CI: 31,2-54,0) patsientidel, kes ei olnud varem vähiravi saanud. Arvulisi erinevusi 6. rühma alarühmade vahel tuleb tõlgendada ettevaatusega, kuna mõnes alarühmas on patsientide arv väike.</p> <p>6. rühma kaasatud 167 patsiendist 96 patsiendil olid olemas PD-L1 analüüsi jaoks hinnatavad kasvaja algproovid. PD-L1 negatiivse rühma (TPS $< 1\%$) 37 patsiendi hulgas oli ORR 37,8% (14/37 patsienti). Kõigi PD-L1 positiivsete (TPS $\geq 1\%$) patsientide andmete kombineerimine andis ORR 45,8% (27/59 patsienti).</p> <p>Kokkuvõttes puudub järjepidev seos PD-L1 algtaseme staatuse ja kliinilise ravivastuse vahel, mis viitab sellele, et PD-L1 algtaseme testimisel on kaugelearenenud CSCC puhul vähe kliinilist kasulikkust või puudub see üldse.</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ravivastuse kestus (DOR, <i>duration of response</i>) • Progressioonivaba elumus (PFS, <i>progression-free survival</i>) • Üldine elumus (OS, <i>overall survival</i>) • Täieliku ravivastuse määr (CR, <i>complete response rate</i>) • Muutus elukvaliteedis (ainult 1.-3. rühm) EORTC küsimustiku järgi. • Ohutus
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>DOR</p> <p>Tsemiplimabiga saavutatud ravivastus püsis pikaajaliselt. Märts 2022 lõppanalüüsi kohaselt oli 1.–3. rühma üldine (n=193) mediaan DOR 41,3</p>

kuud (95% CI: 38,8–46,3) [7,8]. DOR mediaanaega ei saavutatud 1. ja 6. rühmas, kuid ravivastus püsis enamusel patsientidest vähemalt 12 kuud (Tabel 5).

Uuringu autorid Rischin jt [9] toovad võrdlusena välja pembrolizumabi uuringu KEYNOTE-629, kus retsidiveerunud või metastaatilise CSCC-ga patsientide 12-kuu DOR määr oli 65,6%. Teises pembrolizumabi uuringus CARSKIN (mitteresetseeritav CSCC) oli mediaanne DOR 12,5 kuud. Tulemuste tõlgendamisel tuleb silmas pidada võimalikke erinevusi uuringute disainides.

Tabel 5. ICR poolt hinnatud ravivastuse kestus (DOR) kuudes [7,8,10]

	1.rühm mCSCC (n=59)	2. rühm laCSCC (n=78)	3. rühm mCSCC (n=56)	6. rühm mCSCC ja laCSCC (n=167)
Mediaan DOR (95% CI)	NR (20,7-NE)	41,9 (20,5-54,6)	41,3 (40,8-46,3)	NR (13,0-NE)
Vahemik	2,8-38,9	1,9-54,6	4,2-46,3	1,4-16,6
DOR ≥6 kuud	93,3%	88,6%	96,2%	67,6%
DOR ≥12 kuud	76,7%	68,6%	88,5%	18,9%

CI, usaldusintervall; NR, ei saavutatud, NE, ei ole hinnatav

PFS

Üldine PFS-i mediaan 1.–3. rühmas (n=193) oli **22,1 kuud** (95% CI: 10,4–32,3) [8]. Kõigi kolme rühma peale kokku oli hinnanguline sündmustevaba tõenäosus (*event-free probability*) algtasemest kuni 12. kuuni 56,4% (95% CI: 48,7-63,3) ning algtasemest kuni 24. kuuni 48,0% (95% CI: 40,3-55,3). 6. rühmas oli vaheanalüüsi kohaselt PFS mediaan 14,7 kuud (95% CI: 10,4-ei ole hinnatav) (Tabel 6).

OS

OS mediaan oli **1. rühmas 57,7 kuud** (95% CI: 29,3-ei ole hinnatav) ja **3. rühmas 48,4 kuud** (95% CI: 29,5-ei ole hinnatav) [8]. **OS mediaanaega ei saavutatud 2. ja 6. rühmas.** 6. rühmas esines andmelõike kuupäevaks OS sündmus vaid 23%-il patsientidest. Kõigi 1.-3. rühma patsientide (n=193) puhul oli hinnanguline tõenäosus elada algtasemest kuni 12. kuuni 82,8% (95% CI: 76,6-87,6), 24. kuuni 73,1% (95% CI: 66,0-78,9) ning 4. aastani 61,8% (95% CI: 54,0-68,7). Üldist OS-i mediaani 1.-3. rühmas ei saavutatud (95% CI: 56,0-ei ole hinnatav).

Varasemates töödes, milles on uuritud erinevaid süsteemse ravi võimalusi (nagu keemiaravi ja EGFR), on PFS varieerunud vahemikus 2,04 kuni 17,5 kuud ning OS vahemikus 7 kuni 26,4 kuud [5,52–55,58,61–71].

Tabel 6. ICR poolt hinnatud elumuse näitajad (PFS ja OS) [7,8,10]

	1.rühm mCSCC (n=59)	2. rühm laCSCC (n=78)	3. rühm mCSCC (n=56)	6. rühm mCSCC ja laCSCC (n=167)
PFS mediaan (95% CI)	18,4 (7,3-53,2)	18,5 (11,1-4,8)	21,7 (3,8-43,3)	14,7 (10,4-NE)
6 kuud	66,4%	72,4%	60,7%	66,6%

(95% CI)	(52,5-77,1)	(60,1-81,5)	(46,7-72,1)	(58,5-73,5)
12 kuud (95% CI)	53,8% (40,0-65,8)	60,8% (47,8-71,5)	53,4% (39,5-65,4)	55,0% (45,6-63,4)
24 kuud (95% CI)	44,2% (30,8-57,7)	49,5% (36,3-61,4)	49,7% (36,0-61,9)	-
OS mediaan	57,7 (29,3-NE)	NR (58,3-NE)	48,4 (29,5-NE)	NR (17,6-NE)
12 kuud (95% CI)	81,3% (68,7-89,2)	91,8% (82,6-96,2)	72,5% (58,6-82,5)	76,4% (68,5-82,6)
24 kuud (95% CI)	68,6% (55,0-79,1)	82,8% (71,6-89,9)	64,9% (50,6-76,0)	-

CI, usaldusintervall; NR, ei saavutatud; NE, ei ole hinnatav

Muutus elukvaliteedis (EORTC QLQ-C30): 1.-3. rühm

QLQ-C30 algtaseme skoorid näitasid üldiselt mõõdukat kuni kõrget sooritustaset ja mõõdukat kuni madalat sümptomite koormust.

Tsemiplimabiga ravitud patsientidel esines kliiniliselt oluline langus valu skooris juba 3. ravitsükklis (vähimruutude keskmine [LS *mean*] muutus -11,5; $p < 0,0001$; $n = 125$). Ravitoime säilis kuni 12. tsüklini (LS *mean* muutus -14,3; $p < 0,0001$; $n = 43$) [8,9].

See vähenemine ei sõltunud valuvaigistite kasutamisest, kuna tsemiplimabiga ravitud patsientidel täheldati aja jooksul nii opioidide kui ka mitte-opioidsete valuvaigistite kasutamise vähenemist. Lisaks näitab kliiniliselt olulise valuskoori muutuseni kuuluva aja analüüs, et muutused valus võivad korreleeruda kasvaja ravivastusega. Mediaanaeg esimese vähenemiseni valuskooris oli 2,1 kuud, mis on kooskõlas esimese kasvaja ravivastuse saavutamise ajaga. Mediaanaeg valuskoori esimese halvenemiseni (taasilmumiseni) oli 14,8 kuud, mis on kooskõlas PFS tulemustega [8,11].

Lisaks tajutava valu kliiniliselt olulisele paranemisele täheldati kliiniliselt olulist muutust algväärtusest ka tervise üldseisundi (*Global Health Status* [GHS])/elukvaliteedi, unetuse, isutuse ja kõhukinnisuse osas, need muutused püsisid kuni 12. ravitsüklini [8,9].

Sümptomid, mida tavaliselt seostatakse tsütotoksilise keemiaraviga, kõhulahtisus, düspnoe ja väsimus, ei süvenenud tsemiplimabi kasutamise alustamisega [8,9].

Tsemiplimabi mõju elukvaliteedile (EORTC QLQ-C30 küsimustik) ei hinnatud 6. rühma patsientidel.

Ohutus

1.-3. rühm

2022. aasta märtsi seisuga esines kõrvaltoimeid 99,5%-il (192/193) patsientidest. Enamik kõrvaltoimeid olid kerge kuni mõõduka raskusastmega ja need möödusid ravi katkestamise ja/või toetava raviga. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ($\geq 15\%$ -il patsientidest) olid väsimus, kõhulahtisus, iiveldus, sügelus, lööve ja köha. 49,2% patsientidest (95/193) koges vähemalt ühte ≥ 3 . astme kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad olid hüpertensioon (4,7%), aneemia, tselluliit ja kopsupõletik (kõik 4,1%) [8].

	<p><u>6. rühm</u> 2021. aasta oktoobri seisuga esines kõrvaltoimeid 98,8%-il (163/165) patsientidest. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ($\geq 15\%$-il patsientidest) olid väsimus (26,1%), sügelus (21,2%), kõhulahtisus (21,2%) ja iiveldus (17,0%). 45,5% patsientidest (75/165) koges vähemalt ühte ≥ 3. astme kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad olid kopsupõletik ja hüpertensioon (mõlemad 3,6%) ning üldine füüsilise tervise halvenemine (3,0%) [10].</p>
--	--

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 infektsioon, aneemia, vähenenud söögiisu, kõha, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, lööve, sügelus, lihaste ja luustiku valu, väsimus
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kuseteede infektsioon, infusioonist tingitud reaktsioon, hüpotüreosis, hüpertüreosis, peavalu, perifeerne neuropaatia, hüpertensioon, düspnoe, pneumoniit, oksendamine, koliit, stomatiit, hepatiit, aktiivne keratoos, nefriit, püreksia, turse,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniinisalduse suurenemine
Rasked kõrvaltoimed	Aneemia, hüpertensioon, väsimus, kuseteede infektsioon, lihaste ja luustiku valu, hepatiit, lööve, düspnoe, pneumoniit
Võimalikud tüsistused	Immuunvahendatud kõrvaltoimed, immuunvahendatud pneumoniit

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.

Immuunvahendatud kõrvaltoimed
Immuunvahendatud reaktsioonid võivad hõlmata mis tahes organsüsteemi ning avalduda igal ajal tsemiplimabi kasutamise kestel, aga ka pärast tsemiplimabiga ravi lõpetamist. Patsiente peab **jälgima immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes**. Immuunvahendatud kõrvaltoimete ohjamiseks peab kohandama ravi tsemiplimabiga **ning rakendama hormoonasendusravi (kui on kliiniliselt näidustatud) ja ravi kortikosteroididega**. Immuunvahendatud kõrvaltoime kahtluse korral tuleb patsiente uurida, et kinnitada immuunvahendatud reaktsiooni esinemine ja välistada teised võimalikud põhjused, sealhulgas infektsioon. Sõltuvalt kõrvaltoime raskusest tuleb tsemiplimabi annuse manustamine edasi lükata või ravi jäädavalt lõpetada.

- Immuunvahendatud pneumoniit: Pneumoniidi kahtlusega patsientidel tuleb kliinilise hindamise järgselt **näidustuse korral teha radiograafiline uuring**, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplimabiga ja manustada kortikosteroide.
- Immuunvahendatud koliit: Ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplimabiga ja manustada kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ning kortikosteroide.

- Immuunvahendatud hepatiit: Patsientidel peab uurima **maksatalitluse laboratoorseid näitajaid enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal**, kui see on kliiniliselt näidustatud; ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplimabiga ja manustada kortikosteroide.
- Immuunvahendatud endokrinopaatiad: Kilpnäärme talitluse muutuste ravimiseks määrata patsiendile hormoonasendusravi (kui on näidustatud) ja kohandada ravi tsemiplimabiga. Hüpfüsiidi ja neerupealiste puudulikkuse ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele. Patsiente tuleb **jälgida hüperglükeemia ning diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes**, kui see on kliiniliselt näidustatud, ravimiseks manustada suukaudseid vere glükoosisaldust vähendavaid ravimeid või insuliini ja kohandada ravi tsemiplimabiga.
- Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed: Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplimabiga ja manustada kortikosteroide. Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS) või toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) nähtude või sümptomitega patsient tuleb **suunata spetsialisti vastuvõtule** hindamiseks ja raviks ning ravi tsemiplimabiga tuleb kohandada.
- Immuunvahendatud nefriit: Ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplimabiga ja manustada kortikosteroide.

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Patsiente tuleb jälgida infusioonist tingitud reaktsioonide, nähtude ja sümptomite suhtes ning ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiplimabiga ja manustada kortikosteroide. Kergete või mõõdukate infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb tsemiplimabi manustamine katkestada või infusioonikiirust vähendada. Raskete (3. astme) või eluohtlike (4. astme) infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi tsemiplimabiga jäädavalt lõpetada.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
-------------------	-------------	-------------------------

1. Tervishoiuteenused	Kood 315R: Pea- ja kaelapiirkonna kasvaja kemoterapiakuur	Tsisplatiin koos lokaalselt radioterapiaga kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis. Tsetuksimab koos heas üldseisundis (ECOG 0–1) lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi haigel, kellel on vastunäidustus tsisplatiinravi rakendamiseks.	
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 <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
1. <i>European consensus-based interdisciplinary guideline</i> [13]	2023	PD-1 antikeha (tsemlimab või pembrolizumab) on soovitatud esimese rea süsteemne ravivalik patsientidele, kellel on metastaatiline või lokaalselt levinud CSCC ning kes ei vasta tervendava ravi (kirurgiline või kiiritusravi) kriteeriumitele.	Soovituse tugevus: B Tõendus põhise tase: 2 Konsensus: 100%
		EGFR inhibiitor (tsetuksimab) ± kiiritusravi võib kasutada patsientidel, kellel on lokaalselt levinud ja metastaatiline CSCC, kellel on immuunravi ebaõnnestunud või vastunäidustatud. Tsetuksimab + kiiritusravi on eelistatud tsetuksimab monoterapiale.	Soovituse tugevus: C Tõendus põhise tase: 3 Konsensus: 100%
		Kiiritusravi esimese rea ravina võiks kaaluda kirurgilise ravi asemel kui kasvaja on mitteopereeritav või raskesti opereeritav või kui puudub nõusolek kirurgilise ravi teostamiseks	Soovituse tugevus: B Tõendus põhise tase: 3 Konsensus: 100%
2. <i>Italian Association of Medical Oncology</i> [75]	2024	Tsemlimab on soovitatud esmavaliku ravivõimalus keemiaravi asemel korduva ja/või metastaatilise CSCC-ga patsientidele, kes ei vasta tervendava ravi kriteeriumitele.	Soovituse tugevus: Tugev Tõendus põhise tase: Madal
		Keemiaravi + kiiritusravi võib pidada esmavaliku ravivõimaluseks mitte-opereeritava CSCC-ga	Soovituse tugevus: Tingimuslik Tõendus põhise tase:

		<p>patsientidele.</p> <p>Plaatinapõhist keemiaravi võib kaaluda palliatiivse ravi/ parima toetava ravi asemel korduva ja/või metastaatilise CSCC-ga patsientidel, kes ei vasta tervendava ravi kriteeriumitele.</p> <p>Pembrolizumab ei ole EMA poolt kinnitatud, mistõttu ravijuhised selle kohta eraldi soovitus ei anna</p>	<p>Väga madal</p> <p>Soovituse tugevus:</p> <p>Tingimuslik</p> <p>Tõenduspõhisuse tase:</p> <p>Väga madal</p>
3. NCCN [12]	2023	<p>Tsemitlimab monoteeraapia – (<u>eelistatud raviskeem</u>) kui tervistav kiiritusravi või kirurgiline ravi ei ole teostatav lokaalselt levinud, korduva või metastaatilise haiguse korral</p>	Kategooria 2A
		<p>Pembrolizumab monoteeraapia - (<u>eelistatud raviskeem</u>) kui tervistav kiiritusravi või kirurgiline ravi ei ole teostatav lokaalselt levinud, korduva või metastaatilise haiguse korral</p>	Kategooria 2A
		<p>Tsisplatiin koos kiiritusraviga – (<u>eelistatud raviskeem</u>)</p>	Kategooria 2A
		<p>Karboplatiin ± Paklitakseel koos kiiritusraviga – (<u>muud soovitatud raviskeemid</u>)</p>	Kategooria 2A
		<p>Karboplatiin + Paklitakseel ± Tsetuksimab – (<u>muud soovitatud raviskeemid</u>)</p>	Kategooria 2A
		<p>EGFR inhibiitorid (nt. tsetuksimab) koos või ilma kiiritusravita – (<u>muud soovitatud raviskeemid</u>)</p>	Kategooria 2A
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><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>Enne tsemitlimabi puudusid kaugelearenenud CSCC jaoks näidustatud ravimid – patsiente raviti keemiaraviga või EGFR inhibiitoritega vaatamata sellele, et nende efektiivsust selles populatsioonis on uuritud vaid väikesemahulistes retrospektiivsetes uuringutes ning ravist saadav kliiniline kasu on piiratud.</p> <p>Tervisekassa poolt on antud populatsioonis soodustatud keemiaravimid tsisplatiin ja tsetuksimab (tervishoiuteenuse kood 315R). Ravimitootja teostatud kirjandusülevaate põhjal on nende keemiaravi skeemidega ORR enamasti vahemikus 20-50%, PFS on enamasti vahemikus 10-15 kuud ning mediaan OS on 2-10 kuud (Tabel 7) [74].</p> <p><u>Tsemitlimab on näidanud olulisi paranemisi ravitulemustes võrreldes keemiaraviga:</u></p>			

- **OS:** II faasikliinilises uuringus EMPOWER-CSCC 1 [7] oli metastaatilise CSCC rühmades **mediaan OS 57,7 kuud (1. rühm) ja 48,4 kuud (3. rühm) ehk OS pikenes rohkem kui neljakordselt võrreldes keemiaravi uuringutega.** Lokaalselt levinud CSCC rühmas (2. rühm) jäi mediaan OS saavutamata, kuid usaldusintervall (95% CI 56,0-NE) viitab vähemalt viiekordsele paranemisele võrreldes keemiaraviga.

Reaal-elu uuringutes veel tsemiplimabi OS tulemusi raporteeritud ei ole.

- **PFS:** II faasi kliinilises uuringus EMPOWER-CSCC 1 [7] oli **mediaan PFS 22,1 kuud ehk pea kaks korda pikem kui on raporteeritud keemiaravi uuringutes.**

Tsemiplimabi PFS-i on raporteerinud ka Hober 2021 retrospektiivne uuring (n=245) [76], kus mediaan PFS oli 7,9 kuud. Siinkohal on oluline silmas pidada, et see reaal-elu uuring kaasas ka kehvemas üldseisundis patsiente (27% olid ECOG 2, EMPOWER uuringusse kaasati vaid ECOG 0-1), immuunpuudulikkusega patsiente (24%-i populatsioonist; EMPOWER uuringus oli immuunpuudulikkus välistamiskriteeriumiks), ning patsiendid olid vanemad (mediaan vanus 77 aastat versus EMPOWER uuringus 71 aastat).

- **ORR:** II faasi kliinilises uuringus EMPOWER-CSCC 1 oli ORR 47,2% (rühmad 1-3) ning 44,3% (rühm 6) [7,10]. Retrospektiivsetes reaal-elu uuringutes on tsemiplimabi ORR olnud vahemikus 32-77%. **Seega on tsemiplimabiga potentsiaal saavutada kõrgem ORR määr kui keemiaraviga.** Ravivastuse kestus tsemiplimabiga on püsiv: mediaan DOR on 41,3 kuud [7].
- Ravi tsemiplimabiga tõi kaasa ka **kliiniliselt olulise paranemise mitmetes elukvaliteedi näitajates** nagu tervise üldseisund (*Global Health Status*, GHS), valu, unetus, isutus ja kõhukinnisus [8,9].

Tabel 7. Tsemiplimabi ja keemiaravi skeemide kirjanduses raporteeritud tulemused lokaalselt levinud ja metastaseerunud CSCC ravis [74]

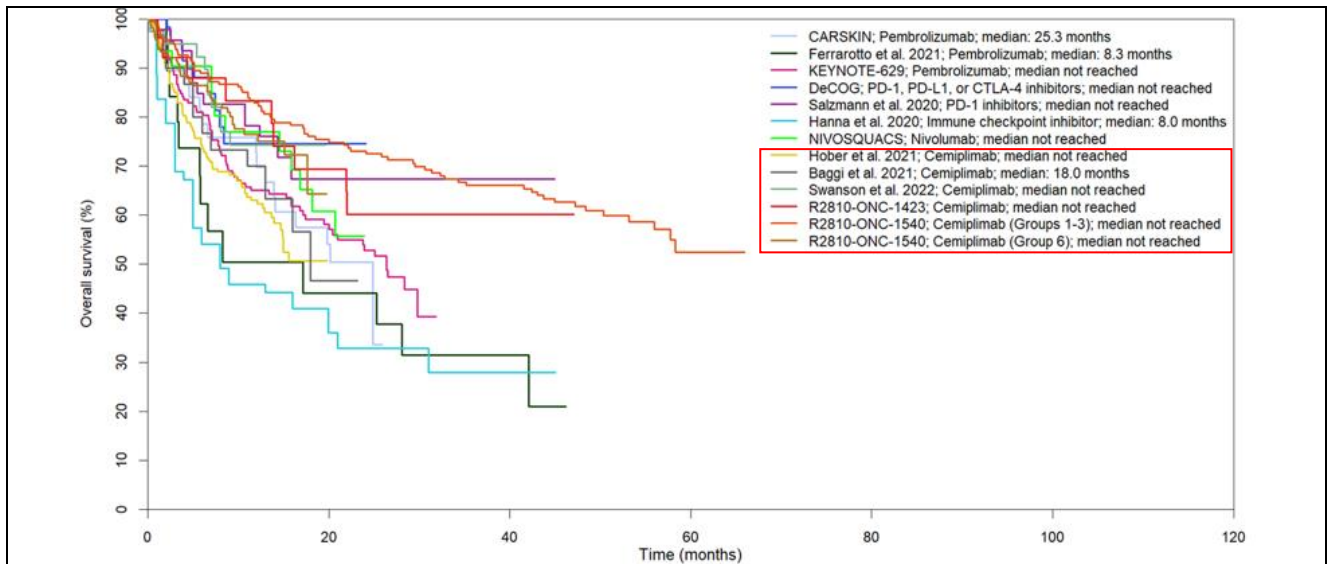
Ravi	ORR	OS mediaan, kuud (95% CI)	PFS mediaan, kuud (95% CI)	N	Allikas
Sekkumisuuringud (interventional studies)					
Tsemiplimab (LIBTAYO)	47,2%	NR (56,0-NR)	22,1 (10,4-32,3)	193	EMPOWER-CSCC1; Rühmad 1-3
	44,3%	NR (17,6-NE)	14,7 (10,6-NE)	167	EMPOWER-CSCC1; Rühm 6
	50%	NR (16,2-NE)	22,0 (5,4-31,4)	26	Study 1423 (R2810-ONC-1423)
Tsetuksimab	28%	8,1 (6,9-9,3)	4,1 (1,7-5)	36	Maubec 2011
Tsisplatiin + RT	-	24	-	21	Nottage 2017
Prospektiivsed vaatlusuuringud					
Tsemiplimab (LIBTAYO)	45,5%	-	-	30	CASE
	-	-	5,9 (1,9-15,5)	13	Rios-Venuela 2022
Tsisplatiin + 5-FU + bleomütsiin	84%	-	-	14	Sadek 1990
Retrospektiivsed vaatlusuuringud					
Tsemiplimab (LIBTAYO)	50%	NR (NE-NE)	7,9 (4,9-10,7)	245	Hober 2021
	58%	-	-	131	Baggi 2021
	72%	-	-	36	Atlas 2020
	77%	-	NR (NE-NE)	30	Guida 2021
	78%	-	-	26	Badami 2022

	32%	-	-	22	Valentin 2021
Tsetuksimab	42%	17,5 (9,4-43,1)	9,7 (4,8-43,4)	55	Montaudie 2020
	49%	13 (1-36)	9 (0-36)	31	Picard 2017
	20%	10,4	2,65	10	Dereure 2017
Tsetuksimab ± KT	18%	15,3 (10,4-21)	-	82	Cowey 2020
	50%	14,6 (9,4-20,1)	6,6 (1,9-8,4)	12	Galbiati 2019
Tsetuksimab ± RT	22%	4	-	18	Berliner 2019
	54%	-	NR (NE-NE)	13	Marin-Acevedo 2021
	-	7,95	6,4	12	Samstein 2014
KT ja/või tsetuksimab ± RT	-	19,3 (16,2-25,3)	10,4 (8,4-15,9)	42	Chapalain 2020
Plaatina põhine KT ± RT	47%	15,1	4,4	74	Ogata 2020
Mitte-plaatina KT ± RT	43%	14	4,3	56	Ogata 2020
Plaatina põhine KT	56%	15,1	9,8	18	Jarkowski 2016
KT (tsetuksimab, karboplatiin + paklitakseel, tsisplatiin)	9,8%	10,7 (7,1-25,5)	7,5 (4,5-11,1)	51	Vo 2022

5-FU, 5-fluorouratsiil; KT, kemoterapia; NE, mittehinnatav; NR, mitteraporteeritud. RT, radioterapia

Märkus: Tabelis esitatud tulemused tsemitimabi reaal-elu uuringutes ehk heterogeenses patsientide populatsioonis täiendavad kliinilises uuringus teatatud elumuse andmeid. Näiteks olid reaal-elu uuringutesse kaasatud patsiendid üldiselt vanemad (mediaanvanus 74–83) [71,76–92]; rohkem patsiente said enne tsemitimabi manustamist süsteemseid raviskeeme (22-91%) [76,81–84,89,91]; ning reaal-elu uuringud hõlmasid ka immuunpuudulikkusega patsiente (8-100%) [71,76,77,79–81,83,84,89–92], ja/või ECOG >1-ga patsiente (12-34%) [76,77,79,81,83–85,90–92], kes jäeti EMPOWER-CSCC-1 kliinilisest uuringust välja. Nendest erinevustest hoolimata oli tsemitimabi efektiivsus realses keskkonnas üldiselt kooskõlas uuringus EMPOWER-CSCC-1 näidatud efektiivsusega. elumuse osas ei saavutatud PFS-i ja OS-i (või ei teatatud) enamikus reaal-elu uuringutes, seda selgitati piiratud valimi suuruse ja/või jälgimisajaga.

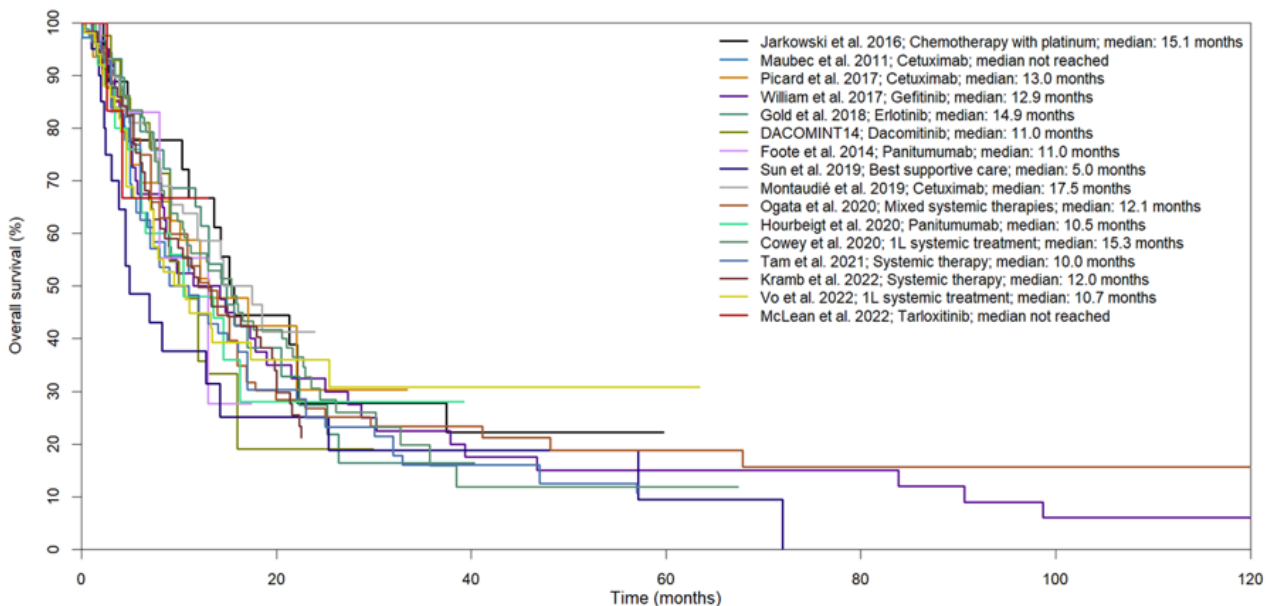
Joonis 3 ja Joonis 4 esitavad erinevate raviskeemide OS tulemused, põhinedes süstemaatilisele kirjanduse otsingule [74]. Üldiselt olid OS-i tulemused uuringute lõikes väga heterogeensed, seejuures olid PD-1 inhibiitorite mediaan OS hinnangud süsteemsete ravimeetodite hulgas ühed kõrgeimad. Kui välja arvata kõik immuunteraapia skeemid, seostati plaatina põhise keemiaravi ühe kõrgeima mediaan OS väärtusega, rõhutades selle raviskeemi ajaloolist positsiooni esmavaliku ravina kaugelearenenud CSCC-ga patsientidel. Immuunravide hulgas on parima OS tulemusega tsemitimabi, EMPOWER-CSCC-1 uuringu põhjal (rühmad 1-3) (Joonis 3).



Joonis 3. Kaplan-Meieri OS kõverad immuunravi saanud patsiente kaasavates uuringutes [74].

Punase raamiga tähistatud tsemiplimabi (LIBTAYO) uuringud.

Märkus: Salzmann 2020 ja Hanna 2020 uuringutes võisid patsiendid saada kas tsemiplimabi, pembrolizumabi või nivolumabi (tulemused on esitatud erinevate raviskeemide liitmisel); samuti on kokkuliidetud kujul esitatud KEYNOTE-629 uuringus osalenud laCSCC ja retsidiiveerunud/metastaatilise CSCC-ga patsientide tulemused (uuringus esitatud eraldi).



Joonis 4. Kaplan-Meieri OS kõverad muid süsteemseid raviskeeme kaasavates uuringutes [74]

Kokkuvõttes, EMPOWER-CSCC-1 seni suurim kaugelearenenud CSCC-ga patsientidel läbi viidud uuring (n = 360 [rühmad 1-3, n = 193; rühm 6, n = 167]), mis näitab olulisi paranemisi PFS ja OS tulemustes mCSCC-ga või laCSCC-ga patsientidel, kes ei ole kuratiivse ravi kandidaadid.

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.

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst.

Soovitatav annus on 350 mg tsemiplitabi manustatuna iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Kõrvaltoimete tekkimisel ei ole annuse vähendamine soovitatav. Vajalikuks võib osutada manustamise edasilükkamine või ravi katkestamine individuaalse ohutuse ja taluvuse alusel.

Ettevalmistamine

- Enne manustamist kontrollige ravimit visuaalselt, et ei oleks nähtavaid osakesi ja värvimuutusi.
- Hävitage viaal, kui lahus on hägune, muutnud värvi või sisaldab lisaks vähestele poolläbipaistvatele või valgetele osakestele muid võõrosakesi.
- Ärge loksutage viaali
- Tõmmake tsemiplitab viaalist välja 7 ml (350 mg) kontsentrati ja lisage see intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahust. Lahjendatud lahust tuleb segada infusioonikotti õrnalt ümber pöörates. Ärge loksutage lahust. Lahjendatud lahuse lõplik kontsentratsioon peab olema vahemikus 1 mg/ml kuni 20 mg/ml.
- Tsemiplitab on ainult ühekordseks manustamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamine

- Tsemiplitab on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks. Ravimit manustatakse veenisisesel infusioonina 30 minuti jooksul infusioonisüsteemi kaudu, mis sisaldab steriilset mittepürogeenset madala valguseonduvusega süsteemisest või lisafiltrit (ava läbimõõduga 0,2...5 mikronit).
- Sama infusioonisüsteemi kaudu ei tohi manustada teisi ravimeid.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	PERH, TÜK, ITK
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorne ja/või päevaravi
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Onkoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade</i>	-

<p>arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</p>	
<p>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).</p>	
<p>Täiendava väljaõppe vajadus puudub. Ravi peab alustama ja jälgima vähivavis kogenud arst.</p>	
<p>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.</p>	
<p>Valmisolek on olemas.</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	-
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 annus	
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	2-3	16	32
2. aasta	2 + 3 (jätkavad ravi)	16	80
3. aasta	3 + 2 (jätkavad ravi)	16	80

4. aasta	2 + 3 (jätkavad ravi)	16	80
----------	-----------------------	----	----

9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

2021. aastal diagnoositi Eestis 1246 NMSC esmasjuhtu aastas ning 95% juhtudel diagnoositakse haigus varajases staadiumis [37]. Arvestades, et umbes 20% (n=249) NMSC juhtudest on põhjustatud CSCC poolt [14,15], esines diagnoositute hulgas hinnanguliselt 250 CSCC juhtu.

CSCC kogupopulatsiooni suremusena on kirjanduses raporteeritud 1% [93,94], mida võib pidada kaugelearenenud CSCC populatsiooni suuruseks. Eesti oludes teeb see hinnanguliselt 2-3 patsienti aastas.

Taotleja hinnangul on Eestis ravivajadusega kaugelearenenud CSCC-ga patsiente kokku umbes 7-8, kuid mitte kõik neist ei ole sobilikud alustamaks tsemiplimab ravi (immuunprobleemid, kaasuvad haigused ja ECOG staatus). Seega on käesolevas prognoosis eeldatud, et tsemiplimab raviks sobilikke patsiente on kokku 4-5.

Tsemiplimabi soovitatav annus on 350 mg (ehk 1 viaal) manustatuna iga 3 nädala järel. Ravi võib jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Seega eeldame, et ravi kestab uuringus 1.-3. rühmas näidatud mediaan PFS-ini ehk 22,1 kuud (=96 nädalat). Seega vajab patsient kokku 32 teenust, ühe aasta peale teeb see 16 teenust.

Sellele tuginedes on prognoositud, et igal aastal alustab tsemiplimab ravi hinnanguliselt 2 isikut, kellest igaüks saab ravi kahe aasta jooksul kokku 32 teenust.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel

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

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
<i>Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Ca 32 patsienti (40%)</i>
<i>Ida-Tallinna Keskhaigla AS</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Ca 20 patsienti (25%)</i>
<i>Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum</i>	<i>Onkoloogia</i>	<i>Ca 28 patsienti (35%)</i>

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	3004 - Eriarsti vastuvõtt Või 3075 - Tervishoiuteenused päevaravis
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal</u> raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	3004 - Eriarsti vastuvõtt Või 3075 - Tervishoiuteenused päevaravis

<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i></p>	<p>Jah, asendab osaliselt teenuse 315R (Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoterapiakuur) kasutust.</p>
<p>10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>Ei ole tegu uute ravijuhtudega. Täna ravitakse sihtrühma patsiente keemiaraviga.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	<p>Puudub vajadus lisanduvatele teenustele. Taotletava tervishoiuteenuse osutamiseks ei ole vaja täiendavaid teenuseid, mis erineksid praegusest alternatiivist.</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	<p>Kaasnevad tervishoiuteenused ei erine praegusest alternatiivist.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>-</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>-</p>

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus		
Esitatakse eraldi.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte		
Esitatakse eraldi.		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakasu. 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 määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
NICE [95]	2022	Tsemiplitimabi kulutõhususe hinnangud on ebakindlad, kuid jäävad tõenäoliselt vahemikku, mida NICE peab aktsepteeritavaks. Baasjuhtumi ICER/QALY võrreldes parima toetava raviga oli £30,952.
SMC [96]	2023	Komitee aktsepteeris tsemiplitimabi kasutamiseks Šotimaal. Baasjuhtumi ICER/QALY võrreldes keemiaraviga oli £40,359 ja võrreldes parima toetava raviga oli £36,519.
CADTH [97]	2020	Komitee toetab tingimuslikult tsemiplitimabi hüvitamist. Taotleja baasjuhtumis (võrdlus keemiraviga) oli täiendkulu \$252,155, elumuskasu 4,75 täiendavat eluaastat (LY) ja 3,34 täiendavat QALYt üle 30-aastase eluaegse ajahorisondi, andes ICER/QALY tulemuseks \$75,426. Komitee analüüsis oli tsemiplitimabi täiendkulu \$176,966, LY kasu 1,48 ja QALY kasu 1,06, andes ICER/QALY tulemuseks \$166,221.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Omaosalus ei ole põhjendatud.		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused		
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus		Protseduuri korraldab spetsialist, väärkasutamine

<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>	on väga ebatõenäoline.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Liigkasutamine on väga ebatõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei ole kohaldatav.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
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. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns- Results of a non-interventional study of the DeCOG. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2018;96: 34–43. doi:10.1016/j.ejca.2018.01.075
2. Cowey CL, Robert NJ, Espirito JL, Davies K, Frytak J, Lowy I, et al. Clinical outcomes among unresectable, locally advanced, and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma patients treated with systemic therapy. Cancer Med. 2020;9: 7381–7387. doi:10.1002/cam4.3146
3. Amaral T, Osewold M, Presser D, Meiwes A, Garbe C, Leiter U. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real world data of patient profiles and treatment patterns. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2019;33 Suppl 8: 44–51. doi:10.1111/jdv.15845
4. Chapalain M, Baroudjian B, Dupont A, Lhote R, Lambert J, Bagot M, et al. Stage IV cutaneous squamous cell carcinoma: treatment outcomes in a series of 42 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2020;34: 1202–1209. doi:10.1111/jdv.16007
5. KRAMB F, DOERFER C, MEIWES A, RAMAKRISHNAN K, EIGENTLER T, GARBE C,

- et al. Real-world Treatment Patterns and Outcomes with Systemic Therapies in Unresectable Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2022;102: 751. doi:10.2340/actadv.v101.751
6. Sobanko JF, Sarwer DB, Zvargulis Z, Miller CJ. Importance of physical appearance in patients with skin cancer. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2015;41: 183–188. doi:10.1097/DSS.0000000000000253
 7. Migden MR, Schmults C, Khushanlani N, Guminski A, Chang AL, Lewis K, et al. 814P Phase II study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Final analysis from EMPOWER-CSCC-1 groups 1, 2 and 3. *Ann Oncol.* 2022;33: S918–S919. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.940
 8. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. CSR Update for Groups 1, 2, 3, 4, 5 and 6. Data on file. 2022.
 9. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, Guminski A, Chang ALS, Lewis KD, et al. Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. *J Immunother Cancer.* 2021;9: e002757. doi:10.1136/jitc-2021-002757
 10. Hughes BGM, Grob JJ, Bowyer SE, Day FL, Ladwa R, Stein B, et al. 818P Phase II confirmatory study of cemiplimab (350mg IV Q3W) in patients with locally advanced or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Study 1540 Group 6. *Ann Oncol.* 2022;33: S921. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.944
 11. Migden MR, Rischin D, Hudgens S, Chen C-I, Schmults CD, Pavlick AC, et al. 1087P Time to clinically meaningful changes in pain in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma treated with cemiplimab in a phase II clinical trial. *Ann Oncol.* 2020;31: S738. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1211
 12. NCCN. NCCN Guidelines. Squamous Cell Skin Cancer. Version 1.2024. 2023. Available: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/squamous.pdf
 13. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Akkooi A van, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma: Part 2. Treatment–Update 2023. *Eur J Cancer.* 2023;193. doi:10.1016/j.ejca.2023.113252
 14. American Cancer Society. What Are Basal and Squamous Cell Skin Cancers? 2023 [cited 23 Aug 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html>
 15. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Akkooi A van, Bataille V, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for invasive cutaneous squamous cell carcinoma. Part 1: Diagnostics and prevention–Update 2023. *Eur J Cancer.* 2023;193. doi:10.1016/j.ejca.2023.113251
 16. Eesti Vähiliit. Nahavähk. In: Vähiliit [Internet]. [cited 26 Aug 2024]. Available: <https://cancer.ee/nahavahk/>
 17. Amoils M, Lee CS, Sunwoo J, Aasi SZ, Hara W, Kim J, et al. Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: Survival, high-risk features, and adjuvant

- chemoradiotherapy outcomes. *Head Neck*. 2017;39: 881–885. doi:10.1002/hed.24692
18. Newlands C, Currie R, Memon A, Whitaker S, Woolford T. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130: S125–S132. doi:10.1017/S0022215116000554
 19. Fahy EJ, Sugrue CM, Jones D, Regan P, Hussey A, Potter S, et al. A retrospective cohort study of cutaneous squamous cell carcinoma of the scalp: features of disease and influence of sociodemographic factors on outcomes. *Ir J Med Sci*. 2022;191: 1217–1222. doi:10.1007/s11845-021-02699-9
 20. American Cancer Society. Signs and symptoms of basal and squamous cell skin cancers. [cited 3 Sep 2024]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/types/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-and-symptoms.html>
 21. LIBTAYO. Ravimi omaduste kokkuvõte. Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_et.pdf
 22. Cranmer LD, Engelhardt C, Morgan SS. Treatment of unresectable and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *The Oncologist*. 2010;15: 1320–1328. doi:10.1634/theoncologist.2009-0210
 23. Migden MR, Rischin D, Schmults CD, Guminski A, Hauschild A, Lewis KD, et al. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;379: 341–351. doi:10.1056/NEJMoa1805131
 24. Soura E, Gagari E, Stratigos A. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: how is it defined and what new therapeutic approaches are available? *Curr Opin Oncol*. 2019;31: 461–468. doi:10.1097/CCO.0000000000000566
 25. Cañueto J, Tejera-Vaquerizo A, Redondo P, Botella-Estrada R, Puig S, Sanmartin O. A review of terms used to define cutaneous squamous cell carcinoma with a poor prognosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111: 281–290. doi:10.1016/j.ad.2019.06.005
 26. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, Malvehy J, del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015;51. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.110
 27. Ratushny V, Gober MD, Hick R, Ridky TW, Seykora JT. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*. 2012;122: 464–472. doi:10.1172/JCI57415
 28. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17: 491–508. doi:10.1007/s40257-016-0207-3
 29. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2001;344: 975–983. doi:10.1056/NEJM200103293441306
 30. Xiang F, Lucas R, Hales S, Neale R. Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to

ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships. *JAMA Dermatol.* 2014;150: 1063–1071. doi:10.1001/jamadermatol.2014.762

31. Kauvar ANB, Arpey CJ, Hruza G, Olbricht SM, Bennett R, Mahmoud BH. Consensus for Nonmelanoma Skin Cancer Treatment, Part II: Squamous Cell Carcinoma, Including a Cost Analysis of Treatment Methods. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2015;41: 1214–1240. doi:10.1097/DSS.0000000000000478
32. Hollestein LM, de Vries E, Nijsten T. Trends of cutaneous squamous cell carcinoma in the Netherlands: increased incidence rates, but stable relative survival and mortality 1989-2008. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2012;48: 2046–2053. doi:10.1016/j.ejca.2012.01.003
33. Zhang W, Zeng W, Jiang A, He Z, Shen X, Dong X, et al. Global, regional and national incidence, mortality and disability-adjusted life-years of skin cancers and trend analysis from 1990 to 2019: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer Med.* 2021;10: 4905–4922. doi:10.1002/cam4.4046
34. Hu W, Fang L, Ni R, Zhang H, Pan G. Changing trends in the disease burden of non-melanoma skin cancer globally from 1990 to 2019 and its predicted level in 25 years. *BMC Cancer.* 2022;22: 836. doi:10.1186/s12885-022-09940-3
35. Que SKT, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78: 237–247. doi:10.1016/j.jaad.2017.08.059
36. TAI. PK10: Pahaloomuliste kasvivate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. In: *Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas [Internet].* [cited 16 Sep 2022]. Available: http://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/
37. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. *Tervise Arengu Instituut;* 2024. Available: https://www.tai.ee/sites/default/files/2024-07/vahiraport_2021.pdf
38. Korhonen N, Ylitalo L, Luukkaala T, Itkonen J, Häihälä H, Jernman J, et al. Characteristics and Trends of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in a Patient Cohort in Finland 2006-2015. *Acta Derm Venereol.* 2019;99: 412–416. doi:10.2340/00015555-3110
39. Hussain SK, Sundquist J, Hemminki K. Incidence trends of squamous cell and rare skin cancers in the Swedish national cancer registry point to calendar year and age-dependent increases. *J Invest Dermatol.* 2010;130: 1323–1328. doi:10.1038/jid.2009.426
40. Knuutila JS, Riihilä P, Kurki S, Nissinen L, Kähäri V-M. Risk Factors and Prognosis for Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Cohort Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100: adv00266. doi:10.2340/00015555-3628
41. Robsahm TE, Helsing P, Veierød MB. Cutaneous squamous cell carcinoma in Norway 1963-2011: increasing incidence and stable mortality. *Cancer Med.* 2015;4: 472–480. doi:10.1002/cam4.404
42. Jennings L, Schmults CD. Management of High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2010;3: 39–48. Available:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921745/>

43. Berens AM, Akkina SR, Patel SA. Complications in facial Mohs defect reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25: 258–264. doi:10.1097/MOO.0000000000000375
44. Mills KC, Kwatra SG, Feneran AN, Pearce DJ, Williford PM, D’Agostino RB, et al. Itch and Pain in Nonmelanoma Skin Cancer: Pain as an Important Feature of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Arch Dermatol.* 2012;148: 1422–1423. doi:10.1001/archdermatol.2012.3104
45. Yosipovitch G, Mills KC, Nattkemper LA, Feneran A, Tey HL, Lowenthal BM, et al. Association of pain and itch with depth of invasion and inflammatory cell constitution in skin cancer: results of a large clinicopathologic study. *JAMA Dermatol.* 2014;150: 1160–1166. doi:10.1001/jamadermatol.2014.895
46. Arunachalam D, Thirumoorthy A, Devi S, Thennarasu. Quality of Life in Cancer Patients with Disfigurement due to Cancer and its Treatments. *Indian J Palliat Care.* 2011;17: 184–190. doi:10.4103/0973-1075.92334
47. DaCosta Byfield S, Chen DM, Ramanan DD. Cost and patterns of care among patients with advanced non-melanoma skin cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29: e16517–e16517. doi:10.1200/jco.2011.29.15_suppl.e16517
48. Marcellusi A, Bini C, Peris K, Ascierio PA, Mennini FS. PCN84 COST OF ILLNESS OF CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN ITALY. *Value Health.* 2019;22: S452. doi:10.1016/j.jval.2019.09.281
49. Tripathi R, Knusel KD, Ezaldein HH, Bordeaux JS, Scott JF. Characteristics of Patients Hospitalized for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al.* 2020;46: 742–746. doi:10.1097/DSS.0000000000002117
50. Claveau J, Archambault J, Ernst DS, Giacomantonio C, Limacher JJ, Murray C, et al. Multidisciplinary management of locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Oncol.* 2020;27: e399–e407. doi:10.3747/co.27.6015
51. Keohane SG, Botting J, Budny PG, Dolan OM, Fife K, Harwood CA, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma 2020. *Br J Dermatol.* 2021;184: 401–414. doi:10.1111/bjd.19621
52. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, et al. Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. *Am J Clin Oncol.* 2016;39: 545–548. doi:10.1097/COC.0000000000000088
53. Dereure O, Missan H, Girard C, Costes V, Guillot B. Efficacy and Tolerance of Cetuximab Alone or Combined with Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: An Open Study of 14 Patients. *Dermatol Basel Switz.* 2016;232: 721–730. doi:10.1159/000461578
54. Samstein RM, Ho AL, Lee NY, Barker CA. Locally Advanced and Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Outcomes of Concurrent Cetuximab and Radiotherapy. *J Skin Cancer.* 2014;2014: 284582. doi:10.1155/2014/284582

55. Picard A, Pedeutour F, Peyrade F, Saudes L, Duranton-Tanneur V, Chamorey E, et al. Association of Oncogenic Mutations in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinomas Treated With Cetuximab. *JAMA Dermatol.* 2017;153: 291–298. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0270
56. Tran D, Colevas A, Chang A. PD-1 inhibition for cutaneous squamous cell carcinoma: A study of six consecutive cases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76: AB193. doi:10.1016/j.jaad.2017.04.751
57. Beasley GM, Kurtz J, Vandeusen J, Howard JH, Terando A, Agnese D, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy as a Novel and Effective Therapy for Aggressive Cutaneous Squamous-cell Carcinoma. *Clin Skin Cancer.* 2016;1: 75–81. doi:10.1016/j.clsc.2017.04.001
58. Montaudié H, Viotti J, Combemale P, Dutriaux C, Dupin N, Robert C, et al. Cetuximab is efficient and safe in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective, multicentre study. *Oncotarget.* 2020;11: 378–385. doi:10.18632/oncotarget.27434
59. Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, et al. Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer.* 1990;66: 1692–1696. doi:10.1002/1097-0142(19901015)66:8<1692::aid-cncr2820660807>3.0.co;2-y
60. Muzaffar J, Khushalani N, Russell J, Parameswaran J, Kirtane K, de la Iglesia J, et al. A phase II study of capecitabine (Cape) or 5-fluorouracil (5-FU) with pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFNA-2b) in unresectable/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC). *J Clin Oncol.* 2019;37. Available: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e21020
61. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29: 3419–3426. doi:10.1200/JCO.2010.34.1735
62. Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, Clifford JL, Clayman G, Benner SE, et al. Phase II and biologic study of interferon alfa, retinoic acid, and cisplatin in advanced squamous skin cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002;20: 364–370. doi:10.1200/JCO.2002.20.2.364
63. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, Bratland Å, Gutzmer R, Roshdy O, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial. *Ann Oncol.* 2021;32: 1276–1285. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.008
64. Galbiati D, Cavalieri S, Alfieri S, Resteghini C, Bergamini C, Orlandi E, et al. Activity of platinum and cetuximab in cutaneous squamous cell cancer not amenable to curative treatment. *Drugs Context.* 2019;8: 212611. doi:10.7573/dic.212611
65. Ogata D, Namikawa K, Otsuka M, Asai J, Kato H, Yasuda M, et al. Systemic treatment of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: response rates and outcomes of the regimes used. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2020;127: 108–117. doi:10.1016/j.ejca.2019.12.018
66. Tam S, Gajera M, Luo X, Glisson BS, Ferrarotto R, Johnson FM, et al. Cytotoxic and targeted

systemic therapy in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma in the head and neck. *Head Neck*. 2021;43: 1592–1603. doi:10.1002/hed.26626

67. Vo TT, Espirito JL, Boyd M, Gumuscu B, Chirovsky D, Robert NJ, et al. Real-world outcomes of systemic therapy in locally advanced, recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Future Oncol Lond Engl*. 2022;18: 2087–2099. doi:10.2217/fon-2021-1229
68. Nottage MK, Lin C, Hughes BGM, Kenny L, Smith DD, Houston K, et al. Prospective study of definitive chemoradiation in locally or regionally advanced squamous cell carcinoma of the skin. *Head Neck*. 2017;39: 679–683. doi:10.1002/hed.24662
69. Maubec E, Boubaya M, Petrow P, Beylot-Barry M, Basset-Seguin N, Deschamps L, et al. Phase II Study of Pembrolizumab As First-Line, Single-Drug Therapy for Patients With Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38: 3051–3061. doi:10.1200/JCO.19.03357
70. Ferrarotto R, Sousa LG, Qing Y, Kaya D, Stephen B, Jain D, et al. Pembrolizumab in Patients with Refractory Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Phase II Trial. *Adv Ther*. 2021;38: 4581–4591. doi:10.1007/s12325-021-01807-6
71. Samaran Q, Samaran R, Ferreira E, Haddad N, Fottorino A, Maillard H, et al. Anti-PD-1 for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma in elderly patients: a French multicenter retrospective survey. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149: 3549–3562. doi:10.1007/s00432-022-04246-0
72. Tischer B, Huber R, Kraemer M, Lacouture ME. Dermatologic events from EGFR inhibitors: the issue of the missing patient voice. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2017;25: 651–660. doi:10.1007/s00520-016-3419-4
73. European Medicines Agency. Assessment report. LIBTAYO. Procedure No. EMEA/H/C/004844/0000. 2019 Apr. Report No.: EMA/CHMP/368468/2019. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf
74. PRECISIONheor. A Systematic Literature Review of Clinical, Economic, and Quality of Life Studies in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. 2022. Available: data on file
75. Queirolo P, Cinquini M, Argenziano G, Bassetto F, Bossi P, Boutros A, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma: a GRADE approach for evidence evaluation and recommendations by the Italian Association of Medical Oncology. *ESMO Open*. 2024;9. doi:10.1016/j.esmoop.2024.103005
76. Hober C, Fredeau L, Pham-Ledard A, Boubaya M, Herms F, Celerier P, et al. Cemiplimab for Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas: Real-Life Experience from the French CAREPI Study Group. *Cancers*. 2021;13: 3547. doi:10.3390/cancers13143547
77. Salzmann M, Leiter U, Loquai C, Zimmer L, Ugurel S, Gutzmer R, et al. Programmed cell death protein 1 inhibitors in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world data of a retrospective, multicenter study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2020;138: 125–132.

doi:10.1016/j.ejca.2020.07.029

78. Martínez Barroso K, Ayala de Miguel P, Aguado de la Rosa C, López Bajo R, Prato Varela J, Borregón Rivilla M, et al. Resultados en práctica clínica real con Cemiplimab en el carcinoma cutáneo de células escamosas avanzado o metastásico (CCCEa). Experiencia de 5 centros hospitalarios. 2020.
79. Challapalli A, Watkins S, Cogill G, Stewart G, Ellis S, Sykes A, et al. Cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: the UK experience from the Named Patient Scheme. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2022;36: e590–e592. doi:10.1111/jdv.18082
80. Baggi A, Quaglino P, Rubatto M, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, et al. Real world data of cemiplimab in locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2021;157: 250–258. doi:10.1016/j.ejca.2021.08.018
81. Valentin J, Gérard E, Ferte T, Prey S, Dousset L, Dutriaux C, et al. Real world safety outcomes using cemiplimab for cutaneous squamous cell carcinoma. *J Geriatr Oncol*. 2021;12: 1110–1113. doi:10.1016/j.jgo.2021.02.026
82. Guillaume T, Puzenat E, Popescu D, Aubin F, Nardin C. Cemiplimab-rwlc in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: real-world experience in a French dermatology department. *Br J Dermatol*. 2021;185: 1056–1058. doi:10.1111/bjd.20569
83. Shalhout SZ, Park JC, Emerick KS, Sullivan RJ, Kaufman HL, Miller DM. Real-world assessment of response to anti-programmed cell death 1 therapy in advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85: 1038–1040. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.048
84. Hanna GJ, Ruiz ES, LeBoeuf NR, Thakuria M, Schmults CD, Decaprio JA, et al. Real-world outcomes treating patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma with immune checkpoint inhibitors (CPI). *Br J Cancer*. 2020;123: 1535–1542. doi:10.1038/s41416-020-01044-8
85. Rohaan MW, Duizer ML, Devriese LA, Meerveld-Eggink A, Brandts WF, van Thienen JV, et al. Real-world data on tolerability and clinical response of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective, multicentre cohort study from the Netherlands. *EJC Skin Cancer*. 2023;1: 100007. doi:10.1016/j.ejcskn.2023.100007
86. In GK, Vaidya P, Filkins A, Hermel DJ, King KG, Ragab O, et al. PD-1 inhibition therapy for advanced cutaneous squamous cell carcinoma: a retrospective analysis from the University of Southern California. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147: 1803–1811. doi:10.1007/s00432-020-03458-6
87. Badami S, Mazloom A, Howard JH, Liles JS, Alkharabsheh O, Persing BE, et al. Cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A real-world experience of outcomes and safety. *J Clin Oncol*. 2022;40: e21545–e21545. doi:10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21545
88. Ríos-Viñuela E, Álvarez P, Lavernia J, Serra-Guillén C, Requena C, Bernia E, et al. Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Real-World Experience in a Monographic Oncology Center. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;113: T610–T615. doi:10.1016/j.ad.2022.05.001

89. Rabinowits G, Homs J, Park SJ, Khushanlani N, Panella T, Ellison DM, et al. 825P CemiplimAb-rwlc Survivorship and Epidemiology (CASE): A prospective study of the safety and efficacy of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) in a real-world setting. *Ann Oncol.* 2022;33: S925–S926. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.951
90. Mclean L, Lim A, Pizzolla A, Solomon B, Rischin D. 1259 Real world experience of immunotherapy in an elderly trial-ineligible cohort of patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer.* 2022;10. doi:10.1136/jitc-2022-SITC2022.1259
91. Quaglino P, Baggi A, Depenni R, Guida M, Ascierto PA, Queirolo P, et al. 833P Longer follow up of a real-world study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: Focus on late toxicities and long term benefit. *Ann Oncol.* 2022;33: S929–S930. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.959
92. Cañueto J, Muñoz-Couselo E, Cardona-Machado C, Becerril-Andrés S, Martín-Vallejo J, Serra-Guillén C, et al. Efficacy and safety of cemiplimab in the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A multicentre real-world retrospective study from Spain and systematic review of the published data. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2024;38: e666–e670. doi:10.1111/jdv.19821
93. Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, et al. Mortality risk from squamous cell skin cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23: 759–765. doi:10.1200/JCO.2005.02.155
94. Schmults CD, editor. *High-Risk Cutaneous Squamous Cell Carcinoma.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2016. doi:10.1007/978-3-662-47081-7
95. NICE. TA802: Cemiplimab for treating advanced cutaneous squamous cell carcinoma. NICE; 29 Jun 2022 [cited 23 Aug 2024]. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta802>
96. SMC. cemiplimab (Libtayo). In: Scottish Medicines Consortium [Internet]. 11 Dec 2023 [cited 23 Aug 2024]. Available: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cemiplimab-libtayo-reassessment-smc2584/>
97. CADTH. Cemiplimab (Libtayo) for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. 22 Jan 2020 [cited 23 Aug 2024]. Available: <https://www.cda-amc.ca/cemiplimab-libtayo-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-details>

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

allkiri

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)".