

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 basaalk-rakk-kartsinoomi ravi tsemiplimabiga, kolmenädalane ravikuur.
2.3. Taotluse eesmärk	
<p><input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu</p> <p><input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse</p> <p><input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)</p> <p><input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)</p> <p><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)</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine</p> <p><input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust</p> <p><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</p>	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	

Basaalrakk-kartsinoom (BCC, ingl. *basal cell carcinoma*) on mittemelanoomse nahavähi kõige levinum vorm ja moodustab umbes 80% kõigist NMSC diagnoosidest [1–3].

Kuigi BCC on väga levinud haigus, esineb kauglearenenud (aBCC, ingl. *advanced BCC*) juhtumeid väga harva. Eestis diagnoositakse ligikaudu 1200 BCC juhtu aastas, neist **vähem kui 1% on lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis** [4].

Kauglearenenud BCC-ga patsiendid kogevad haiguse olulist füüsilist ja psühholoogilist mõju [5]. BCC esineb kõige sagedamini pea- või näopiirkonnas, põhjustades nähtavaid moonutusi [5]. aBCC-ga seotud psühhosotsiaalne koormus hõlmab depressiooni, ärevust, sotsiaalset isolatsiooni, suuri väljaminekuid ravimitele, suutmatust leida või säilitada tööd ning suutmatust ülalpeetavaid pereliikmeid hooldada [6].

aBCC-ga patsientidel, kes ei ole kirurgilise ja kiiritusravi kandidaadid, on vähe ravivõimalusi. Kliinilised ravijuhised soovivad üldiselt selles populatsioonis ravi Hedgehog-i raja inhibiitoritega (HHI-dega) [7,8]. HHI-d ei ole Tervisekassa poolt hüvitatud; Eesti patsiendid kasutavad HHI-sid vähiravi fondide abiga või omal kulul.

Taotletav ravim tsemiplimab on esimene ravim, mis on heakskiidetud lokaalselt levinud või metastaatilises BCC raviks HHI-järgselt teise rea ravina. NCCN 2024. aasta ravijuhis soovib tsemiplimabi kasutamist nii HHI-järgselt, kui ka alternatiivina HHI-dele, kui need ei ole patsiendile sobivad [7]. ESMO 2023. aasta ravijuhis soovib HHI-sid esimese rea ravina, eelkõige tulenevalt alternatiivsete ravivõimaluste puudumisest, märkides et HHI-de tõendusmaterjali kvaliteet on väga madal. Tsemiplimabi kasutamise osas ESMO juhised soovitusi ei sisalda; märgitakse vaid, et tsemiplimab on hiljuti saanud Euroopa Komisjoni heakskiidu.

Võttes arvesse aBCC ravivalikute vähesust ning HHI-de soodustuse puudumist Eestis, palume Tervisekassal kaaluda tsemiplimabi kompenseerimist ilma ravirea piiranguta, et võimaldada ravi kasutamist kas esimeses või teises reas.

Tsemiplimabi efektiivsust ja ohutust aBCC ravis HHI-de järgselt hinnati üherühmalises II faasi uuringus 1620 (NCT03132636) [9–11], kus tsemiplimab demonstreeris kliiniliselt tähenduslikku kasvajakasvatust aktiivsust, sealhulgas pikaajalisi ravivastuseid ja vastuvõetavat ohutusprofiili. Progressioonivaba elumuse mediaan (PFS) oli 10 kuud ning mediaan üldine elumus või üldise elumuse mediaan (OS) oli 50 kuud [10]. Võrdlusena, primaarse toetava ravi korral on 13 kliinilise eksperdi hinnangul HHI-järgne mediaan OS lokaalselt levinud BCC (laBCC) puhul ligikaudu 27 kuud ja metastaatilise BCC (mBCC) puhul 18 kuud [12]. Seega pikendab ravi tsemiplimabiga laBCC elumust ligikaudu 1,9 aasta võrra ja mBCC elumust 2,6 aasta võrra võrreldes primaarse toetava raviga.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)	Tsemiplimab on näidustatud monoterapiana lokaalselt levinud või metastaatilise naha basaalarakk-kartsinoomi (<i>locally advanced basal cell carcinoma</i> , laBCC, või <i>metastatic basal cell carcinoma</i> , mBCC) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal Hedgehog'i signaalraja inhibiitoriga või kes ei talu seda.
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	C44 - Naha muud pahaloomulised kasvajakud

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, ehelust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

Basaalrakk-kartsinoom ehk basaliom (BCC, ingl. *basal cell carcinoma*) on mittemelanoomse nahavähi (NMSC, ingl. *non-melanoma skin cancer*) kõige levinum vorm ja moodustab umbes 80% kõigist NMSC diagnoosidest [1–3]. BCC tuleneb epidermise basaalrakkude ebanormaalsest vohamisest ning esineb tavaliselt päikesele avatud kehaosadel, nagu pea ja kael, põsed, nasolabiaalsed voldid, otsmik, silmalaud, nägu, kõrvad, kael ja riietega katmata jäsemed [3]. BCC-ga patsiente saab sageli tõhusalt ravida kirurgiliselt, kiiritusravi ja/või pindmiste ravimeetoditega [13]. Kuigi enamik diagnoositud BCC juhtudest on indolentsed ja aeglase progresseerumisega, võib väike osa progresseeruda kauglearenenud (aBCC, ingl. *advanced BCC*) haiguseks [14].

aBCC jagunemine

Kaugelearenenud juhtumid on heterogeensed ja hõlmavad lokaalselt levinud (laBCC, ingl. *locally advanced BCC*) ja metastaatilist (mBCC) naha basaalrakk-kartsinoomi.

- **laBCC** juhtumid hõlmavad suurema osa (umbes 95%) aBCC juhtudest ning enamasti on tegu suurte, agressiivsete või korduvate kasvajatega, või sellistega, mis on tunginud sügavamale nahka ja ümbritsevasse kudedesse [15].
- **mBCC** moodustab ligikaudu 5% aBCC juhtudest. mBCC-ga patsientidel on lokoregionaalne haigus või on haigus levinud kaugetesse lümfisõlmedesse või kaugetesse elunditesse või kudedesse [15,16]. Hiljutises mBCC patsientidega läbiviidud uuringus hinnati, et mediaanaeg esialgselt BCC diagnoosist kuni mBCC diagnoosini oli 6 aastat (keskmine: 8,0 aastat) [17].

BCC-sid võib histopatoloogiliste tunnuste alusel liigitada kahte suurde kategooriasse: indolentsed (aeglase kasvuga) ja agressiivsed (kiire kasvuga) alatüübid. Enamik diagnoositud BCC-dest on indolentsed [3]. Indolentsed BCC vormid (madala riskiga) hõlmavad nodulaarseid ja pindmisi BCC alatüüpe [3,18]. Nodulaarne BCC moodustab 50-79% kogu BCC-st ja on kõige levinum kliiniline alatüüp [3]. BCC agressiivsed vormid moodustavad hinnanguliselt 5–15% kõigist juhtudest [18].

Patogenees kauglearenenud haiguseks

Patogeneesi mehhanism ja BCC progresseerumise aeg kauglearenenud staadiumisse jäävad ebaselgeks. Ühes uuringus näidati, et aBCC-ga patsiendid jagunevad tavaliselt kahte kategooriasse: need, kellel on arstiabi hilinemise tõttu lokaalselt kauglearenenud kasvajak, või need, kellel on olemuselt agressiivne ja raviresistentne või retsidiveeruv BCC [19]. McCusker et al. uuringus, milles analüüsiti 100 mBCC-ga patsiendi andmeid (mediaanvanus BCC diagnoosimisel, 58 aastat), oli mediaanaeg BCC diagnoosist mBCC diagnoosini 6,0 aastat (keskmine 8,0 aastat) [17]. Wysong et al. [20] uuringus vaadati läbi 194 avaldatud mBCC juhtumit aastatel 1981–2011 ja leiti, et keskmine aeg kasvaja ilmnemisest metastaseerumiseni oli 9 aastat (vahemik: 0–30 aastat) [20]. Uuringus leiti ka, et patsiendid, kelle elumus pärast metastaaside diagnoosimist oli vähem kui üks aasta, esinesid oluliselt suuremad kasvajak ja nende keskmine viivitus arstiabi otsimisel oli 10 aastat [20].

Retsidiveeruva või aBCC riskitegurid

BCC-d võib liigitada kas madala või kõrge riskiga haiguseks, tuginedes mitmetele haiguse kordumise prognostilistele näitajatele. Retsidiveerumise määr laBCC populatsioonis on eriti kõrge, ühe, kahe, kolme ja nelja aasta möödumisel oli retsidiveerumise määr vastavalt 21%, 41%, 62% ja 76% [21].

BCC kasvaja asukoht on kasvaja kordumise oluline riskitegur (**Tabel 1**). Asukoha "riskitsoonid" on jaotatud järgmiselt:

- **"H tsoon"** haaratusega kasvavad on kõrge retsidiiviriskiga sõltumata nende suurusel. Siia tsooni kuuluvad nina, silmalaud/kulmud/periorbitaalne piirkond, huuled, alalõua nurgapiirkond, meelekohad ja kõrvad/periaurikulaarne piirkond, samuti suguelundid, käed ja jalad.
- **"M tsoon"** haaratusega kasvaja, mille pindala <10 mm, on madala retsidiivi riskiga, kuid ≥ 10 mm suuruse kasvaja puhul on kordumise risk kõrgem. "M tsoon" hõlmab ülejäänud näo- ja peanahapiirkondi (põsk, otsmik, peanahk), samuti kaela ja sääreluu eesmist piirkonda.
- **"L tsoon"** haaratusega kasvavad on madala retsidiiviriskiga, kui nende pindala <20 mm. See tsoon hõlmab kere, käsi ning jalgu.

BCC retsidiiviriski määrab ka kasvaja suurus, mida mõeldakse kasvaja maksimaalse kliinilise läbimõõduna. Muud tegurid, mis soodustavad BCC kordumise riski on ebamäärased kasvajapiirid, varem retsidiiveerunud haigus, pikaajaline/krooniline immunosupressioon (nt elundisiirdamine, patsiendid, kes saavad teatud tüüpi vähivastast ravi), teatavad geneetilised sündroomid ja kasvaja, mis tulenevad eelnevast kiiritusravist ioniseeriva kiirgusega [7,22,23].

Tabel 1. Madala ja kõrge riskiga BCC kordumise riski hindamiskriteeriumid [24]

Parameetrid	Madal risk	Kõrge risk
Kliinilised		
Asukoht/ suurus*	Pindala <20 mm	Pindala L ≥ 20 mm
	Pindala M** <10 mm	Pindala M ≥ 10 mm
		H tsoon
Piirid	Selged	Ebamäärased
Esmane vs. korduv	Esmane	Korduv
Immuunsupressioon	Ei	Jah
Eelneva kiiritusravi koht	Ei	Jah
Patoloogilised		
Kasvumuster	Nodulaarne, pindmine	Agressiivne
Perineuraalne kaasatus	Ei	Jah

* Kasvaja suurim läbimõõt ** Suurusel sõltumatu asukoht võib näidata suurt riski

Epidemioloogia

BCC on kõige levinum nahavähk maailmas ning ka NMSC kõige levinum vorm, moodustades umbes 80% kõigist NMSC diagnoosidest. BCC vanuse järgi standardiseeritud esinemissagedused maailmas on vahemikus 45,6 kuni 3280 juhtu 100 000 inimaasta kohta [3]. BCC esinemissagedus Euroopa riikides (Ühendkuningriik, Iirimaa, Saksamaa, Prantsusmaa, Itaalia, Hispaania ja Holland) varieerub vahemikus 45,6 kuni 491,9 juhtu 100 000 inimaasta kohta [25–31]. Esinemissageduse lai ulatus tuleneb suure osas uuringukohtade geograafilisest varieeruvusest. Näiteks on leitud, et geograafiline lähedus ekvaatorile ja asukoht merepinnast kõrgemal on positiivses korrelatsioonis BCC esinemissagedusega [3,32]. Ka kokkupuude UV-kiirgusega on nahavähi üheks peamiseks riskiteguriks [3].

aBBC juhtumid on väga haruldased ja kuigi täpsed epidemioloogilised andmed aBCC kohta puuduvad, näitavad hiljutised hinnangud, et 0,25–0,8% BCC juhtudest võib liigitada laBCC-ks ning mBCC-ga patsientide osakaal on veelgi väiksem, hinnanguliselt 0,04-0,1% BCC-ga patsientidest

[21,33,34].

Kuigi BCC on väga levinud haigus, esineb aBCC juhtumeid väga harva. Eestis diagnoositakse ligikaudu 1200 BCC juhtu aastas, neist vähem kui 1% on kauglearenenud staadiumis. Täpsemalt, 2021. aastal diagnoositi Eestis 1246 naha mittemelanoomi (C44) esmajuhtu, nendest 62% naistel [4]. Naistel esines piirkondlike lümfisõlmede haaratus 0,3%-il juhtudest ning kaugmetastaasid 0,1%-il. Meestel kauglearenenud haigust ei tuvastatud (1,7% juhtudel oli vähipaikme levik täpsustamata).

Elumus

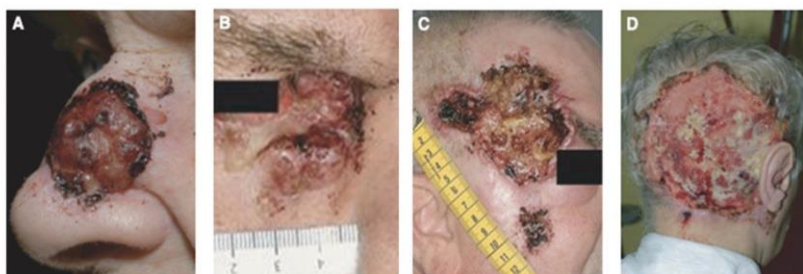
Varajases staadiumis avastatud ja ravitud BCC korral on elumus võrreldav üldrahvastikuga [30,35,36]. Kauglearenenud BCC, mille jaoks kirurgiline või kiiritusravi on sobimatu, on aga seotud lühenenud elumusega. aBCC 1. rea ravis näidustatud Hedgehogi raja inhibiitorite ehk HHI-de (vismodegiib, sonidegiib) uuringutes on raporteeritud laBCC 2-aasta elumusmääraks 85-93% [37,38]. mBCC puhul oli mediaan OS 33,4 kuud [37].

Enne HHI-de tulekut on mBCC OS-i hinnatud kahes uuringus, kus mediaan OS oli vahemikus 40,5-54,0 kuud (3,4-4,5 aastat) [17,34]. OS oli pikem regionaalsete metastaaside korral (59-87 kuud) kui kaugmetastaaside korral (17,-24 kuud) [17,34]. Tuleb märkida, et nendes kahes uuringus said patsiendid kas kirurgilist, kiiritus- või keemiaravi, samas kui HHI-de uuringud kaasasid patsiente, kes ei olnud kirurgilise ega kiiritusravi kandidaadid.

Haiguskoormus

BCC esineb kõige sagedamini peapiirkonnas või näol, põhjustades nähtavaid kasvajakoldeid ja moonutusi (Joonis 1) [5]. Kõige sagedasemad aBCC sümptomid on vähiga seotud valu ja stress, kaalulangus, punased kasvajakolded või lahtised haavandid, kollete sügelus, unehäired, veritsevad kolded, energiapuudus, juuste väljalangemine ja depressioon [5,39].

BCC nähtavus ning kaasnev valu ja ebamugavustunne võivad omada kaugleulatuvat mõju patsiendi enesekindlusele ja enesehinnangule, põhjustades raskusi sotsiaalsete suhetega ja patsient võib hakata end sotsiaalselt isoleerima [16,40]. Kaks elukvaliteedi uuringut aBCC-ga patsientide hulgas on leidnud, et haigus omab negatiivset mõju igapäevastele tegevustele (63-83% patsientidest), emotsionaalsele heaolule (57-71%) ning sotsiaalsetele ja/või vabaaja tegevustele (25-52%) [5,39,40]. Lisaks teatasid ligikaudu 50% patsientidest nähtavast armistumisest ja kolmandik patsientidest väljendas ärevust, mis oli seotud armistumisega ja kasvaja retsidiiviga [40].



Joonis 1. aBCC juhtumid ja nendega seotud moonutused [41]

Kauglearenenud BCC-ga seotud haiguskoormus suureneb teise või hilisema rea ravi patsientidel veelgi, kuna nad puutuvad kokku Hedgehogi raja inhibiitorite (HHI-de) toksilisusega (sealhulgas lihasspasmid, ageusia/düsgeusia, alopeetsia, kehakaalu langus), suurenenud meeleheitiga haiguse retsidiivi/HHI ravivastuse puudumise tõttu ja kurnava väsimusega, mis põhjustab nende tervise

seotud elukvaliteedi halvenemist [12,42].

Ravi

BCC ravi eesmärk on kasvaja täielik eemaldamine ning funktsiooni säilitamine ning parim kosmeetiline tulemus [7]. laBCC-ga ning mBCC-ga patsientidel, kes ei ole kirurgilise ja kiiritusravi kandidaadid, on vähe ravivõimalusi.

Kliinilised ravijuhised soovivad üldiselt, et aBCC-ga patsiendid, kes ei ole kirurgilise ravi või kiiritusravi kandidaadid, saaksid ravi Hedgehogi raja inhibiitoritega (HHI) – vismodegiib ja sonidegiib [7,8,43]. HHI-d ei ole Tervisekassa poolt rahastatud. Eesti patsientidel on senini olnud võimalik HHI-sid kasutada kas vähiravifondide abiga või omal kulul. Juhul kui HHI-d ei ole patsiendile kättesaadavad, on ainsaks ravivõimaluseks parim toetav ravi. Parima toetava raviga on elumus laBCC korral ligikaudu 27 kuud ja mBCC puhul 18 kuud (vt täpsemalt punkt 5.3).

Tsemitlimab (Libtayo) oleks esimene aBCC jaoks hüvitatud ravim Eestis. Tsemitlimab on tõendanud elumusliku aBCC ravis, saavutades laBCC korral 4-aasta OS määra 66,5% ning mBCC korral mediaanse OS-i 50 kuud, samal ajal parandades või säilitades patsientide tervisega seotud elukvaliteeti [9–11,44–46].

Tsemitlimab on PD-1 inhibiitor, mis on näidustatud monoteerapiana lokaalselt levinud (laBCC) või metastaatilise naha basaalrakk-kartsinoomi (mBCC) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal HHI-ga või kes ei talu seda. Arvestades, et HHI-d ei ole Tervisekassa poolt rahastatud, siis **palume Tervisekassal kaaluda tsemitlimabi kompenseerimist ilma ravirea piiranguta, et võimaldada tsemitlimabi kasutamist kas esimeses või teises reas.**

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Tsemitlimabi efektiivsust ja ohutust on uuritud erinevate kasvajat ravis, sealhulgas emakakaelavähk, mitteväikerakk-kopsuvähk ning naha lamerakk-kartsinoom.

Tsemitlimabi kliiniliste uuringute leidmiseks basaalrakk-kartsinoomi ravis teostati otsing PubMed andmebaasis märksõnadega "cemiplimab" ja "basal cell carcinoma", kasutades piirangut „clinical trial“. Leiti 6 publikatsiooni, mis on avaldatud viimase 5 aasta jooksul. Tulemustest eemaldati üks farmakokineetika uuring, mis käsitles lamerakulist kartsinoomi.

- Stratigos et al. 2021 „Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial“ [9]
- Lewis et al. 2024 „Final analysis of phase II results with cemiplimab in metastatic basal cell carcinoma after hedgehog pathway inhibitors“ [10]
- Stratigos et al. 2024 „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“ [11]
- Stratigos et al. 2024 „Quality of life in cemiplimab-treated patients with locally advanced basal cell carcinoma in a Phase II clinical trial“ [46]
- 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“ [45]

Taotluses on kirjeldatud tulemused avatud, mitmekeskuselise, ühe ravirühmaga, II faasi uuringu

1620 (NCT03132636) kummagi alarühma kohta eraldi: mBCC [10] ja laBCC [9],[11].				
4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel				
4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	<p>Uuringu 1620 (NCT03132636) laBCC alarühma tulemused [9], [11].</p> <p>Uuring viidi läbi november 2017 – jaanuar 2019 ning uuringus osales 84 laBCC-ga ≥ 18 aastast patsienti, kelle ECOG (ingl. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) sooritusvõime staatuse skoor oli 0 (61% patsientidest) või 1 (39% patsientidest).</p> <p>Osalejate mediaanvanus oli 70 (61–79) aastat ning 67% olid mehed. Varasemalt oli ravi saanud vismodegiibiga 94% ning sonidegiibiga 17% patsientidest ning mõlemaga 11% patsientidest. Kõige tavalisem põhjus HHI ravi katkestamiseks oli haiguse progresseerumine.</p> <p>83% patsientidest olid eelnevalt vähemalt 1 kord kirurgiliselt ravitud seoses kasvajaga ja 35% patsientidest oli saanud >3 varasemat vähiga seotud kirurgilist ravi (mediaan: 3,0 kirurgilist operatsiooni, vahemikus 1-43), 50% patsientidest oli saanud vähemalt 1 kord eelnevalt vähivastast kiiritusravi (mediaan: 1,0, vahemikus 1 kuni 6).</p>			
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Patsientidele manustati 350 mg tsempilimabi intravenoosselt iga 3 nädala järel.</p> <p>Patsiendid said ravi kuni 93-nädalase raviperioodi lõpuni või kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või nõusoleku tagasivõtmiseni.</p> <p>Kasvaja ravivastust hinnati esimese viiel korral iga 9 nädala järel ja seejärel iga 12 nädala järel.</p>			
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	-			
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuring kestis 93 nädalat. Esmase analüüsi tulemused on esitatud 17.02.2020 seisuga andmete põhjal. Lõppanalüüsi tulemused on esitatud 20.05.2021 seisuga andmete põhjal.			
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja	Esmane tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastus (ORR) , mis on määratletud kui nende patsientide osakaal, kes saavutab täieliku või osalise ravivastuse sõltumatu keskse hinnangu (ICR) alusel.			
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Esmase analüüsi tulemused:</u></p> <p>Sõltumatu keskse hinnangu alusel oli objektiivne ravivastus 26-l patsiendil (31%, 95% usaldusvahemik, CI 21–42), sealhulgas viis (6%) täielikku vastust ja 21 (25%) osalist vastust (Tabel 2).</p> <p>Tabel 2. Kasvaja ravivastus ja ravivastuse ulatus sõltumatu keskse hinnangu alusel</p> <table border="1"> <tr> <td>Tulemusnäitaja</td> <td>Esmane analüüs (n=84)</td> <td>Lõpp-analüüs (n=84)</td> </tr> </table>	Tulemusnäitaja	Esmane analüüs (n=84)	Lõpp-analüüs (n=84)
Tulemusnäitaja	Esmane analüüs (n=84)	Lõpp-analüüs (n=84)		

	Andmelõige: 17. veebruar 2020	Andmelõige: 20. mai 2021
ORR, % (95% CI)	31% (21-42)	32,1 (22,4-43,2)
CR, n (%)	5 (6)	6 (7,1)
PR, n (%)	21 (25)	21 (25,0)
Stabiilne haigus, n (%)	41 (49)	40 (47,6)
Progressiivne haigus, n (%)	9 (11)	9 (10,7)
Ei ole hinnatav, n (%)	8 (10)	8 (9,5)
KM hinnanguline PFS, mediaan (95% CI), kuud	19 (9-NE)	16,5 (8,6-21,8)
OS Mediaan 2-aasta hinnanguline OS, % (95% CI)	Ei saavutatud 80 (63-90)	Ei saavutatud 80,3% (69,0-87,9)
DCR, % (95% CI)	80 (70-88)	79,8 (69,6-87,7)
Püsiv DCR, % (95% CI)	60 (48-70)	59,5 (48,3-70,1)
TTR, mediaan (vahemik) kuudes	4,3 (4,2-7,2)	4,3 (2,1-21,4)
Vaadeldud DOR, n (%)	≥ 6 kuud 19 (79) ≥ 12 kuud 11 (46)	6. kuud 23 (85,2)
Kaplan-Meieri hinnang DOR-ile		
Mediaan	Ei saavutatud	Ei saavutatud
6 kuud, % (95 CI)	91 (68-98)	88,5 (68,4-96,1)
12 kuud, % (95 CI)	85 (61-95)	83,8 (62,2-93,6)
24 kuud, % (95 CI)	-	56,6 (29,6-76,6)

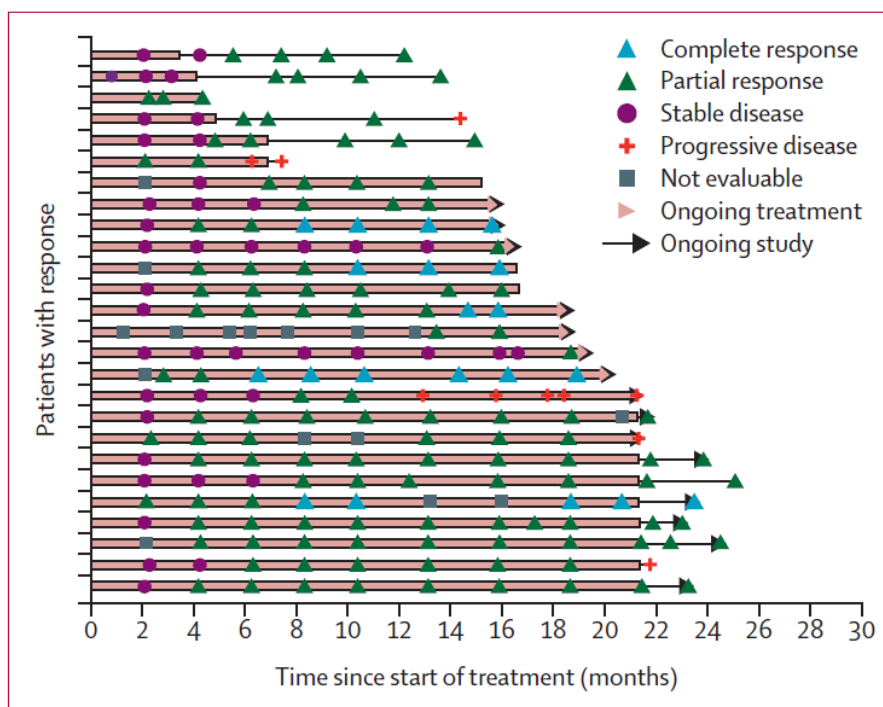
CI: usaldusvahemik, CR: täielik ravivastus, DCR: haiguse kontrollmäär, DOR: ravivastuse ulatus, KM: Kaplan-Meier, NE: pole hinnatav, ORR: objektiivne ravivastuse määr, OS: üldine elumus, PFS: progressioonivaba elumus, PR: osaline ravivastus, TTR: aeg ravivastuseni

Lõpp-analüüsi tulemused:
 ORR sõltumatu keskse hinnangu alusel oli **32,1%** (95% CI 22,4–43,2; vt **Tabel 2Joonis 2**), paranedes esmase analüüsi 31%-lt (95% CI 21–42) ning hõlmas 6 täielikku ja 21 osalist ravivastust.

Patsientide seas, kes ei talunud HHI-de ravi, oli ORR 38,1% (8/21; 95% CI 18,1–61,6) ja HHI-de suhtes resistentsete patsientide seas 30,2% (19/63; 95% CI 19,2-43,0).

<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p>	<p>Teisesed tulemusnäitajad olid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektiivne ravivastus (ORR) uurija hinnangul • Ravivastuse kestus (DOR) (määratletud kui aeg alates esimesest täielikust või osalisest ravivastusest kuni esimese dokumenteeritud korduva või progresseeruva haiguse või surma kuupäeva vahel) sõltumatu keskse hinnangu alusel ja uurija hinnangul • Progressioonivaba elumus (PFS; määratletud kui aeg ravi alustamise ja retsidiveeruva või progresseeruva haiguse või mis tahes põhjusel tingitud surma esinemise vahel) sõltumatu keskse hinnangu ja uurija hinnangul • Üldine elumus (OS) (määratletud kui aeg ravi alustamise ja surma kuupäeva vahel mistahes põhjustel) • Patsientide osakaal, kes saavutasid parima täieliku ravivastuse sõltumatu keskse hinnangu alusel • Aeg ravivastuseni (TTR), määratletud kui aeg ravi algusest kuni esimese parima osalise või täieliku ravivastuseni (kumb saabub esimesena) • Ohutus ja talutavus • Haiguse kontrolli määr (DCR), mis oli määratletud kui nende patsientide osakaal, kellel oli parim täielik ravivastus, osaline ravivastus, stabiilne haigus või mitteosaline ravivastus või mitteprogresseeruv haigus esimesel kasvaja hindamisel, mis pidi toimuma 9. nädalal. • Püsiv haiguse kontrolli määr (DCR), määratletud kui patsientide osakaal, kellel ei ole olnud progresseeruvat haigust vähemalt 182 päeva jooksul. <p>Muud sekundaarsed tulemused olid tsemiplimabi farmakokineetika ja immunogeensus ning tsemiplimabi mõju patsiendi poolt raporteeritud elukvaliteedile.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Objektiivne ravivastus uurija hinnangul</p> <p><u>Esmase analüüsi tulemused</u></p> <p>Uurija hinnangul täheldati objektiivset ravivastust 27 patsiendil (32%, 95% CI 22–43) 84 patsiendist, sealhulgas viiel (6%) täielikku ravivastust ja 22-l (26%) osalist ravivastust.</p> <p><u>Lõpp-analüüsi tulemused</u></p> <p>Uurija hinnangu järgi oli ORR 36,9% (95% CI: 26,6-48,1).</p> <p>Ravivastuse kestus (DOR)</p> <p><u>Esmase analüüsi tulemused</u></p> <p>Sõltumatu keskse hinnangu alusel ei olnud mediaan ravivastuse kestus andmelõike tegemise hetkel saavutatud.</p> <p>Kaplan-Meieri hinnangu põhjal säilis ravivastus 6. kuul 91% (95% CI 68–98) patsientidel ja 12. kuul 85% (61–95) patsientidel (Tabel 2).</p> <p>DOR andmed on esitatud patsientide kohta, kellel oli kinnitatud täielik või osaline ravivastus enne andmelõike kuupäeva.</p>

Joonis 2 esitab kasvaja vastused tsemitlimabile sõltumatu keskse hinnangu alusel. 26-st patsiendist, kelle ravivastus oli kinnitatud, oli ainult viiel patsiendil tõendeid järgneva haiguse progresseerumise kohta.



Joonis 2. Kasvaja vastus tsemitlimabile sõltumatu keskse hinnangu alusel

Lõpp-analüüsi tulemused:

6-kuu DOR määr oli 85,2%. Kaplan-Meieri hinnangu põhjal säilis ravivastus **6. kuul 88,5%** (95% CI 68–96) patsientidel, **12. kuul 83,8%** (62–94) patsientidel ja **24. kuul 56,6%** (30-77) patsientidel.

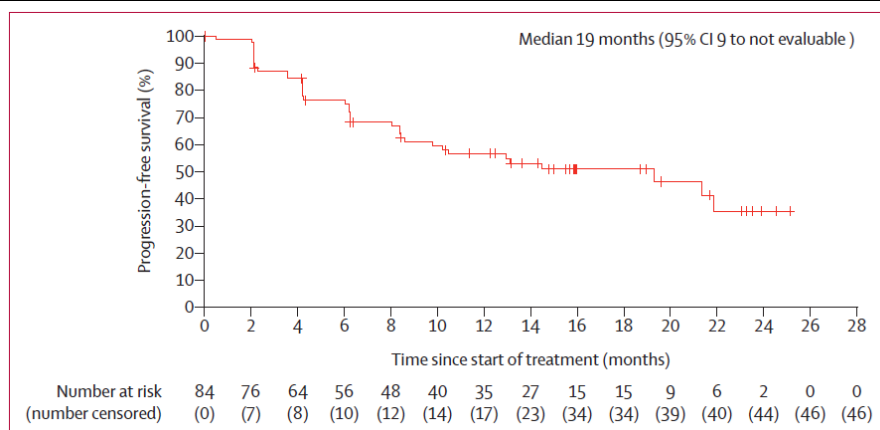
Ravivastusega patsientide hulgas vähenes 70,4% patsientidel kasvaja suurus >50% võrra.

Progressioonivaba elumus (PFS)

Esmase analüüsi tulemused:

Sõltumatu hinnangu alusel

- PFS sündmuseid kokku 38 (33 seotud haiguse progressiooniga, 5 surmajuhtu)
- Kaplan-Meieri PFS mediaanhinnang 19 kuud (95% CI 9 – NE-ei ole hinnatav)
- Kaplan-Meieri hinnang PFS 6. kuul 76% (95% CI 65–84)
- Kaplan-Meieri hinnang PFS 12. kuul 57% (95% CI 44–67) (vt **Joonis 3**).



Joonis 3. Kaplan-Meieri PFS kõver sõltumatu keskse hinnangu alusel

Lõpp-analüüsi tulemused:

Sõltumatu keskse hinnangu kohaselt oli **mediaan PFS 16,5 kuud**. Hinnanguline 12-kuu PFS määr oli 55,8% (95% CI 43,8-66,3).

Uurija hinnangul oli mediaan PFS 18,1 kuud.

Üldine elumus (OS)

Esmase analüüsi tulemused:

- 2-aasta hinnanguline OS: 80% (95% CI 63–90)
- Mediaan OS: pole saavutatud

Lõpp-analüüsi tulemused:

- 2-aasta hinnanguline OS: 80,3% (95% CI 69,0-87,9)
- Mediaan OS: pole saavutatud

Parim täielik ravivastus

Esmase analüüsi tulemused:

Sõltumatu keskse hinnangu alusel saavutas täieliku ravivastuse 5 (6%) patsienti (**Tabel 2**).

Lõpp-analüüsi tulemused:

Sõltumatu keskse hinnangu alusel saavutas täieliku ravivastuse 6 (7,1%) patsienti.

Aeg ravivastuseni (TTR)

Esmase analüüsi tulemused:

Sõltumatu keskse hinnangu alusel oli mediaan aeg ravivastuseni 4,3 kuud (IQR 4,2-7,2).

Lõpp-analüüsi tulemused:

Mediaan aeg ravivastuseni sõltumatu keskse hinnangu alusel oli 4,3 kuud (vahemik 2,1-21,4).

Ohutus ja talutavus

Esmase analüüsi tulemused

1.-2. taseme kõrvaltoimeid (TEAE-sid) esines 46%-il patsientidest, millest kõige sagedasemad olid väsimus (26%), kõhulahtisus (24%), sügelus (21%) ning asteenia (19%).

3.-4. taseme TEAE-sid esines 48%-il patsientidest, millest kõige sagedasemad olid hüpertensioon ja koliit kumbki 5%-il patsientidest ning väsimuse, kuseteede infektsiooni ja nägemiskahjustuse esinemissagedus oli kõigil eraldi 4%.

5. taseme TEAE-sid esines 4%-il patsientidest, ühel patsiendil esines äge neerukahjustus, ühel kahheksia ja ühel pahaloomuline ajukasvaja.

Ühel patsiendil vähendati raviannust basaarakulise kartsinoomi 3. astme naha pehmete kudede infektsiooni tõttu, mida ei peetud uuringuraviga seotuks.

Üheksa (11%) patsienti 84-st katkestas ravi järgmiste raviga seotud kõrvaltoimete tõttu, mis esinesid igäüks ühel patsiendil: 3. astme neerupealiste puudulikkus, 3. astme asteenia, 3. astme koliit, 3. astme hüpofüsiit, 3. astme immuunvahendatud hepatiit, 2. astme äge neerukahjustus, 2. astme koliit, 2. astme koliit, 2. astme enterokoliit, 2. astme immuunsusega seotud hüpotüreoos, 1. astme koliit ja 1. astme neerupuudulikkus (mõnel patsiendil esines rohkem kui üks raviga seotud kõrvaltoime, mis viisid ravi katkestamiseni).

Tõsiseid TEAE-sid esines 35%-il (n=29) patsientidel, millest 11% (n=9) loeti seotuks raviga. Kõige sagedamad tõsised raviga seotud kõrvaltoimed olid koliit kolmel (4%) patsiendil ja neerupealiste puudulikkus kahel (2%).

Raviga seotud surmajuhtumeid ei esinenud. Uuringu ajal teatati kolmest surmajuhtumist, mis olid tingitud kõrvaltoimetest, kuid neid peeti seotuks kaasuvate meditsiiniliste probleemidega.

Lõpp-analüüsi tulemused:

Kõrvaltoimeid (TEAE-d) esines 98,8%-il patsientidest (**Tabel 3**). Kõige sagedasem TEAE, mis põhjustas ravi katkestamise ≥ 2 patsiendil, oli koliit. Neli kõrvaltoimet lõppesid surmaga, millest ükski ei olnud seotud raviga: 3 surmajuhtumit olid varem teatatud (Stratigos et al. 2021).

Raviga seotud kõrvaltoimetest (TRAE-dest) teatati 66-l patsiendil (kõik mittefataalsed). 47-l patsiendil esines mis tahes astme võimalikke immuunvahendatud kõrvaltoimeid (irAE-sid), 10 koges ≥ 3 . klassi irAE-sid.

Pärast raviperioodi ei esinenud TRAE-sid ega irAE-sid. Kaheksa patsienti katkestasid tsemiplimabi kasutamise võimalike irAE-de tõttu (kõik mittesurmavad).

Tabel 3. Kõrvaltoimete esinemissagedused

TEAEs, <i>n</i> (%)	laBCC (<i>N</i> = 84)	
	Any grade	Grade ≥ 3
Any	83 (98.8)	44 (52.4)
Serious	31 (36.9)	24 (28.6)
Led to discontinuation	15 (17.9)	8 (9.5)
Associated with an outcome of death	4 (4.8)	4 (4.8)
Occurring in $\geq 10\%$ of patients or Grade ≥ 3 in $\geq 5\%$ of patients*		
Fatigue	26 (31.0)	4 (4.8)
Diarrhea	20 (23.8)	0
Pruritus	18 (21.4)	0
Asthenia	17 (20.2)	1 (1.2)
Arthralgia	16 (19.0)	0
Decreased appetite	13 (15.5)	1 (1.2)
Anemia	13 (15.5)	1 (1.2)
Nausea	12 (14.3)	1 (1.2)
Headache	12 (14.3)	1 (1.2)
Urinary tract infection	12 (14.3)	3 (3.6)
Dyspnea	10 (11.9)	0
Cough	9 (10.7)	0
Tumor hemorrhage	9 (10.7)	0

Haiguse kontrolli määr (DCR) ja püsiv DCREsmase analüüsi tulemused:

Haiguse kontrolli saavutasid 80% ($n=67$, 95% CI 70–88) patsientidest. Püsiva haiguse kontrolli saavutasid 60% ($n=50$, 95% CI 48–70) patsientidest.

Lõpp-analüüsi tulemused:**Püsiv haiguskontroll**

Haiguse kontrolli saavutasid 79.8% (95% CI 69.6–87.7) patsientidest. Püsiva haiguskontrolli (patsientide osakaal, kellel ei progresseerunud haigus ≥ 182 päeva) saavutasid 59,5% patsientidest. Ravivastuse saanud patsientide seas oli püsiv ravivastus 12. kuul 83,8% (95% CI 62,2–93,6) patsientidest.

Terviseiga seotud elukvaliteet (HRQoL)Lõpp-analüüsi tulemused:

HRQoL-i hinnati, kasutades valideeritud Euroopa Vähiuuringute ja Ravi Organisatsiooni (ingl. *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*) elukvaliteedi küsimustikku 30-punktiline elukvaliteedi küsimustikku Core 30. Küsimustiku täitmise määr oli kõrge (92,9%).

	<p>Üldiselt oli vähimruutude keskmine (95% CI) muutus ülemaailmse tervisliku seisundi/elukvaliteedi (QoL) skaala algväärtusest 9. ravitsükli jooksul -3,751 (-9,189, 1,687), mis näitab HRQoL-i säilimist.</p>
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p>	<p>Uuringu 1620 (NCT03132636) mBCC alarühma tulemused [10].</p> <p>Uuring viidi läbi ajavahemikul juuni 2017 – juuni 2023 ning uuringus osales 54 mBCC-ga ≥ 18 aastast patsienti, kelle ECOG sooritusvõime staatuse skoor oli 0 (67% patsientidest) või 1 (33% patsientidest), kes olid katkestanud eelneva HHI-ravi ning keda raviti tsemitimabiga.</p> <p>Patsientide vanuse mediaan oli 64 aastat (IQR oli 57-73) ning enamik patsientidest olid mehed (70%).</p> <p>Enamikul patsientidest oli esmane kasvajakohat keha (46%) või pea ja kael (41%). Kõige tavalisemad metastaaside kohad olid kops (59%), pehmed koed (46%) ja lümfisõlmed (30%).</p> <p>Eelnevalt olid 96% patsientidest saanud ravi vismodegiibiga, 17% sonidegiibiga ning 13% olid saanud mõlemat ravimit.</p> <p>Patsientidel võis olla HHI ravi katkestamiseks mitmeid põhjuseid: HHI-ravi talumatust nimetati ravi katkestamise ainsa põhjusena kaheksal (15%) patsiendil. HHI-ravi keskmine kestus nendel kaheksal patsiendil, kes katkestasid HHI-ravi talumatuse tõttu, oli 41,3 nädalat (IQR 19-73 nädalat). Paljud patsiendid said mitut HHI-ravi: 35% patsientidest ei talunud vismodegiibi ja 9% sonidegiibi.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsientidele manustati tsemitimabi 350 mg intravenoosselt iga 3 nädala järel viie 9-nädalase tsükli, millele järgnesid neli 12-nädalast tsükli kuni 93 ravinädalat. Ravi jätkus kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseneni või kavandatud ravi lõpuni.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>-</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring kestis 93 nädalat.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Peamine tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (ORR) sõltumatu keskse hinnanguna, mida hinnati RECIST versiooni 1.1 järgi.</p> <p>Kliinilise ravivastuse kriteeriume kasutati väliselt nähtavate sihtkahjustustega patsientide puhul, kui kõiki metastaatilisi kahjustusi ei olnud võimalik RECIST-iga mõõta, näiteks ainult luumetastaaside korral.</p>

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus

Objektiivse ravivastuse määr (ORR) sõltumatu keskse hinnangu alusel oli 22% (95% usaldusvahemik CI 12-36%, n=12), mis hõlmas kahte (4%) täielikku ravivastust ja 10-t (19%) osalist ravivastust (vt **Tabel 4**).

Tabel 4. Kasvaja ravivastuse määr ja ravivastuse kestus sõltumatu keskse hinnanguna ja uurija hinnangul ^a

	Independent central review (n = 54)	Investigator assessment (n = 54)
Best overall response		
Objective response rate	12 (22; 12-36)	14 (26; 15-40)
Complete response	2 (4)	2 (4)
Partial response	10 (19)	12 (22)
Stable disease	17 (32)	24 (44)
Noncomplete response/ nonprogressive disease	5 (9)	N/A
Progressive disease	16 (30)	14 (26)
NE ^b	4 (7)	2 (4)
Disease control rate ^c	34 (63; 49-76)	38 (70; 56-82)
Durable disease control rate ^d	23 (43; 29-57)	23 (43; 29-57)
Time to response (months), median (IQR) ^e	3 (2-7)	3 (2-4)
Kaplan–Meier estimation of duration of response (months), median (95% CI)^e		
6	100 (100-100)	93 (59-99)
12	58 (27-80)	79 (47-93)
24	50 (21-74)	61 (29-82)
Kaplan–Meier estimation of progression-free survival (months), median (95% CI)	10 (4-16)	7 (4-8)

CI: usaldusvahemik, IQR: kvartiilide vahe, NE: ei ole hinnatav, NR: pole saavutatud

^a Andmed on esitatud n (%; 95% CI) või n (%), kui pole märgitud teisti.

^b NE vastus hõlmab puuduvat ja teadmata kasvaja ravivastust.

^c Määratletud kui patsientide osakaal, kellel on täielik või osaline ravivastus, stabiilne haigus või mittetäielik ravivastus / mitteprogressiivne haigus.

^d Määratletud kui patsientide osakaal, kellel on täielik või osaline ravivastus, stabiilne haigus või mittetäielik ravivastus / mitteprogressiivne haigus ≥ 182 päeva.

^e Esitatud andmed on ravivastusega patsientide kohta.

4.2.7 Teised tulemusnäitajad

Teised tulemusnäitajad olid:

- Ravivastuse kestus (**DOR**, määratletud kui aeg alates esimesest täielikust või osalisest ravivastusest kuni esimese dokumenteeritud korduva või progresseeruva haiguse või surma kuupäeva vahel) sõltumatu keskse hinnanguna ja uurija hinnangul
- **ORR uurija hinnangul**
- Progressioonivaba elumus (**PFS**, määratletud kui aeg ravi alustamise ja korduva või progresseeruva haiguse või mis tahes põhjusel tingitud surma esinemise kuupäeva vahel) sõltumatu keskse hinnanguna ja uurija hinnangul
- Üldine elumus (**OS**)
- Täielik ravivastus (**CR**) sõltumatu keskse hinnanguna

	<ul style="list-style-type: none"> • Haiguse kontrolli määr (DCR) • Püsiv DCR • Aeg ravivastuseni (TTR) • Ohutus ja talutus • Immunogeensus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Ravivastuse kestus (DOR)</p> <p>Kaplan-Meieri meetodiga hinnatud DOR-i mediaani (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid) ei saavutatud [95% CI 10 kuud – polnud hinnatav, NE (ingl. <i>not evaluable</i>)] sõltumatu keskse hinnangu alusel ega uurija hinnangul (Tabel 4).</p> <p>Ravivastuse saavutanute hulgas (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid) oli Kaplan-Meieri hinnang DOR-ile sõltumatu keskse hinnangu järgi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12-kuu DOR 58% (95% CI 27-80%) • 24 kuu DOR 50% (95% CI 21-74%) <p>Uurijate hinnangul oli Kaplan-Meieri hinnang:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 12. kuu DOR 79% (95% CI 47-93%) • 24 kuu DOR 61% (95% CI 29-82%) <p>ORR uurija hinnangul</p> <p>ORR uurija hinnangul oli 26% (95% CI 15-40%, n=14), sealhulgas 2 (4%) täielikku ravivastust ja 12 (22%) osalist ravivastust (vt Tabel 4).</p> <p>Progressioonivaba elumus PFS</p> <p>Kaplan-Meieri PFS-i mediaan oli sõltumatu keskse hinnangu alusel 10 kuud (95% CI 4–16 kuud).</p> <p>Kaplan-Meieri PFS-i mediaan oli uurija hinnangul 7 kuud (95% CI 4–8 kuud).</p> <p>Üldine elumus (OS)</p> <p>Kaplan-Meieri OS-i mediaan oli 50 kuud (95% CI 28 kuud-NE). 12-kuu Kaplan-Meieri hinnanguline OS oli 83% (95% CI, 70-91%).</p> <p>Täielik ravivastus (CR) sõltumatu keskse hinnanguna</p> <p>Sõltumatu keskse hinnangu alusel saavutas täieliku ravivastuse 2 (4%) patsientidest.</p> <p>Haiguse kontrolli määr (DCR)</p> <p>Haiguse kontrollimäär (DCR) oli 63% (95% CI 49-76%) sõltumatu keskse hinnangu alusel ja 70% (95% CI 56% kuni 82%) uurija hinnangul.</p> <p>Püsiv DCR</p> <p>Püsiva haiguskontrolli (patsientide osakaal, kellel oli täielik või osaline ravivastus ning kellel ei progresseerunud haigus ≥ 182 päeva) oli 43% (95% CI 29-57%) nii sõltumatu keskse hinnangu kui uurija hinnangu</p>

	<p>alusel.</p> <p>Aeg ravivastuseni (TTR) Ravivastuse saavutanud patsientide hulgas oli keskmine ravivastuseni kulunud aeg sõltumatu keskse hinnangu alusel 3 kuud (IQR 2–7 kuud).</p> <p>Ohutus ja taluvus Kõrvaltoimeid (TEAE-sid) esines kokku 94%-il patsientidest, millest kõige levinumad olid väsimus (43%), kõhulahtisus (37%), kõhukinnisus (22%) ja hüpertensioon (22%). ≥ 3. taseme TEAE-sid, esines 43%-il patsientidest, millest ainult hüpertensioon (n=6, 11%) esines rohkem kui kahel patsiendil.</p> <p>54-st mBCC-ga patsiendist neli (7%) katkestasid ravi TEAE-de tõttu. Tõsistest TEAE-dest teatati 16-l (30%-il) patsiendil, sealhulgas kahel patsiendil esines tõsiseid TEAE-sid, mis lõppesid surmaga: üks patsient suri stafülokokk-infektsiooni põhjustatud kopsupõletikku ja üks patsient suri hemoptüüsi tagajärjel. Kumbagi surma ei peetud seotuks uuringuraviga.</p> <p>Immunogeensus</p> <p>Mis tahes tasemega immuunvahendatud kõrvaltoimeid (irAEs) esines 61%-il patsientidest, kõige sagedasemad neist olid sügelus (11%), väsimus (11%), kõhulahtisus (9%), hüpertüreoidism (9%), hüpotüreoidism (7%) ja makulopapulaarne lööve (7%).</p> <p>≥ 3. taseme irAE-sid esines 9%-il patsientidest, sealhulgas kahel juhul koliit ja immuunvahendatud müokardiit ning ühel juhul suurenenud gamma-glutamüültransferaas, pantsütopeenia, kopsupõletik, pleuraefusioon, autoimmuunne perikardiit ja lümfoproliferatiivne häire.</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 infektsioonid, aneemia, vähenenud söögiisu, köha, iiveldus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, gastriit, lööve, sügelus, lihaste ja luustiku valu ning väsimus.
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kuseteede infektsioon, infusioonist tingitud reaktsioon, hüpotüreosis, hüpertüreosis, peavalu, perifeerne neuropaatia, hüpertensioon, düspnoe, pneumoniit, oksendamise, koliit, stomatiit, hepatiit, aktiivne keratoos, nefriit, püreeksia, turse,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere

	aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine ning vere kreatiniinisalduse suurenemine.
Rasked kõrvaltoimed	Seoses tsempiimabiga on teatatud rasketest naha kõrvaltoimetest (SCAR), k.a Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN). Tsempiimabi manustamisel on täheldatud raskeid ja surmaga lõppenud immuunvahendatud kõrvaltoimeid. Need immuunvahendatud reaktsioonid võivad hõlmata mis tahes organsüsteemi. Immuunvahendatud reaktsioonid võivad avalduda igal ajal tsempiimabi kasutamise kestel, kuid immuunvahendatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast tsempiimabiga ravi lõpetamist.
Võimalikud tüsistused	Tsempiimabiga või teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega ravitud patsientidel võivad samaaegselt tekkida immuunvahendatud kõrvaltoimed, mis kahjustavad rohkem kui ühte elundkonda, nt müosiit ja müokardiit või <i>myasthenia gravis</i> .

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

Patsiente **peab jälgima immuunvahendatud kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes**. Immuunvahendatud kõrvaltoimete ohjamiseks peab kohandama ravi tsempiimabiga 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 tsempiimabi annuse manustamine edasi lükata või ravi jäädavalt lõpetada [47].

Immuunvahendatud pneumoniit

Tsempiimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud pneumoniiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb jälgida pneumoniidi nähtude ja sümptomite suhtes ning välistada muud põhjused peale immuunvahendatud pneumoniidi. Pneumoniidi kahtlusega patsientidel tuleb kliinilise hindamise järgselt näidustuse korral teha radiograafiline uuring, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsempiimabiga ja manustada kortikosteroide.

Immuunvahendatud koliit

Tsempiimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud diarröad või koliiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit. Patsiente tuleb jälgida diarröa või koliidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsempiimabiga ja manustada kõhulahtisuse vastaseid ravimeid ning kortikosteroide.

Immuunvahendatud hepatiit

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hepatiiti, mida on määratletud kui kortikosteroidide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit; mõned juhud on lõppenud surmaga. Patsientidel peab uurima maksatalitluse laboratoorseid näitajaid enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud; ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiylimabiga ja manustada kortikosteroide

Immuunvahendatud endokrinopaatiaid

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud endokrinopaatiaid, mida on määratletud kui ravi ajal tekkinud ilma selge alternatiivse etioloogiata endokrinopaatiaid.

Kilpnäärme häired (hüpotüreoos/hüpertüreoos/türoidiit)

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud kilpnäärmehäireid. Türoidiit võib ilmnedas koos muutustega kilpnäärme talitluse uuringutes või ilma. Hüpotüreoos võib järgneda hüpertüreoosile. Kilpnäärmehäired võivad ilmnedas ravi jooksul mis tahes ajal. Patsiente peab jälgima kilpnäärme talitluse muutuste suhtes ravi alustades ja perioodiliselt ravi ajal, kui see on kliiniliselt näidustatud. Ravimiseks määrata patsiendile hormoonasendusravi (kui on näidustatud) ja kohandada ravi tsemiylimabiga. Hüpertüreoosi tuleb ravida tavapäraselt.

Hüpofüsiit

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud hüpofüsiiti. Patsiente tuleb jälgida hüpofüsiidi nähtude ja sümptomite suhtes, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiylimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele.

Neerupealiste puudulikkus

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud neerupealiste puudulikkust. Patsiente tuleb jälgida neerupealiste puudulikkuse nähtude ja sümptomite suhtes ravi ajal ning pärast seda, ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiylimabiga, manustada kortikosteroide ja hormoonasendusravi vastavalt kliinilisele näidustusele.

1. tüüpi diabeet

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud 1. tüüpi diabeeti, k.a diabeetilist ketoatsidoosi. Patsiente tuleb jälgida hüperglükeemia ning diabeedi nähtude ja sümptomite suhtes, kui see on kliiniliselt näidustatud, ravimiseks manustada suukaudseid vere glükoosisisaldust vähendavaid ravimeid või insuliini ja kohandada ravi tsemiylimabiga.

Immuunvahendatud naha kõrvaltoimed

Seoses tsemiylimabi raviga on teatatud immuunvahendatud naha kõrvaltoimetest, mida on määratletud kui kortikosteroidide süsteemset manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit, k.a rasked naha kõrvaltoimed (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), nagu Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (mis on mõnel juhul lõppenud surmaga) ja teised nahareaktsioonid, nt lööve, multiformne erüteem, pemfigoid.

Patsiente tuleb jälgida arvatava raske nahareaktsiooni ilmingute suhtes ja välistada teised põhjused. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiylimabiga ja manustada kortikosteroide. SJS-i või TEN-i nähtude või sümptomitega patsient tuleb suunata spetsialisti vastuvõtule hindamiseks ja raviks ning ravi tsemiylimabiga tuleb kohandada.

SJS-i, surmaga lõppenud TEN-i ja stomatiidi juhtumid tekkisid pärast tsemiylimabi ühe annuse manustamist eelnevalt idelalisiibiga kokku puutunud patsientidele, kes osalesid kliinilises uuringus, milles hinnati tsemiylimabi mitte-Hodgkini lümfoomi ravis, ja kellel oli olnud äsjane kokkupuude

sulfoonamiidi sisaldavate antibiootikumidega. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiylimabiga ja manustada kortikosteroide, nagu eelnevalt kirjeldatud.

Immuunvahendatud nefriit

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud immuunvahendatud nefriiti, mida on määratletud kui kortikosteroide manustamist vajavat ja ilma selge alternatiivse etioloogiata seisundit, sealhulgas surmaga lõppenud juht. Patsiente peab jälgima neerutalitluse muutuste suhtes. Patsientide ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiylimabiga ja manustada kortikosteroide.

Teised immuunvahendatud kõrvaltoimed

Tsemiylimabiga ravitud patsientidel on täheldatud teisi surmaga lõppenud ja eluohtlikke kõrvaltoimeid, muu hulgas paraneoplastiline entsefalomüeliit, meningiit, müosiit, soliidorgani siiriku äratõuge, siirikperemehe-vastu haigus, Guillaini-Barré sündroom, kesknärvisüsteemi põletik, krooniline põletikuline demüeliniseeriv polüradikuloneuropaatia, entsefaliit, myasthenia gravis, perifeerne neuropaatia, müokardiit, perikardiit, immuuntrombotsütopeenia, vaskuliit, artralgia, rtriit, lihasnõrkus, müalgia, reumaatiline polümüalgia, Sjögreni sündroom, sügelus, keratiit, immuunvahendatud gastriit, stomatiit ja hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos.

Turuletulekujärgselt on PD-1 inhibiitoritega ravitud patsientidel teatatud soliidorgani siiriku äratõukereaktsioonidest. Ravi tsemiylimabiga võib suurendada äratõukereaktsiooni riski soliidorgani siirikuga patsientidel. Nendel patsientidel peab kaaluma tsemiylimabi ravist saadavat kasu võrreldes elundi võimaliku äratõukereaktsiooni riskiga. Turuletulekujärgselt on tsemiylimabi ja teiste PD-1/PD-L1 inhibiitoritega seoses teatatud siirik-peremehe-vastu haiguse juhtudest allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise retsipientidel.

Tsemiylimabi saanud patsientidel on teatatud hemofagotsütaarsest lümfohistiotsütoosist (HLH). Patsiente tuleb jälgida HLH kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Kui HLH diagnoos leiab kinnitust, tuleb lõpetada tsemiylimabi manustamine ja alustada HLH ravi.

Infusioonist tingitud reaktsioonid

Tsemiylimab võib põhjustada raskeid või eluohtlikke infusioonist tingitud reaktsioone. Patsiente tuleb jälgida infusioonist tingitud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes ning ravimiseks tuleb kohandada ravi tsemiylimabiga ja manustada kortikosteroide. Raskete (3. astme) või eluohtlike (4. astme) infusioonist tingitud reaktsioonide korral tuleb infusioon peatada ja ravi tsemiylimabiga jäädavalt lõpetada

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

-

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
1. Parim toetav ravi		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. NCCN. Basal Cell Skin Cancer, Version 3.2024 [43]	2024	<u>Immuunravi</u> tsemiplimabiga on soovitatav:	Kategooria 2A
		<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. • Neoadjuvant raviks laBCC korral patsientidele, keda on varasemalt ravitud HHI-dega või kellele HHI ravi ei sobi. 	Kategooria 2B
		<ul style="list-style-type: none"> • Vismodegiib on soovitatud laBCC, nodulaarse haiguse või mBCC raviks. • Vismodegiib on soovitatud neoadjuvant raviks laBCC korral. 	Kategooria 2A Kategooria 2B
		<ul style="list-style-type: none"> • Sonidegiib on soovitatud laBCC raviks. • Sonidegiib on soovitatud nodulaarse haiguse raviks. 	Kategooria 2A Kategooria 2B
Tabel 5. NCCN soovitused: Süsteemne ravi lokaalselt kauglearenenud (laBCC), nodulaarse või kaugmetastaasidega (mBCC) puhul [43]			
	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Locally Advanced Disease - Neoadjuvant	• None	• Vismodegib ^{a,2} (category 2B)	• Cemiplimab-rwlc ^b (category 2B)
Locally Advanced Disease	• None	• Sonidegib ³ • Vismodegib ^{4,5}	• Cemiplimab-rwlc ^{b,c,6}
Nodal Disease	• None	• Vismodegib • Sonidegib ³ (category 2B)	• Cemiplimab-rwlc ^b
Metastatic Disease	• None	• Vismodegib ^{4,5}	• Cemiplimab-rwlc ^{b,6}
2. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and	2023	Immunoteraapia anti-PD1 antikehadega (tsemiplimab) on teise rea ravi patsientidel, kellel on haiguse progresseerumine, vastunäidustus või HHI-ravi	Tõendite tase: 3 Konsensuse tugevus: 100%

treatment of basal cell carcinoma- update 2023 [8]		talumatus.	
		Vismodegiib ja sonidegiib on mõlemad FDA ja EMA poolt heaks kiidetud laBCC-ga patsientide raviks, kes ei ole kirurgilise ravi või kiiritusravi kandidaadid. Vismodegiib on heaks kiidetud ka mBCC jaoks, samas kui sonidegiib on mBCC jaoks heaks kiidetud ainult Šveitsis ja Austrias.	Tõendite tase: 3 Konsensuse tugevus: 100%

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

Täna puuduvad Eestis Tervisekassa poolt rahastatud ravivõimalused kaugelearenenud BCC-ga (aBCC) patsientidele. Mujal maailmas kasutusel olevad Hedgehog'i raja inhibiitorid (HHI-d) vismodegiib ja sonidegiib ei ole Tervisekassa poolt hüvitatud. Eesti patsientidel on senini olnud võimalik HHI-sid kasutada kas vähiravifondide abiga või omal kulul.

Tsemiimplimab (Libtayo) oleks esimene aBCC jaoks hüvitatud ravim Eestis. Tsemiimplimab on PD-1 inhibiitor, mis on näidustatud monoterapijana lokaalselt levinud (laBCC) või metastaatilise naha basaalarakkartsinoomi (mBCC) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal HHI-ga või kes ei talu seda. Arvestades, et HHI-d ei ole Tervisekassa poolt rahastatud, siis **palume Tervisekassal kaaluda tsemiimplimabi kompenseerimist ilma ravirea piiranguta, et võimaldada tsemiimplimabi kasutamist kas esimeses või teises reas.**

Tsemiimplimabi efektiivsus

Tsemiimplimabi efektiivsust ja ohutust aBCC ravis demonstreeriti **uuringus 1620** (NCT03132636), kus 84 laBCC-ga ja 54 mBCC-ga patsienti raviti 350 mg tsemiimplimabiga 93 nädala jooksul [9–11]. Tulemused lõpliku analüüsi ajal olid:

- laBCC alarühmas ORR 32%, mediaan PFS 16,5 kuud ja 52-kuud (4,3-aastat) OS määr oli 66,5% [9,11,44].
- mBCC alarühmas ORR 22%, mediaan PFS 10,1 kuud ja mediaan OS 49,9 kuud [10,44].

Elukvaliteedi analüüsid (EORTC QLQ-C30 ja Skindex-16 instrumentide põhjal), näitasid, et elukvaliteedi skoorid paranesid või püsisid stabiilsed tsemiimplimabi ravi foonil ning sümptomikoormust hinnati patsientide poolt madalaks [45,46].

Võrdlusravi efektiivsus

Tsemiimplimabi võrdlusraviks Eesti oludes on parim toetav ravi. Tsemiimplimabi kliiniline uuring oli üherühmaline. **Parima toetava ravi tulemuste hindamiseks teostati uuring 1620 põhjal täiendav analüüs, kasutades vaid nende patsientide andmeid, kes ei saavutanud täielikku ega osalist ravivastust tsemiimplimabile.** Nende patsientide haiguskulg vastab sellele, mida oleks oodata parima

toetava raviga. Analüüsis testiti ravivastuse hindamise erinevaid ajahetki (ehk momenti, millest alates loetakse ilma täieliku/osalise ravivastuseta patsiendid parima toetava ravi patsientideks): baasjuhtumina 27 nädalat ning stsenaariumitena 18 ja 36 nädalat.

Analüüsi tulemus aBCC populatsioonis näitas, et **ilma ravivastuseta patsientide (parima toetava ravi patsientide) keskmine OS oli 22,7-22,8 kuud**. Riskitiheduse suhe (HR) võrreldes ravivastusega patsientidega oli sõltuvalt ravivastuse hindamise ajahetkest 0,17 kuni 0,21, viidates 79–83% kõrgemale surmariskile parima toetava raviga võrreldes tsemiplimabile ravivastuse saavutanud patsientidega.

Tabel 6. Ilma ravivastuseta patsientide tulemuste analüüs – asendus parima toetava ravi tulemuste hindamiseks

Ravivastuse hindamise ajahetk	Ilma ravivastuseta patsientide (parima 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 elumus on alahinnatud.

Nende tulemuste valideerimiseks võrreldi uuringu 1620 põhist tulemust rahvusvaheliste ekspertide hinnanguga. Sanofi (Libtayo eelmine müügiloahoidja) viis läbi küsitluse Euroopa arstide hulgas (n=13) kasutades Delphi meetodit. Paneelis osalenud eksperdid jõudsid konsensussele, et parima toetava raviga on mediaan OS laBCC puhul ligikaudu 27 kuud ja mBCC puhul 18 kuud [12]. Ekspertide hinnang on ligilähedane uuringu 1620 põhjal saadud tulemustele: kui laBCC puhul oli uuringu tulemuseks OS 22,9 kuud märkusega, et see väärtus on alahinnatud ekstrapolatsiooni puudumise tõttu, siis ekspertide konsensusel oligi OS mõnevõrra pikem (27 kuud). mBCC puhul oli ekspertide hinnang 3,5 kuu võrra lühem kui uuringust saadud OS tulemus (vastavalt 18 ja 21,5 kuud).

Nende andmete põhjal saab teha hinnangu, et ravi tsemiplimabiga:

- **pikendab mBCC-ga patsientide elumust ligikaudu 28-32 kuu võrra (2,3–2,7 aastat) võrreldes parima toetava raviga,**
- **pikendab laBCC-ga patsientide mediaanset elumust vähemalt 25 kuu võrra (2,1 aastat) võrreldes parima toetava raviga.** 52-kuu ajahetkel olid tsemiplimabi ravi saanutest 75% jätkuvalt elus,
- parandab või säilitab patsientide tervisega seotud elukvaliteedi taset [45,46].

Tsemiplimabi ohutusprofiil on sarnane teiste anti-PD-1 klassi ravimitega; sama klassi ravim pembrolizumab on Eestis juba pikaajaliselt ja laialdaselt kasutusel, seega anti-PD-1 klassi ohutusprofiili haldamise kogemus on spetsialistidel olemas.

Kokkuvõttes pakub tsemiplimabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu esimese efektiivse ja elukvaliteeti parandava või säilitava ravivaliku kaugelearenenud BCC-ga patsientidele, kelle jaoks kirurgiline või kiiritusravi ei ole võimalik, ja/või kelle jaoks Hedgehog'i signaalraja inhibiitor ei ole kättesaadav või on muul põhjusel sobimatu.

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.

Annustamine

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

Vajalikuks võib osutada manustamise edasilükkamine või ravi katkestamine individuaalse ohutuse ja taluvuse alusel. Ravi kohandamise soovitusel kõrvaltoimete haldamiseks on esitatud SPC-s [47].

Patsiendi hoiatuskaart

Kõik LIBTAYO't välja kirjutavad arstid peavad olema kursis teabematerjalidega ja teavitama patsienti patsiendi hoiatuskaardist, selgitades, mida teha, kui neil tekib immuunvahendatud kõrvaltoimete ja infusioonist tingitud reaktsioonide mis tahes sümptom. Arst annab igale patsiendile patsiendi hoiatuskaardi.

Ettevalmistamine ja manustamine

- Enne manustamist kontrollige ravimit visuaalselt, et ei oleks nähtavaid osakesi ja värvimuutusi. LIBTAYO on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kahvatukollane lahus, mis võib vähesel määral sisaldada poolläbipaistvaid või valgeid osakesi.
- Hävitage viaal, kui lahus on hägune, muutnud värvi või sisaldab lisaks vähestele poolläbipaistvatele või valgetele osakestele muid võõrosakesi.
- Ärge loksutage viaali.
- Tõmmake LIBTAYO viaalist välja 7 ml (350 mg) kontsentraati 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.
- LIBTAYO't manustatakse veenisisesel infusioonina 30 minuti jooksul läbi infusioonisüsteemi, 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	Teenuse osutajaks on piirkondlik haigla, kellel on varasem kogemus kasvajate ravis. Ravi peab alustama ja jälgima vähiravis kogenud arst.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias?	Teenust osutatakse enamasti ambulatoorselt, kas ambulatoorses keemiaravi või päevaravi üksuses. Vajadusel on võimalik ka statsionaarne ravi.
7.3 Raviarve eriala	Onkoloogia

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	-
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus	
Täiendava väljaõppe vajadus puudub.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek	
<i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuseosutaja on valmis kohe teenust osutama.	

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 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	15	15
2. aasta	1	15	15
3. aasta	1	15	15
4. aasta	1	15	15
9.3 Prognoosi aluse selgitus			
<i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide</i>			

arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Kuigi BCC on väga levinud haigus, esineb aBCC juhtumeid väga harva. Aastatel 2018-2021. aastal diagnoositi Eestis naha mittemelanoomi (C44) esmajuhte keskmiselt 1270 juhtu aastas [4,48]. Kaugmetastaasid esinesid diagnoosi ajal keskmiselt 0,1%-il juhtudest.

2018.-2021. aasta statistikale tuginedes võib öelda, et kaugelearenenud BCC-d esineb aastas umbes 2-3 patsiendil. Arvestades, et vähemalt osadel patsientidel on võimalik HHI ravi esimeses reas (Vähifondi toetusel) ning lisaks iga patsient ei pruugi immuunraviks tsemiplimabiga olla piisavalt heas seisundis (ECOG staatusega 0-1), siis kokkuvõttes prognoosime ravivajaduseks 1 patsient aastas.

Uuringu 1620 alusel oli tsemiplimabiga kokkupuute mediaan kõigil aBCC-ga patsientidel 45,3 nädalat ning patsiendid said mediaanselt 14,5 doosi tsemiplimabi [44]. Tsemiplimabi soovitatav annus on 350 mg (ehk 1 viaal) manustatuna iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina, mis teeb ühe patsiendi kohta 15 ravijuhtu.

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	<i>Onkoloogia</i>	40%
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	<i>Onkoloogia</i>	35%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	<i>Onkoloogia</i>	25%

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>	-
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>	Ei
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse	100%

<p>puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</p>	
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. 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.</p>	-
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	-
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	-
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	-

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

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
CADTH [49]	2022	Lõplik soovitus: hüvitada tingimuslikult CADTH analüüs: tsemiplimabi täiendkulu tõhususe määr (ICER) on \$2,259,421 kvaliteedikohandatud eluaasta (QALY) kohta võrreldes parima toetava raviga. CADTH märgib, et see uurimuslik analüüs alahindab tõenäoliselt tõelist ICER-i. Selleks, et tsemiplimab oleks parima toetava raviga võrreldes kulutõhus (<50 000 dollarit QALY kohta), oleks vaja vähemalt 97% hinnalangust.
11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult		
Patsiendi valmisolek omaosaluse eest tasuda puudub		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Madal - ravi toimub kogenud tervishoiutöötaja järelvalve all.
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>	Puudub. Ravi lõpetatakse haiguse progresseerumisel või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimisel.
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>	Puudub
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
Tsemiplimab on näidustatud monoterapiaplane lokaalselt levinud või metastaatilise naha basaalkrak-	

kartsinoomi (*locally advanced basal cell carcinoma*, laBCC, või *metastatic basal cell carcinoma*, mBCC) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on progresseerunud ravi ajal Hedgehog'i signaalraja inhibiitoriga (HHI), kes ei talu seda või kelle jaoks HHI ei ole kättesaadav.

13. Kasutatud kirjandus

1. Asgari MM, Moffet HH, Ray GT, Quesenberry CP. Trends in Basal Cell Carcinoma Incidence and Identification of High-Risk Subgroups, 1998-2012. *JAMA Dermatol.* 2015;151: 976–981. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1188
2. Komatsubara KM, Jeter J, Carvajal RD, Margolin K, Schadendorf D, Hauschild A. Advances in the Treatment of Advanced Extracutaneous Melanomas and Nonmelanoma Skin Cancers. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2017;37: 641–650. doi:10.1200/EDBK_175265
3. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88: 167–179.
4. Zimmermann M-L, Innos K, Härmaorg P, Leif E, Mändla T, Mägi M. 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
5. Steenrod AW, Smyth EN, Bush EN, Chang ALS, Arron ST, Helfrich YR, et al. A Qualitative Comparison of Symptoms and Impact of Varying Stages of Basal Cell Carcinoma. *Dermatol Ther.* 2015;5: 183. doi:10.1007/s13555-015-0081-6
6. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3: 40. doi:10.1007/s13671-014-0069-y
7. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2023;21: 1181–1203. doi:10.6004/jnccn.2023.0056
8. Peris K, Fargnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2023;192: 113254. doi:10.1016/j.ejca.2023.113254
9. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Kaatz M, 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. doi:10.1016/S1470-2045(21)00126-1
10. Lewis KD, Peris K, Sekulic A, Stratigos AJ, Dunn L, Eroglu Z, 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. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.123
11. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, Bechter O, Prey S, Lewis KD, 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. doi:10.1016/j.jaad.2023.08.111

12. Sanofi. BCC Delphi Panel of 13 clinical experts. 2021.
13. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018;64: 1–10. doi:10.1016/j.ctrv.2017.12.009
14. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80: 303–317. doi:10.1016/j.jaad.2018.03.060
15. Migden MR, Chang ALS, Dirix L, Stratigos AJ, Lear JT. Emerging trends in the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2018;64: 1–10. doi:10.1016/j.ctrv.2017.12.009
16. Mohan SV, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3: 40. doi:10.1007/s13671-014-0069-y
17. McCusker M, Basset-Seguin N, Dummer R, Lewis K, Schadendorf D, Sekulic A, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2014;50: 774–783. doi:10.1016/j.ejca.2013.12.013
18. Rubin P, Mykula R, Griffiths RW. Ectropion following excision of lower eyelid tumours and full thickness skin graft repair. *Br J Plast Surg*. 2005;58: 353–360. doi:10.1016/j.bjps.2004.11.003
19. Jayaraman SS, Rayhan DJ, Hazany S, Kolodney MS. Mutational landscape of basal cell carcinomas by whole-exome sequencing. *J Invest Dermatol*. 2014;134: 213–220. doi:10.1038/jid.2013.276
20. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol*. 2013;149: 615–616. doi:10.1001/jamadermatol.2013.3064
21. Lear J, Jakubanis R, Silvey M, Piercy J, Holbrook T, Charter A, et al. Prevalence, recurrence, and cost burden of locally advanced basal cell carcinoma (BCC) not amenable to surgery or radiotherapy in the UK. *J Clin Oncol*. 2016;34: e18247–e18247. doi:10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e18247
22. Bichakjian C, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, Olencki T, Rodgers P, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78: 540–559. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.006
23. Lang BM, Balermipas P, Bauer A, Blum A, Brölsch GF, Dirschka T, et al. S2k Guidelines for Cutaneous Basal Cell Carcinoma - Part 1: Epidemiology, Genetics and Diagnosis. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2019;17: 94–103. doi:10.1111/ddg.13733
24. Work Group, Invited Reviewers, Kim JYS, Kozlow JH, Mittal B, Moyer J, et al. Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78: 540–559. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.006

25. Devine C, Srinivasan B, Sayan A, Ilankovan V. Epidemiology of basal cell carcinoma: a 10-year comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56: 101–106. doi:10.1016/j.bjoms.2017.11.018
26. Carsin AE, Sharp L, Comber H. Geographical, urban/rural and socioeconomic variations in nonmelanoma skin cancer incidence: a population-based study in Ireland. *Br J Dermatol.* 2011;164: 822–829. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10238.x
27. Rudolph C, Schnoor M, Eisemann N, Katalinic A. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG.* 2015;13: 788–797. doi:10.1111/ddg.12690
28. Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatol Basel Switz.* 2008;216: 194–199. doi:10.1159/000112925
29. Buda S. Disease Prevalence and Healthcare Resources Consumption in Patients with Basal Cell Carcinoma in Italian Lhus. *Value Health.* 2015 [cited 24 Oct 2024]. Available: https://www.academia.edu/87120329/Disease_Prevalence_and_Healthcare_Resources_Consumption_in_Patients_with_Basal_Cell_Carcinoma_in_Italian_Lhus
30. Rubió-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, Morey-Esteve G, Vilardell L, Osa-Gelis G, et al. Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: A population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2016;45: 6–10. doi:10.1016/j.canep.2016.09.001
31. Holterhues C, Vries E de, Louwman MW, Koljenović S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol.* 2010;130: 1807–1812. doi:10.1038/jid.2010.58
32. Qureshi AA, Laden F, Colditz GA, Hunter DJ. Geographic variation and risk of skin cancer in US women. Differences between melanoma, squamous cell carcinoma, and basal cell carcinoma. *Arch Intern Med.* 2008;168: 501–507. doi:10.1001/archinte.168.5.501
33. Goldenberg G, Karagiannis T, Palmer JB, Lotya J, O'Neill C, Kisa R, et al. Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75: 957-966.e2. doi:10.1016/j.jaad.2016.06.020
34. Stevens VW, Stenehjem DD, Patterson OV, Kamau AWC, Yim YM, Morlock RJ, et al. Characterization and survival of patients with metastatic basal cell carcinoma in the Department of Veterans Affairs: a retrospective electronic health record review. *Arch Dermatol Res.* 2018;310: 505–513. doi:10.1007/s00403-018-1834-8
35. Venables ZC, Nijsten T, Wong KF, Autier P, Broggio J, Deas A, et al. Epidemiology of basal and cutaneous squamous cell carcinoma in the U.K. 2013-15: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;181: 474–482. doi:10.1111/bjd.17873
36. Rees JR, Zens MS, Celaya MO, Riddle BL, Karagas MR, Peacock JL. Survival after squamous cell and basal cell carcinoma of the skin: A retrospective cohort analysis. *Int J Cancer.* 2015;137: 878–884. doi:10.1002/ijc.29436

37. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*. 2017;17: 332. doi:10.1186/s12885-017-3286-5
38. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang AL, Guminski A, Gutzmer R, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32: 372–381. doi:10.1111/jdv.14542
39. Mathias SD, Chren M-M, Colwell HH, Yim YM, Reyes C, Chen DM, et al. Assessing health-related quality of life for advanced basal cell carcinoma and basal cell carcinoma nevus syndrome: development of the first disease-specific patient-reported outcome questionnaires. *JAMA Dermatol*. 2014;150: 169–176. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5870
40. Hansson J, Bartley K, Karagiannis T, Grob J-J, Kunstfeld R, Dréno B, et al. Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. *Eur J Dermatol EJD*. 2018;28: 775–783. doi:10.1684/ejd.2018.3448
41. Lear JT, Corner C, Dziejwski P, Fife K, Ross GL, Varma S, et al. Challenges and new horizons in the management of advanced basal cell carcinoma: a UK perspective. *Br J Cancer*. 2014;111: 1476–1481. doi:10.1038/bjc.2014.270
42. Sanofi. BCC Patient Qualitative Study.
43. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Amini A, Bibee K, et al. Basal Cell Skin Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2024. doi:10.6004/jnccn.2023.0056
44. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Final Clinical Study Report. A Phase 2 Study Of REGN2810, A Fully Human Monoclonal Antibody To Programmed Death-1, In Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma Who Experienced Progression Of Disease On Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy, Or Were Intolerant Of Prior Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy. 2024 Feb.
45. Peris K, Inocencio TJ, Stratigos AJ, Lewis KD, Eroglu Z, Chang ALS, et al. Health-related quality of life in patients with metastatic basal cell carcinoma treated with cemiplimab: Analysis of a phase 2 trial. *Cancer Med*. 2024;13: e7360. doi:10.1002/cam4.7360
46. Stratigos AJ, Chen C-I, Ivanescu C, Lewis KD, Peris K, Bechter O, et al. Quality of life in cemiplimab-treated patients with locally advanced basal cell carcinoma in a Phase II clinical trial. *Future Oncol Lond Engl*. 2024;20: 2249–2258. doi:10.1080/14796694.2024.2358670
47. Libtayo. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE. EMA; Available: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_et.pdf
48. TAI. PK10: Pahaloomuliste kasvivate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi. Available: https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas__02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvjad/PK10.px/
49. CADTH Reimbursement Recommendation Cemiplimab (Libtayo). CADTH; 2022. Available:

https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2022/PC0260REC-Libtayo_Final.pdf

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 <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	