

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Naha basaalarakk-kartsinoomi ravi tsempiimabiga, kolmenädalane ravikuur
Taotluse number	1660
Kuupäev	Mai 2025

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia ühing (edaspidi taotleja) on esitanud taotluse immuunteraapia Libtayo® (tsempiimab) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud või metastaatilise basaalarakk-kartsinoomi (BCC, *basal cell carcinoma*) raviks (RHK-10 diagnoosikoodi alusel C44) täiskasvanud patsientidel, ilma ravirea piiranguteta.

Naha pahaloomulised kasvaja on kõige sagedasemad vähitüübid, hõlmates melanoomi ja mittemelanoomset nahavähki (NMSC). NMSC-st on levinumad basaalarakk-kartsinoom (BCC) (~80%) ja lamerakk-kartsinoom (CSCC) (~20%). BCC tekib epidermise basaalarakkude ebanormaalsest vohamisest ning esineb tavaliselt päikesele avatud kehaosadel, nagu nägu, kael, kõrvad ja jäsemed. Eestis diagnoositakse ligikaudu 1200 BCC juhtu aastas, millest vähem kui 1% jõuab kaugelearenenud staadiumisse (aBCC).¹ Enamik BCC juhtudest on aeglase progresseerumisega ja neid saab efektiivselt ravida kirurgilise sekkumise, kiiritusravi või pindmiste meetoditega. Väike osa kasvajatest võib aga areneda lokaalselt levinud (laBCC) või metastaatiliseks (mBCC) haiguseks. laBCC moodustab umbes 95% aBCC juhtudest ja hõlmab suuri, agressiivseid või korduvaid kasvaja, mis võivad tungida sügavamale nahka ja ümbritsevasse kudedesse. mBCC on haruldasem (5% aBCC juhtudest) ning võib levida kaugetesse lümfisõlmedesse või elunditesse. Kaugelearenenud BCC esineb tihti näopiirkonnas, põhjustades nähtavaid muundumisi, mis võivad viia depressiooni, ärevuse, sotsiaalse isolatsiooni ja elukvaliteedi languseni. Tüüpilised sümptomid on valu, punased kasvajakolded või haavandid, sügelus, veritsemine, kaalulangus ja energiapuudus. BCC ravivõimalused hõlmavad kirurgilist eemaldamist, kiiritusravi ja pindmisi ravimeetodeid, kaugelearenenud juhtudel aga Hedgehog-signaalraja inhibiitoreid (HHI), ning HHI-ravi ebaõnnestumisel või talumatuse korral ka PD-1 inhibiitorit tsempiimabi.

1.2. Taotletav teenus

Tsempiimab on näidustatud monoterapiiana lokaalselt levinud või metastaatilise naha basaalarakk-kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal Hedgehog'i signaalraja inhibiitoriga (HHI) või kes ei talu seda². HHI-d ei ole Tervisekassa poolt hüvitatud. Sellest tulenevalt palub taotleja Tervisekassal kaaluda tsempiimabi kompenseerimist ilma ravirea piiranguta, et võimaldada tsempiimabi kasutamist kas esimeses või teises reas.

Tsempiimabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud II faasi avatud, mitmekeskuselises, ühe ravirühmaga uuringus 1620^{3,4,5}, mis kestis 93 nädalat. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle haigus oli progresseerunud ravi ajal HHI-ga või kes ei talunud seda ning kes polnud sobilikud kuratiivseks kirurgiliseks või kuratiivseks kiiritusraviks. Kokku osales 84 lokaalselt kaugelearenenud (laBCC)

ja 54 metastaatilise (mBCC) basaarakulise kartsinoomiga patsienti, kes said 350 mg tsemlimabi iga 3 nädala järel. Esmane tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (ORR) sõltumatu keskse hinnangu alusel. Teised tulemusnäitajad hõlmasid progressioonivaba elumust (PFS), üldist elumust (OS), haiguse kontrolli määra (DCR) ja elukvaliteeti (EORTC QLQ-C30 ja Skindex-16). Tsemlimabi saanud patsientide tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL) säilis ravi jooksul üldjoontes stabiilsena – keskmine muutus oli –3,751 punkti (95% UV: –9,189 kuni 1,687), mis ei olnud statistiliselt ega kliiniliselt oluline.^{6,7}

Tabel 1. Tsemlimabi kliiniliste uuringute tulemuste kokkuvõte:

	ORR (%)	OS (kuud)	PFS (kuud)
laBCC	32	52 kuud (määr 66,5%)	16,5
mBCC	22	49,9	10,1

Uuringus ei olnud võrdlusrühma, kuid täiendava analüüsi kaudu hinnati tsemlimabi tulemusi prima toetava raviga võrreldes, kasutades nende patsientide andmeid, kes ei saavutanud täielikku ega osalist ravivastust (tabel 2). Uuringu 1620 tulemuste valideerimiseks võrreldi neid rahvusvaheliste ekspertide hinnangutega. Delphi meetodil läbi viidud küsitluses jõudsid Euroopa eksperdid konsensuseni, et prima toetava raviga on mediaanne üldine elumüs (OS) lokaalselt kaugelearenenud basaarakulise kartsinoomi (laBCC) korral umbes 27 kuud ja metastaatilise basaarakulise kartsinoomi (mBCC) korral umbes 18 kuud. Need hinnangud olid sarnased uuringu 1620 tulemustega: patsientidel, kes ei saavutanud täielikku ega osalist ravivastust, oli OS laBCC korral 22,9 kuud (tõenäoliselt alahinnatud ekstrapolatsiooni puudumise tõttu) ja mBCC korral 21,5 kuud.

Tabel 2. Ilma ravivastusega patsientide tulemuste analüüs – asendus prima toetava ravi tulemuste hindamiseks^{6,7}.
 Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.

Ravivastuse hindamise ajahetk	Ilma ravivastusega patsientide (prima toetava ravi) keskmine OS, kuud (HR vs ravivastusega patsiendid; 95% CI)		
	ITT	laBCC	mBCC
27 nädalat	22.8 HR 0.19 (0.02, 1.48)	22.9* HR 0.35 (0.04, 3.01)	21.5 HR puudub (liialt väike valim)
18 nädalat	22.8 HR 0.21 (0.02, 1.61)	22.9* HR 0.35 (0.04, 2.89)	-
36 nädalat	22.7 HR 0.17 (0.02, 1.36)	21.9* HR 0.28 (0.03, 2.30)	-
Ekspertide hinnang (Delphi paneel), mediaan OS	-	27	18

* Kaplan Meier ei lange nullini, ekstrapolatsioon on vajalik, seega keskmine elumüs on alahinnatud.

Tsemlimabi kõrvaltoimetest olid kõige sagedasemad väsimus (31–43%), kõhulahtisus (24–37%) ja sügelus (21%). Tõsised kõrvaltoimed esinesid 28–36,9%-l patsientidest ning 4–5% juhtudest lõppesid surmaga, kuid neid ei peetud raviga seotuks.

BCSC ravijuhised 2023-2024

Ravijuhis	Aasta	Esmavaliku ravi	Teise rea ravi
Euroopa ravijuhis (European consensus-based interdisciplinary guideline)⁸	2023	HHI-ravi (vismodegiib ja sonidegiib) (tõendite tase: 3)	Immunoteraapia anti-PD1 antikehadega (tsemlimab) on soovitatud teise rea ravi patsientidel, kellel on haiguse

			progresseerumine, vastunäidustus või HHI-ravi talumatus. (tõendite tase: 3)
NCCN ravijuhis ⁹	2024	HHI-ravi (vismodegiib ja sonidegiib) (kategooria 2A/2B)	Immuunravi tsempiimabiga on soovitatav: <ul style="list-style-type: none"> • laBCC-ga, nodulaarse haiguse või mBCC-ga patsientidele, keda on varasemalt ravitud HHI-dega või kellele HHI ravi ei sobi. (kategooria 2A) • Neoadjuvant raviks laBCC korral patsientidele, keda on varasemalt ravitud HHI-dega või kellele HHI ravi ei sobi (kategooria 2B)

1.3. Alternatiiv

Tsempiimabi võrdlusraviks Eesti oludes on parim toetav ravi. HHI-d ei ole Tervisekassa poolt hüvitatud; Eesti patsiendid kasutavad HHI-sid vähiravi fondide abiga või omal kulul.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tsempiimabi (LIBTAYO) 350 mg N1 pakendi konfidentsiaalseks hulгимүүgi ostuhinnaks on ... € ning konfidentsiaalne hind Tervisekassale on ... €. Tsempiimab kulu TK-le 1 patsiendi kohta aastas oleks ligikaudu ... eurot (uuringupõhine mediaanannus, s.t ravi kestuse alusel), maksimaalse kasutuse korral ... eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Kanada (CADTH)¹⁰: Kanada toetab tsempiimabi tingimuslikku hüvitamist lokaalselt levinud basaalarakk-kartsinoomi (laBCC) raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud Hedgehog'i signaalraja inhibiitoritega. Tsempiimabi täiendkulu tõhususe määr (ICER) on \$2,259,421 (1 445 487 eurot) kvaliteedile kohandatud eluaasta (QALY) kohta (võideti 0,06 qalyt) võrreldes parima toetava raviga. CADTH märgib, et see analüüs tõenäoliselt alahindab tegelikku ICER-it. Kulutõhususe saavutamiseks võrreldes parima toetava raviga (<50 000 dollarit QALY kohta) oleks vajalik vähemalt 97% hinnalangus. Kokkuvõttes järeltas CADTH, et tsempiimabi kliiniline kasu on väga ebakindel ning majandusmudeli eeldused olid liigselt optimistlikud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud kulutõhususanalüüsi Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt, mille eesmärk on hinnata tsempiimabi kulutõhusust võrreldes parima toetava raviga (BSC) lokaalselt levinud või metastaatilise naha basaalarakk-kartsinoomi ravis täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal Hedgehog'i signaalraja inhibiitoriga või kes ei talu seda. Analüüsis on rakendatud kolme tervisestaadiumiga jaotatud elumudelit: progressioonieelne, progressioonijärgne ja surm. Mudeli ajahorisondiks oli 35 aastat (patsiendi keskmine vanus ravi alguses 67) ning tsükli kestuseks 7 päeva. Viidi läbi deterministlik tundlikkuse analüüs (OWSA). Kõige suurema tundlikkusega parameetrid olid tsempiimabi ja parima toetava ravi üldise elumuse parameetrid.

Analüüsi tulemused näitavad, et tsempiimabi raviga saavutab patsient 1,33 täiendavat eluaastat (LY) ja 1,05 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY). Täiendkulu tõhususe määr (ICER) tsempiimabi raviga on 63 095 eurot QALY kohta.

Tervisekassal on taotleja esitatud kuluanalüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- **Ajahorisont:** Taotleja poolt valitud 35-aastane ajahorisont ei ole Tervisekassa hinnangul kliiniliselt põhjendatud, arvestades mudelisse siseneva patsiendi keskmist vanust (67 aastat) ning haiguse loomulikku kulgu. Kuigi varajases staadiumis BCC korral võib elumus olla üldrahvastikuga võrreldav, ei ole 35-aastase perioodi kasutamine mudelis realistlik, kuna see ületab oluliselt Eesti keskmist oodatavat eluiga (meestel 74,5 ja naistel 83,1 aastat¹¹). Samas mõjutab see tulemust minimaalselt.
- **Ebasobivad mudeli eeldused:** Mudelis alustavad tsemitlimabi ravi saavad patsiendid progressiooneelses staadiumis, kus nad võivad olla kas stabiilsed või ravile reageerivad, enne kui liiguvad edasi kas progressioonijärgsesse staadiumi või otse surma. Samas BSC patsiendid sisenevad mudelisse otse progressioonijärgses staadiumis ja jäävad sinna kuni surmani. Selline mudeli struktuur võib kallutada tulemusi tsemitlimabi kasuks, kuna eeldab, et BSC patsientide seisund on algselt kehvem kui tsemitlimabi grupis. Lisaks ülehinnatakse tsemitlimabi mõju, sest mudel eeldab, et 100% patsientidest saavad sellest kohe kasu, kuigi tegelik ravivastuse määr uuringus oli ainult 32% ning keegi ei reageerinud esimese kahe kuu jooksul. Sama puuduse tõid välja ka Kanada eksperdid (CADTH).
- **Kaudne võrdlus BSC efektiivsuse hindamiseks:** Tsemitlimabi ja prima toetava ravi vahel puudub otsene võrdlus, mistõttu ravimi efektiivsust on keeruline hinnata. Kõik olemasolevad andmed põhinevad üksikgrupi uuringul (uuring 1620), mille tulemused on ebakindlad ja mille põhjal ei ole võimalik usaldusväärselt hinnata tsemitlimabi mõju üldisele elumusele (OS) ja progressioonivabale perioodile (PFS). Mudelis hinnati BSC efektiivsust kaudse analüüsiga, kus eeldati, et tsemitlimabi mittereageerijad peegeldavad BSC patsientide tulemusi. See eeldus võib olla ebatäpne, kuna ravile mittereageerimine ei pruugi tähendada sama haiguse kulgu kui patsientidel, kes ei saa üldse ravi. Lisaks on valimi suurus piiratud, eriti mBCC puhul, mistõttu HR ei saanud arvutada. Tulemused sõltuvad ekstrapoleerimisest ja subjektiivsetest ekspertarvamustest, mis lisab täiendavat ebakindlust.
- **Tsemitlimabi OS ja PFS modelleerimine:** TK valis nii tsemitlimabi kui prima toetava ravi OS modelleerimiseks, sarnaselt CADTH hinnangule, Weibulli jaotuse, kuna Kaplan-Meieri kõver näitas ajas muutuvat suremusriski – algselt madalat, kuid pärast 12–24 kuud kiirenevat langust. Weibulli jaotus võimaldab ajas muutuvaid riske, erinevalt eksponentsiaalsest jaotusest, mis eeldab konstantset suremusriski. PFS modelleerimiseks kasutas TK sarnaselt Kanadale gamma jaotust.
- **Pikaajalise kasu ülehindamine:** Taotleja mudelis eeldati, et tsemitlimabi mõju üldisele elumusele säilib muutumatuna ka pärast olemasolevate uuringuandmete lõppu („*continuation of hazard*“). See eeldus võib aga viia tsemitlimabi pikaajalise kasu ülehindamiseni, kuna Kaplan-Meieri kõvera põhjal oli suremusrisk esialgu madal, kuid suurenes pärast 12. kuud ning pärast 24. kuud muutus langustrend järsemaks. Tervisekassa valis alternatiivse stsenaariumi „*declining benefit*“, mis eeldab, et raviefekt väheneb järkjärgult pärast olemasoleva andmestiku lõppu. See lähenemine arvestab asjaoluga, et pikaajaline elumus ei ole uuringuandmetega kinnitatud ning andmete usaldusväärsus väheneb ajas.
- **TK rakendas mudelis CADTH resurssikasutuse trende:** CADTH hinnangul ülehindas taotleja prima toetava raviga seotud kulusid (nt sagedased dermatoloogi, onkoloogi ja perearsti visiidid) ning alahindas haavasidemete vajadust tsemitlimabi saavatel patsientidel. Tervisekassa leiab, et Eesti tervishoiusüsteemis on tõenäoline, et

progressiooni järgse jälgimise sagedus sarnaneb CADTH ekspertide hinnanguga (nt onkoloogi visiidid iga 3 kuu järel) ning haavaravi vajadus sõltub ravivastusest. Seetõttu peegeldavad CADTH eeldused realistlikumalt tegelikke ressursikasutuse trende.

- **Kõrvaltoimete mõju ja kulu korrigeerimine:** TK kohandas kõrvaltoimetest tingitud elukvaliteedi languse arvestamist vastavalt CADTH hinnangule. Taotleja mudelis rakendati see ainult esimeses ravitsükklis (*first cycle only*), kuid Tervisekassa laiendas seda iga-aastaseks kogu raviperioodi vältel (*annually during treatment*). See muudatus väldib kõrvaltoimete mõju alahindamist ning tagab, et ravi tegelik mõju patsientide elukvaliteedile kajastub realistlikumalt.
- Taotleja on kuluanalüüsis väitnud, et tsemiplimab vastab osaliselt Tervisetehnoloogiate hindamise Eesti juhendis toodud **kõrge lisandväärtusega tervisetehnoloogia kriteeriumitele**. Tervisekassa ei nõustu antud väitega, sest tsemiplimabi efektiivsust ei ole tõendatud otsese võrdlusuuringuga ning olemasolevad kaudsed võrdlused on meetodiliselt ebakindlad. Kaudse analüüsi aluseks olnud eeldus, et ravile mittereageerijate tulemused peegeldavad parima toetava ravi patsientide tulemuslikkust, ei ole kliiniliselt piisavalt põhjendatud, mis võib viia ravimi tegeliku kasu ülehindamiseni. Lisaks on valimi suurus väike ning saadud kvaliteedile kohandatud eluaastate juurdekasv (0,30 QALY kordusanalüüsis) jääb selgelt alla kõrge lisandväärtusega tervisetehnoloogia seatud lävendi (≥ 3 QALY patsiendi kohta). Seetõttu ei ole Tervisekassa hinnangul võimalik tsemiplimabi käsitleda kõrge lisandväärtusega tervisetehnoloogiana.

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemusel leiti, et tsemiplimabi ravi pakub patsiendile 0,33 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,30 kvaliteedi-kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes keemiaraviga, andes ICER tulemuseks 227 254 eurot QALY kohta.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Kaugelearenenud BCC on Eestis haruldane, esinedes aastas umbes 2-3 patsiendil (2018–2021 andmete põhjal^{12,13}). Taotleja prognoosib ravivajaduseks 1 patsient aastas, kuna osad patsiendid võivad saada HHI-ravi Vähifondi toel ning kõik patsiendid ei ole immuunraviks tsemiplimabiga piisavalt heas üldseisundis (ECOG 0–1). Tuleb aga arvestada, et HHI-ravi ei ole Eestis Tervisekassa poolt kompenseeritud, mistõttu võivad HHI-le mitte kvalifitseeruvad patsiendid vajada kohe tsemiplimabi. See võib potentsiaalselt suurendada raviks sobivate patsientide arvu kuni 2–3 patsiendini aastas. Kliinilise uuringu andmetel on tsemiplimabi keskmine kasutusaeg 45,3 nädalat, kus patsiendid said mediaanselt 14,5 doosi. Soovitatav annus on 350 mg iga 3 nädala järel, mis tähendab ühe patsiendi kohta keskmiselt 15 kasutuskorda aastas. Selle põhjal oleks ühe patsiendi aastane kulu ligikaudu ... eurot ning 3 patsiendi aastane kulu ligikaudu ... eurot. Lisaks arvutas TK eelarvemõju ka maksimaalse teenuse kasutuse alusel, st kui ravimit manustatakse kogu aasta jooksul vastavalt SPC-le, mis teeb 17,38 annust (ümardatult 18 pakendit aastas). Sellisel juhul oleks ühe patsiendi aastane kulu ligikaudu ... eurot ning 3 patsiendi aastane kulu ligikaudu ... eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst. Teenus peaks olema kättesaadav lokaalselt levinud või metastaatilise naha basaalk-rakk-kartsinoomi raviks patsientidel, kellele kuratiivne kirurgiline või kuratiivne kiiritusravi ei sobi kuni haiguse progressioonini.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Naha basaalk-rakk-kartsinoomi ravi tsemitlimabiga, kolmenädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Jah	Parim toetav ravi
Kulutõhusus	Ei ole hetkel kulutõhus	Taotleja baastsenaariumi kohaselt tsemitlimabi QALY 1,05 ja ICER 63 095 eurot. TK kordusanalüüsi kohaselt on uus QALY 0,30 ja ICER 227 254 eurot
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Patsientide arv Eestis: 1-3	
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 15	
Teenuse piirhind	1 manustamiskorra (350 mg N1 pakendi) hind TK-le ... €	
Kohaldamise tingimused	Jah	lokaalselt levinud või metastaatilise naha basaalk-rakk-kartsinoomi raviks patsientidel, kellele kuratiivne kirurgiline või kuratiivne kiiritusravi ei sobi kuni haiguse progressioonini.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1 patsiendi kohta aastas oleks maksimaalne lisakulu (18 pakendit aastas) ca ... eurot ja 3 patsiendi kohta ca ... eurot.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing on esitanud taotluse Libtayo (tsemitlimab) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud või metastaatilise basaalk-rakk-kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, ilma ravirea piiranguteta. Alternatiivravi piirdub	

	<p>hetkel parima toetava raviga. Kuigi tsemlimabi soovitatakse rahvusvahelistes ravijuhistes, põhinevad need soovitused piiratud tõenditel, kuna ravimiuuringus puudus võrdlusrühm. Taotleja kulutõhususanalüüsis tuvastati mitmeid ebakindlusi. Mudeli ebasobivad eeldused ja kaudsete võrdluste kasutamine põhjustavad tsemlimabi kasulikkuse süstemaatilist ülehindamist ning tulemuste olulist ebakindlust, mistõttu Tervisekassa hinnangul ei saa taotletavat ravimit hetkel kulutõhusaks lugeda.</p>	
--	--	--

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://www.tai.ee/sites/default/files/2025-01/vahiraport_2021.pdf

² Libtayo SPC: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_et.pdf

³ Stratigos AJ et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22: 848–857.

⁴ Lewis KD et al. Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after hedgehog pathway inhibitors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2024;35: 221–228.

⁵ Stratigos AJ et al. Phase 2 open-label, multicenter, single-arm study of cemiplimab in patients with locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: Extended follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90: 414–418.

⁶ Stratigos et al. 2024 „Quality of life in cemiplimab-treated patients with locally advanced basal cell carcinoma in a Phase II clinical trial“

⁷ Peris et al. 2024 „Health-related quality of life in patients with metastatic basal cell carcinoma treated with cemiplimab: Analysis of a phase 2 trial“

⁸ Peris K et al. (2023) European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma update 2023. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2023;192: 113254.

⁹ Schmults CD et al. (2024) Basal Cell Skin Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.*

¹⁰ CDA-AMC (Canada's Drug Agency- L'Agence des médicaments du Canada) : https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0260REC-Libtayo_Final.pdf

¹¹ <https://stat.ee/et/avasta-statistikat/valdkonnad/heaolu/tervis/oodatav-eluiga>

¹² Zimmermann M-L jt Vähk Eestis: haigestumus 2021, elulemus 2017–2021 ja sõeluuringul avastatud vähijuhud. TAI; 2024. Available: https://www.tai.ee/sites/default/files/2024-07/vahiraport_2021.pdf

¹³ TAI. PK10: Pahaloomuliste kasvaja esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/