

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.
Taotluse number	1506
Kuupäev	2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoterapia 4-nädalane ravikuur)“ raames raviskeemi pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga rahastamist lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks PD-L1 positiivsetel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Rinnavähkidest on 12-15% kolmiknegatiivse (*triple negative breast cancer*, TNBC) alatüübiga, mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptoreid) ja millel puudub HER2-retseptori üleekspressioon. TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kauglearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC agressiivne ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Metastaatilise haigus on ravimatu ning üldise elulemuse mediaan keemiaraviga on 12-18 kuud. Arvestades haiguse agressiivsust ja piiratud ravivõimalusi, on suur kliiniline vajadus uue toimemehhanismiga, efektiivsemate ja hea ohutusprofiiliga ravimite järgi.

1.2. Taotletav teenus

Pembrolizumab (Keytruda) on ravimi omaduste kokkuvõtte¹ alusel näidustatud kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt korduva mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Taotletav näidustus põhineb III faasi randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringul KEYNOTE-355², kus pembrolizumabi lisamine 1. rea lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise TNBC rinnanäärmevähi keemiaravile (paklitakseel, nab-paklitakseel või gemtsitabiin koos karboplatiiniga) parandas patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 (38% uuringusse kaasatud patsientidest) **progressioonivaba elulemust 4,1 kuud** (PFS 9,7 vs 5,6 kuud) ning vähendas progresseerumise suhtelist riski 35% (HR 0,65; 95% CI 0,49-0,86; p-väärtus=0,0012). Samuti parandas pembrolizumabi lisamine keemiaravile patsientide **üldelulemust 6,9 kuud** (23,0 vs 16,1 kuud) ning suurendas suhtelist riski 27% (HR 0,73; 95% CI 0,55-0,95; p-väärtus=0,0093). Uuringusse kaasati PD-L1 CPS-iga ≥ 10 323 patsienti: 220 pembrolizumabi gruppi ja 103 kontrollgruppi. Jälgimisaja mediaan uuringus oli ca 44 kuud. 60% patsientidest oli saanud eelnevat (neo)adjuvantravi.

Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitusel:

ESMO 2021³ - metastaatilise TNBC 1. rea ravis soovitatakse PD-L1 positiivsuse korral nii pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (tõendatuse tase I, soovitus tugevus A, ESMO-MCBS skoor 3)* kui ka atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga (tõendatuse tase II, soovitus tugevus A, ESMO-MCBS skoor 3).

NCCN 2022⁴ - mTNBC raviks PD-L1 positiivsetel patsientidel soovitatakse pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga. Tegu on kategooria 2a soovitusel - tugineb madalama tasemega tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane.

1.3. Alternatiiv

Haigekassal on käimas hinnaläbirääkimised atesolizumabi kombinatsioonis nab-paklitakseeliga rahastuseks (taotlus 1417⁵). Taotleja hinnangul võib ravimeid nende põhiuuringute (IMpassion 30 ja KEYNOTE-355) tulemuste alusel pidada efektiivsuselt võrdväärseks ning ravist kasu saavate PD-L1 positiivsete patsientide osamäär on samuti võrreldav. Kahe ravivaliku erinevus seisneb võimalike keemiaravipartnerite osas (atesolizumabi puhul vaid nab-paklitakseel, pembrolizumabi puhul kas paklitakseel, nab-paklitakseel või gemtsitabiini koos karboplatiiniga) ning PD-L1 ekspressiooni määramise tehnikas.

Hetkel rahastatud I rea standardraviks on **keemiaravi**. Uuringus kasutati võrdlusravina paklitakseeli, nab-paklitakseeli ning gemtsitabiini koos karboplatiiniga. Eestis on nab-paklitakseel oma senise kalli hinna tõttu rahastatud vaid pankrease adenokartsinoomi 1. liini ravis ning selle kasutuskogemuse rinnavähi ravis puudub. NICE ekspertide väitel⁷ on gemtsitabiini karboplatiiniga keerukam manustada ning kombinatsioonil on kõrge toksilisus, seega UK-s antud keemiaravi väga laialdaselt ei kasutata ning ravimi müügiloahoidja Eesti esindaja (MLH) viitab, et raviskeem on soovitatud kiirelt progresseeruva haiguse korral. Arvestades, et nab-paklitakseel ega gemtsitabiin+karboplatiin kumbki ei ole arvestatud rinnavähi keemiaravi teenuse 228R kulumudelisse, võib kohaseimaks standardraviks sarnaselt atesolizumabi menetlusele⁶ pidada **paklitakseeli**.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pembrolizumabi soovitatav annus on 200 mg iga 3 nädala järel või 400 mg iga 6 nädala järel, mis manustatakse 30 minutit kestva intravenoosse infusioonina. Müügiloahoidja esindaja poolt esitatud hinnapakumise kohaselt maksab 200 mg haiglapteegile koos käibemaksuga **xxxx eurot**. Põhiuuringus jätkati ravi pembrolizumabiga kuni RECIST 1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini uuriva arsti hinnangul, mittevastuvõetava toksilisuseni või maksimaalselt 24 kuud. Kemoterapiat võidi jätkata standardraviskeemi järgi. Uuringus oli keskmine pembrolizumabi manustamiskordade arv 8 (24,2 nädalat), mis teeb pembrolizumab-ravi maksumuseks kokku **xx xxx eurot**.

Nii kombinatsioonis pembrolizumabi kui platseeboga kasutati järgnevalt kirjeldatud manustamisskeeme. Iga skeemi juures on toodud taotleja poolt esitatud ravikestused kombinatsioonis pembrolizumabiga. Ravimaksumuste arvutamisel on eeldatud, et keskmine kehapiindala on 1,75 m².

* ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) on Euroopa meditsiinilise onkoloogia ühingu (ESMO) poolt vähiravimitele antud hinnang, mis võtab arvesse ravimiuuringutest leitud tulemusi ja nende kliinilist olulisust. Palliatiivses ravifaasis hinnatakse ravimeid skaalal 1-5, millest arvestatavat kliinilist kasu (*substantial magnitude of clinical benefit*) peegeldavad 5 ja 4.

- paklitakseel 90 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel: $90 \cdot 1,75 \cdot 3 \cdot 0,0773 = 36,52$ €; ravi kestvus 21,6 nädalat ehk 5,4 tsüklit maksumusega 197,28 €.
- gemtsitabiin 1000 mg/m² ja karboplatiin AUC 2 mg/ml/min, mõlemad 1. ja 8. päeval iga 21 päeva järel: $1000 \cdot 1,75 \cdot 2 \cdot 0,0136 + 212,26 \cdot 2 \cdot 0,0362 = 63,07$ €. Ravi kestvus 22,1 nädalat ehk 7,4 tsüklit maksumusega 466,68 €.
- nab-paklitakseel annuses 100 mg/m² 1., 8. ja 15. päeval iga 28 päeva järel: $100 \cdot 1,75 \cdot 3 \cdot 1,1967 = 628,27$ €. Ravi kestvus 23,1 nädalat ehk 5,8 tsüklit maksumusega 3643,95 €.

Kombinatsioonravi kogumaksumus patsiendi kohta jääb seega vahemikku **xx xxx - xx xxx €**.

Kuna põhiuuringu publikatsioonis ega taotluses polnud esitatud keemiaravi täpset pikkust võrdlusgrupis, siis on selle prognoosimisel arvesse võetud kontrollgrupi PFS pikkust (5,6 kuud ehk 24 nädalat), pembrolizumabiga kombinatsioonis saadud keemiaravi pikkust (21,6-23,1 nädalat ehk sõltuvalt keemiaravist 5,4-7,4 tsüklit) ning atesolizumabi põhiuuringus IMpassion-130 uuringus kontrollgrupi ravikestvust (PFS 5,3 kuud, 5 tsüklit). Seega tõenäoliselt on keemiaravi pikkus võrdlusgrupis kuni 5-6 tsüklit ning maksumus sõltuvalt raviskeemist patsiendi kohta **183 - 3 770 €**.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁷ – pembrolizumabi hüvitamist soovitatakse kombinatsioonis paklitakseeli või nab-paklitakseeliga patsientidele, kellele ei ole atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga näidustatud (st PD-L1 positiivsetele patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , kuid IC on alla 1%, tingimusel, et ravimi müügiloahoidja tagab soovitud konfidentsiaalse allahindluse. Ametlikust näidustusest kitsama sihtgrupi - hinnanguliselt on selliseid patsiente 17% metastaatilise TNBC-ga patsientidest- rahastuse taotlus esitati taotleja poolt, sest sooviti fookuseerida enim katmata vajadusega sihtgrupile (atesolizumab on rahastatud). Ekspertide hinnangul on pembrolizumabi kombinatsioonravi võrreldes paklitakseeli ja dotsetakseeliga kulutõhus.

Šotimaal (SMC)⁸ ja Kanadas (CADTH)⁹ on taotlus hindamisel.

3.2. Kulutõhusus Eestis

MLH on esitanud pembrolizumabi kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks kulutõhususe analüüsi (*partitioned survival model* Microsoft Excel 2016 baasil), mis tugineb peamiselt Keynote-355 uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 20-aastases perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Baasstsenaariumis võrreldi omavahel pembrolizumab+nab-paklitakseeli võrreldes nab-paklitakseeliga ning leiti, et pembrolizumabi lisamisega võidetake 1,16 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY; 2,641 vs 1,482) ning raviskeemi täiendkulu tõhususe määr QALY kohta, ICER/QALY xx xxx €, tundlikkuse analüüsis jäi tulemus vahemikku xx xxx – xx xxx €. Enim mõjutas tulemust üldelulemuse ekstrapoleerimine. Täiendavate stsenaariumide tulemused on toodud Tabelis 1 (Müügiloahoidja analüüsi raporti tabel 28). Täiendavas analüüsis leiti veel, pembrolizumab + keemiaravi vs keemiaraviga võidetakse 0,598 QALY-t (2,08 vs 1,482) ning ravimi kulutõhusus on ICER/QALY= € xx xxx €.

Tabel 1

Haigekassa hinnangul võib kohaseimaks standardraviks pidada paklitakseeli ning ajahorisondina oleks põhjendatud kasutada 15 aastat. Antud lähenemist soovitasid atesolizumabi menetluses lisaks Eestile ka teised rahvusvahelised eksperdid (nt SMC, TLV). Kuna ravimi näidustus ei sätesta pembrolizumabile maksimumkordade arvu, siis ei ole põhjendatud ka majandusanalüüsis taolise piirangu kasutamine. Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse pembrolizumabi lisamisel paklitakseelile 15-aastases ajahorisondis ilma ravikordade piiranguta **1,45 QALY-t** (2,256 vs 0,806) ning kulutõhusus **ICER/QALY = xx xxx €**. Võidetud kvaliteetsete eluaastate hulk on märkimisväärselt suurem võrreldes atesolizumabi kulutõhususe analüüsi tulemustega nii Eestis, Irimaal¹⁰ kui Rootsis¹¹, kus atesolizumab-raviga kaasnes 1,58-1,753 QALY-t ning keemiaraviga (paklitakseel, nab-paklitakseel) 1,2 QALY-t ehk immunraviga võideti 0,5- 0,57 QALY-t. Kahe sarnase efektiivsusega immuunravi niivõrd erinevad tulemused seavad kahtluse alla pembrolizumab+paklitakseel vs paklitakseel analüüsi usaldusväärsuse. Arvestades, et põhiuuringus Keynote-355 hinnati pembrolizumab + keemiaravi vs keemiaravi ning kõik muud võrdlused peegeldavad väikeste valimitega ebakindlaid (*underpowered*) alagrupi analüüside tulemusi, siis on tõenäoline, et ka majandusanalüüs antud stsenaariumis annab kõige usutavama tulemuse: **0,581 QALY-t** (2,04 vs 1,459) ning **ICER/QALY= xx xxx €**. Tundlikkuse analüüsis jäi tulemus vahemikku xx xxx – xxx xxx €. Haigekassa korrigeeris analüüsis lisaks nab-paklitakseeli hinna vastavaks riigihanke tulemustele (vt punkt 2). Saavutamaks kulutõhusat hinda, mille korral ICER/QALY ei ületa 40 000 €, on vajalik pembrolizumabi hinnalangus 52% ehk 200 mg ei tohi maksta haiglaapteegile rohkem kui xxxxx eurot.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2019 a. andmetel diagnoositi Eestis 847 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, kellest TNBC on PERHi viimase 5 aasta statistika põhjal 10,2%, ehk 87 patsienti. Neist on algselt metastaatiline või metastaerub pärast radikaalset ravi ca 40%, ehk 35 patsienti. Neist PD-L1 positiivsed on 38% ehk 14 patsienti aastas. Taotleja prognoosib patsientide arvuks järgnevatel aastatel **10-15** ning ravijuhtude arvuks patsiendi kohta aastas 6-8, ehk kokku 60-120 teenuse osutamise korda aastas.

Tõenäoliselt on ravi pikkus paklitakseeliga sarnane mõlemas grupis (5,4 tsükli kombinatsioonis pembrolizumabiga ning monoravina 5-6 tsükli) ning lisakulu taksaan kahe raviskeemi võrdluses ei too. Seega kaasneks 10-15 patsiendi pembrolizumab-raviga 8 tsükli vältel lisakulu eelarvele xxx xxx - xxx xxx €.

Positiivse hüvitamisotsuse korral, võttes arvesse ravimi märkimisväärselt hinda ja kitsast sihtgruppi (mTNBC), on põhjendatud pembrolizumab+keemiaravi jaoks eraldi teenuskoodi loomine sarnaselt teenustega 254R ja 292R. Selle täpne maksumus sõltub lisaks pembrolizumabile ka keemiaraviskeemide osakaaludest (nt kas ainult paklitakseel või ka gemtsitabiin+karboplatiin)

ning hindadest. Eraldi koodi loomisel väheneks teenuse 228R kodeerimine ca 55-83 võrra aastas, selle asemel kodeeritaks uut teenust 80 – 120 korda.

Nii atesolizumab kui pembrolizumab on näidustatud PD-L1 positiivsetel patsientidel, kuid pembrolizumabi korral on patsientide sihtgrupp defineeritud kui $CPS \geq 10$, atesolizumabi korral peab PD-L1 ekspressioon kasvajat infiltrerivatele immuunrakkudel olema $\geq 1\%$. PD-L1 ekspressiooni määramiseks kasutatakse sõltuvalt preparaadist erinevaid antikehi/immunohistokeemilisi teste: pembrolizumabi korral määratakse 22C3 antikehaga CPS skoor, atesolizumabi korral SP142 antikehaga % kasvajat infiltrerivate immuunrakkude pinnal. Praktikas tähendab see, et erinevad immunohistokeemilised testid ei ole omavahel kattuvad ning konkreetse testiga saab määrata vaid ühe ravimi sobivust. NICE hinnangus on taotleja leidnud, et kahe testi kattuvus on 75%. Seega teatud juhtudel võib PD-L1 positiivsus olla tuvastatud vaid ühe testiga, kuid mitte teisega. Olukorras kus rahastatud on mõlemad ravimid (pembrolizumab, atesolizumab) tehakse tõenäoliselt mõlemad testid siis, kui esimene test ei näita PD-L1 positiivsust.

PD-L1 staatuse määramiseks on vajalik seega lisaks teostada biomarkeri immunohistokeemiline analüüs - uuring 66804 „Immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)“ maksumusega 37,11 eurot. Taotleja selgituste kohaselt ei ole PD-L1 ekspressiooni määramine TNBC patsientidel tavapraktika ning seda hakatakse määrama pärast ravivõimaluse tekkimist. Arvestades, et metastaatilisi TNBC patsiente on aastas ca 35, tähendaks see lisakulu 1299 eurot.

Kui TNBC patsientidel hakkaks haigekassa rahastama pembrolizumabi TNBC neoadjuvant- ja adjuvantravis (taotlus 1502¹²), siis taotleja hinnangul oleks antud patsientidel põhjendatud metastaatilise haiguse I ravireas immuunravi (pembrolizumab, atesolizumab) kasutamine kui vahepealne ravivaba aeg on vähemalt 6 kuud. Arvamus tugineb ekperthinnagul analoogsetest ravisituatsioonidest, kliinilised andmed selle väite toetuseks täna puuduvad.

- 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav
- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline
- 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks: pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt retsidiiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi ravis PD-L1 positiivsetel patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt retsiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi ravipatsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	228R: paklitakseel, nab-paklitakseel, gemtsitabiin karboplatiiniga	
Kulutõhusus	0,581 QALY-t, ICER _{QALY} = xx xxx eurot (pembrolizumab + keemiaravi vs keemiaravi)	
Omaosalus	Ei ole põhjendatud	
Vajadus	10 -15 pt	Taotleja prognoos
Teenuse piirhind	sõltub pertuzumabi ja keemiaravi maksumustest ning asjaolust, kas tekib uus teenuskood või raviskeem lisanduks teenuse 228R koosseisu	
Kohaldamise tingimused	Jah – pembrolizumabi näidustus	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	xxx xxx – xxx xxx eurot + teenus 66804 1299 eurot	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Onkoterapia Ühing taotleb pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga lokaalselt retsiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse (TNBC) rinnanäärmevähi ravipatsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ja kes ei ole saanud eelnevalt kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks. Soovitakse ravimkombinatsiooni lisamist teenuse 228R koosseisu. TNBC standardravi tänasel päeval Eestis on keemiaravi, millega elulemus on 10-18 kuud. Pembrolizumabi efektiivsus ja ohutus tugineb peamiselt III faasi randomiseeritud platseebo-kontrollitud topeltpeimedale mitmekeskuselisele uuringule KEYNOTE-355, kus pembrolizumabi lisamine keemiaravile parandas taotletud sihtgrupil progressioonivaba elulemust 4,1 kuud, üldelulemust 6,9 kuud ning vähendas progresseerumise suhtelist riski 35% ja suremuse suhtelist riski 27%. Immuunravi kasutamist soovitavad rahvusvahelised ravijuhendid (NCCN, ESMO).</p> <p>Haigekassa kordusanalüüsi tulemusel võidetakse pembrolizumabi lisamisel keemiaravile 0,581 QALY-t ning kulutõhusus ICER/QALY=xx xxx €. Ravimi hüvitamisega kaasneks eelarvemõju 10-15 patsiendi korral xxx xxx - xxx xxx eurot aastas ning lisaks teenuse 66804 lisanduv kulu 1299 eurot.</p>	

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_et.pdf

² Cortes J et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. The Lancet. 2020, Dec; P1817-1828

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32531-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32531-9/fulltext)

³ Gennari A. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Annals of Oncology. Volume 32 - Issue 12 – 2021, 1475-1495.

⁴ NCCN Guidelines Invasive Breast Cancer, Version 3.2022

⁵ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2022/1417_taoitus_avalik.pdf

⁶ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2020/1417_KTH_2020_avalik.pdf

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta801/resources/pembrolizumab-plus-chemotherapy-for-untreated-triphenegative-locally-recurrent-unresectable-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82613244850117->

⁸ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-tnbc-full-smc2460/>

⁹ <https://www.cadth.ca/pembrolizumab-7>

¹⁰ <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/07/Technical-Summary-Atezolizumab-TNBC.pdf>

¹¹ https://www.tlv.se/download/18.4a9f381f16e413223711ad93/1573135205528/bes191105_underlag_tecentriq.pdf

¹² https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2022/1502_taoitus_avalik.pdf