

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Pembrolizumab monoteerapiana või kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiili (5-FU) sisaldava kemoteerapiaga näidustatud esimese rea ravina metastaatilise või mitteresetseeritava korduva pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kartsinoomi (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) raviks täiskasvanutele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1416
Kuupäev	30.04.2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on üldjoontes õiged, asjakohased ning põhjendatud.

Pembrolizumab (PD-1 vastane monoklonaalne antikeha) on EMA¹ ning FDA² poolt registreeritud 1. rea metastaseerunud või retsidiiveerunud mitteresetseeritava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kasvaja (HNSCC) raviks nii monoteerapiana kui ka kombinatsioonis platinat (tsisplatiin või karboplatiin) ja 5-fluorouratsiini sisaldava keemiaraviga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS) ≥ 1 . Täiendavalt on ravim FDA poolt registreeritud 1. liini HNSCC raviks kombinatsioonis platinat ja 5-fluorouratsiiliga patsientidel, kelle CPS on < 1 . Näidustus põhineb uuringul KEYNOTE-048³

Tervishoiuteenuse taotluses 1416 on taotleja otsustanud parema kuluefektiivsuse eesmärgil kitsendada teenuse osutamist (nii pembrolizumab monoteerapiana kui ka kombinatsioonis keemiaraviga) vaid patsientide rühmale, kelle PD-L1 CPS on ≥ 20 .

KEYNOTE-048 uuringus oli 85% patsientidel CPS ≥ 1 ja 43% patsientidel CPS ≥ 20 .

Taotlejapoolne kitsendus on asjakohane arvestades, et Eesti Haigekasse eelarvelised vahendid on piiratud ning CPS ≥ 20 patsientide rühmades olid ravitulemused võrreldes muude rühmadega paremad.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Punktis 3.3 toodud haiguse iseloomustus on õige ja usaldusväärne

Kontrollitud üle esmasjuhtude arv Tervisestatistika ja Terviseuuringute andmebaasist⁴ (diagnoosikoodid C00 –C06, C09-C10, C12-C14 ja C32):

2015.a – 239 esmasjuhtu (taotluses 234)

2016.a – 245 esmasjuhtu (taotluses 246)

2017.a - 227 esmasjuhtu (taotluses andmeid pole)

Väikesed erinevused numbrites võivad olla tingitud erinevast arvutusmetoodikast.

Rahvusvahelise kirjanduse andmetel on I ja II staadiumiga patsienti osakaal esmasjuhtudest 30-40% ning nende kaugelumus on 70-90%. 60% patsientidest on diagnoosimisel III või IV staadiumiga (lokoregionaalselt levinud või kaugmetastaasidega) ning nende patsientide 5-aasta elulemus on alla 50%⁵

Umbes 10% diagnoositud juhtudest on esmaselt kaugmetastaasidega,

Taotluses toodud kauglevikuga haiguse 35% 5-aasta elulemus võib olla eksitav. Palliativset süsteemravi vajavate patsientide 5-aasta elulemus on EXTREME uuringu alusel summaarselt 12.6% (14% tsetuksimab+PF skeemiga ja 11% PF skeemiga)⁶

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Tervishoiuteenuse taotlusel aluseks on KEYNOTE-048 uuring³, mis on hetkel ainuke 1. raviliini 3. faasi uuring radikaalselt mitteravitavate HNSCC patsientide rühmas PD-1 või PD-L1 vastaste inhibiitoritega

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Taotluses toodud andmed on üldjoontes korrektsed.</p> <p>Taotluse punkt 4.2.1 täpsustusena loeti lisaks mainitud kriteeriumitele uuringusse mitesobivaks⁷ patsiendid, kel oli (toodud olulisemad kitsendused):</p> <ul style="list-style-type: none">• Haigus progresseerunud radikaalsest süsteemravist (radiokemoteraapiast) < 6 kuu• ECOG staatus 2-4• Aktiivsed ajumetastaasid <p>Kuna taotleja on otsustanud taotlust kitsendada vaid patsientide rühmale, kelle PD-L1 CPS on ≥ 20, siis korrektsuse huvitades toodud nende patsientide andmed (andmed taotluses CPS-ga ≥ 1)</p> <p>882-st KEYNOTE-048 uuringu patsiendist 381-l (43%) olid kasvajakasvajad, mis ekspresseerisid PD-L1 CPS ga ≥ 20 (põhineb PD-L1 IHC 22C3 pharmDx™ komplektil). Nende 381 patsiendi ravieelsed</p>
--	---

	<p>näitajad olid järgmised: vanuse mediaan 3 erinevas uuringugrupis 60-62 aastat (vahemik: 53-69); 79.2% meessoost; 41,2% ECOG 0, 58.8% ECOG 1 sooritusvõimega. 75% olid endised/praegused suitsetajad. Haigustunnused olid järgmised: 20.7% HPV-positiivsed ning 66.6% olid kaugsiiretega</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Punktis 4.2.2 toodud taotleja andmed on korrektsed.
Võrdlusravi	Punktis 4.2.3 toodud taotleja andmed võrdlusravimi osas on korrektsed. Täiendusi ei ole.
Uuringu pikkus	Punktis 4.2.4 toodud andmed uuringu pikkuse osas on korrektsed. Täiendusi ei ole.
Esmane tulemusnäitaja	<p>Esmased tulemusnäitajad olid OS ja PFS.</p> <p>Uuringu ülesehitus oli keeruline ning kokku hinnati 14 hüpoteesi: Pembrolizumab või pembrolizumab +keemiaravi vs standardravi paremus OS ja PFS osas CPS rühmades ≥ 20, ≥ 1 ja kogupopulatsioonis (kokku 12 hüpoteesi). Eraldi hüpoteesidena olid pembrolizumab või pembrolizumab+ keemiaravi vs standardravi OS võrdväarsus (<i>non-inferiority</i>) kogupopulatsioonis (2 hüpoteesi)</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Taotleja toodud tulemusnäitajad CPS ≥ 20 osas on õiged (andmeid võrreldud artikli lisas (<i>supplementary appendix</i>) toodud värskendatud andmetega.</p> <p>CPS ≥ 20 rühmas kinnitused 2 hüpoteesi: statistiliselt oluline OS paremus pembrolizumab monoterapia ja pembrolizumab + keemiaravi vs standardravi osas</p> <p>PFS osas ei saavutanud ei pembrolizumab monoterapia ega pembrolizumab + keemiaravi võrreldes standardraviga paremust (2 hüpoteesi)</p> <p>Tulemuste juures peab arvestama, et PFS mediaan ei pruugi immuunravi korreleeruda OS tulemustega⁸</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Taotleja on teiseid tulemusnäitajad kajastanud õigesti ja korrektselt

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Punktis 4.2.8 toodud andmed on taotluses korrektsed.
---	--

Eesti oludesse andmeid interpreteerides tuleb arvestada, et Haigekassa poolt ei ole rahastatud tsetuksimabi kasutamine palliatiivses HNSCC süsteemravis. Tsetuksimab on koos keemiaraviga olnud HNSCC palliatiivses ravis 1. rea standardraviks alates EXTREME uuringu⁹ avaldamisest, kus tsetuksimabi lisamine parandas OS mediaani 2.7 kuud (10.1 vs 7.4 kuud).

Märkimisväärne on pembrolizumab monoterapia vs pembrolizumab+keemiaravi ravivastuse kestuse mediaanide erinevus (22.6 kuud vs 7.1 kuud). Samal ajal olid pembrolizumab monoterapia vs pembrolizumab + keemiaravi gruppides 12 kuu (23.5% ja 23.9%, vastavalt) ja 24 kuu (16,8% vs 14,6%, vastavalt) PFS määrad sarnased. Selle põhjuseks on eeldatavasti asjaolu, et pembrolizumab+keemiaravi ravivastust mõjutab oluliselt keemiaravi enda kasvjavastale komponent, mis samal ajal ei anna pikka ravivastust. Seda toetab ka fakt, et pembrolizumab + keemiaravi objektiivse ravivastuse määr oli võrreldes pembrolizumab monoterapiaga selgelt kõrgem (42,9% vs 23.3%, vastavalt)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete kohta.

Täiendusena saab mainida, et immuunreaktsioonidest esines statistiliselt olulisena pembrolizumab ravigruppides hüpotüreooosi (pembrolizumab monoravi ja pembrolizumab +keemiaravi) ning aneemiat (pembrolizumab +keemiaravi)⁷

Kui võrrelda pembrolizumab monoravi ning pembrolizumab + keemiaravi osas kõrvaltoimeid, siis 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid esines 55 vs 85%, vastavalt. Samuti oli pembrolizumab +keemiaravi rühmas rohkem ravi katkestajaid (8% vs 12%) ning surmaga lõppenud kõrvaltoimeid (1% vs 4%).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Puuduvad andmed tervishoiuteenuse kasutamisest maailmapraktikas. Ravim on taotletava näidustusega alles hiljuti registreeritud nii FDA (06.2019) kui ka EMA (10.2019) poolt.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on asjakohased. KEYNOTE-048 uuringus võrreldi taotletavat ravimit maailmas seni kehtinud 1. liini standardraviga, milleks on alates EXTREME uuringust⁹ olnud kolmikravi tsetuksimaabi, tsisplatiini (või alternatiivina karboplatiini) ja 5-fluorouratsiiliga¹⁰⁻¹³

Taotleja poolt on õigesti välja toodud, et Eestis ei ole tervishoiuteenuste loetelu tingimuste alusel 1. liini palliatiivne kolmikravi tsetuksimabiga rahastatud. Praegusel hetkel on Eestis 1. liini valikraviks heas üldseisundis plaatina-tundlikel patsientidel PF raviskeem, ehk tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi.

Arvestades, et tsetuksimabi lisamine PF raviskeemile pikendas keskmist üldelulemust 2.7 kuud, siis Eesti kontekstis oleks 1. raviliinis pembrolizumabi kasutamisest saadav lisakasu vähemalt võrreldav (ning eeldatavasti suurem) KEYNOTE-048 uuringu tulemustega.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotlejad on kasutanud asjakohaseid ravijuhendeid. ESMO ravijuhist pole alates 2010. aastast uuendatud. Võrreldes taotluse kirjutamise ajaga on uuendatud NCCN ravijuhendeid (verisoon 1.2020¹⁴).

05.03.2020 juhendis on 1. liini palliatiivse süsteemravi eelissoovituse saanud (*preferred regimens*) 3 raviviisi:

- Tsetuksimab+plaatina (tsitplatiin või karboplatiin)+ 5-fluorouratsiil, tõendus põhisis kategooria 1
- Pembrolizumab+ plaatina (tsitplatiin või karboplatiin)+ 5-fluorouratsiil, sõltumata CPS tulemustest, tõendus põhisis kategooria 1
- Pembrolizumab monoteeraapia patsientidel, kelle PD-L1 CPS on ≥ 20 , tõendus põhisis kategooria 1 (monoteeraapia on CPS ≥ 1 korral tõendus põhisisusega 2A)

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed on õiged ning korrektsed.

Enne iga järgmise ravikuuri manustamist tehakse tavapärased vereanalüüsid (hemogramm koos 5-osalise leukogrammiga ning kliiniline biokeemia) ja hinnatakse patsiendi seisundit ning ravitaluvust.

Ravimi infusioonilahuse ettevalmistamine haigla apteegis ja ravimi manustamine haiglas on tavapärased ning mingeid erinõudeid ei kohaldu.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

Tervishoiuteenust osutaksid vaid osutaksid vaid vähiraviga tegelevad tervishoiuasutused, kel on olemas vastav tegevusluba (SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, SA Tartu Ülikooli Kliinikum-Ida-Tallinna Kesonhaigla)

Pembrolizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (maksimaalselt 6 kuuri) manustatakse statsionaarses osakonnas, kuna 5-fluorouratsiili manustatakse püsiinfusioonina 4 ööpäeva.

Pembrolizumabi monoterapiat manustatakse ambulatoorselt (30-minutine infusioon)

Personali täiendava väljaõppe koolituse vajadus puudub. Ravi määrab süsteemravi pädevust omav onkoloog

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Andmed on asjakohased. Taotletud näidustusega laialdane kasutuskogemus Eestis puudub. Eksperdile teadaolevalt on KEYNOTE-048 uuringu raames või Haigekassa-välise finantseeringuga saanud HNSCC palliatiivse ravi 1. liinis pembrolizumabi vaid üksikud patsiendid Eestis.

Kuna pembrolizumab on Haigekassa poolt rahastatud melanoomi, klassikalise Hodgkini lümfoomi ja mitteväikerakk-kopsukasvaja ravis, siis üldine kasutus- ja ravikogemus on Eestis hea.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotleja on prognoosinud, et eeldatav esimese raviliini patsiente, arv kelle kasvaja. PD-1 ekspresioonitase on CPS-ga ≥ 20 , on orienteeruvalt 25.

Kuna tootja pole avaldanud KEYNOTE-048 uuringu andmeid manustatud ravitsüklite osas, siis on tervishoiuteenuste kordade arvu prognoos spekulatiivne ning vaid osaliselt tuletatavad Euroopa Ravimiameti poolt kinnitatud tooteinfost¹⁵.

Teada on, et CPS ≥ 20 ravigrupis oli pembrolizumab monoterapia 6, 12 ja 24 kuu PFS määrad olid 33,3%, 23,5% ja 16,8%, vastavalt.

Pembrolizumab + keemiaravi CPS ≥ 20 ravigrupis olid vastavad määrad 6, 12 ja 24 kuu osas 49,4%, 23,9% ja 14,6%, vastavalt

Eesti patsientide täpsema arvu prognoosimiseks vaadatud üle ekspertarvamuse autori haigla HNSCC patsientide arv 2018. aastal ja 2019. aastal, kes said 1. liinis palliatiivset keemiaravi taotluses toodud paikemetest lähtunud lamerakk-kartsinoomi tõttu ning andmeid taotluse punktis 9.4 patsientide suhtarve arvestades ekstrapoleeritud terve Eesti peale.

Saadud andmete põhjal alustab Eestis 1. liini palliatiivset keemiaravi taotluses toodud näidustustel 35-40 patsienti aastas. Patsientide arv, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 oleks 43% osakaalu arvesse võttes 15-17.

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

Taotluses toodud andmed on korrektsed ning asjakohased. Taotletav teenus asendaks CPS ≥ 20 populatsioonis järgmises raviliinis tervishoiuteenust 263R, kuna tegemist on sama toimemehhanismiga ravimitega.

Taotletav teenus asendaks osalisel määral tervishoiuteenust 315R. KEYNOTE-048 artikli lisast⁷ selgub, et pembrolizumab monoterapia rühmas said

progressioonijärgselt keemiaravi 44% patsientidest, pembrolizumab + keemiaravi rühmas oli vastav määr 33%.

Võrdlusrühmas (tsetuksimab + keemiaravi) sai 2. liinis keemiaravi 37% patsientidest ning immuunravi PD-1 või PD-L1 vastase antikehaga 24% patsientidest.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Ei ole kohaldatav

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Pole kohaldatav

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Nõustun taotluses kirjeldatuga.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on lisada tervishoiuteenuse loetellu 1. rea metastaseerunud või retsidiveerunud mitteradikaalselt ravitava pea- ja kaelapiirkonna lamerakk-kasvaja (HNSCC) ravivalikusse pembrolizumab nii monoterapiana kui ka kombinatsioonis platiinat ja 5-fluorouratsiini sisaldava keemiaraviga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS) ≥ 20 .

Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse hindamiseks on kasutatud III faasi randomiseeritud mitmekeskuselise uuringut, mis sisaldab korrektset ja kliiniliselt olulist informatsiooni.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS). Üldise elulemuse statistiliselt olulist ning kliiniliselt selget kasu näidati nii pembrolizumab monoterapiaga kui ka pembrolizumab + keemiaraviga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-ga ≥ 20 .

Praegusel hetkel on Eestis 1. liini platiina-tundlikel HNSCC patsientidel palliatiivse süsteemravi ravivõimalustena rahastatud vaid keemiaravi, seega annaks pembrolizumabi lisamine tervishoiuteenuste loetellu suhteliselt kehva prognoosiga patsientide grupile võimaluse saavutada pikem ravivastus.

Pembrolizumabi lisamine keemiaravile ei suurendanud oluliselt raskete kõrvaltoimete määra ning pembrolizumab monoterapiaga on vähemtoksiline kui seni kehtinud 1. liini standardravi.

Käesolevaks hetkeks on pembrolizumab lisatud samal näidustusel NCCN ravijuhisesse ning mõlemad ravimikombinatsioonid on taotletava näidustusega kategooria 1 tõenduspõhisusega.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik jälgida näidustusi ning piiranguid.

Kokkuvõttes leiab hindaja, et pembrolizumab nii monoterapiana kui ka pembrolizumab koos platiiniga ja 5-fluorouratsiiliga tuleks rahastada taotletud näidustusega.

18. Kasutatud kirjandus

1. EMA, Summary of opinion
https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-keytruda-ii-65_en.pdf
2. FDA, Press release
<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma>
3. Burtness B, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. Nov 23;394(10212):1915-1928
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32591-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32591-7/fulltext)
4. Tervisestatistika ja -uuringute andmebaas
http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus__04PahaloomulisedKasvajad/PK10.px/table/tableViewLayout2/?rxid=469e2c9c-1e12-4458-84e3-6fee7ef65f19
5. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Jan 2;382(1):60-72.
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1715715?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
6. Vermorken, JB et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial. *Journal of Clinical Oncology* 2014 32:15_suppl, 6021-6021
https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6021
7. Burtness B, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. Nov 23;394(10212):1915-1928, Appendix
8. Gyawali, B et al. A Comparison of Response Patterns for Progression-Free Survival and Overall Survival Following Treatment for Cancer With PD-1 Inhibitors: A Meta-analysis of Correlation and Differences in Effect Sizes. *JAMA Netw Open*. 2018 Jun 1;1(2):e180416. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0416.
<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2685626>
9. Vermorken JB et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116-27.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0802656>

10. Grégoire V et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v184-6. doi: 10.1093/annonc/mdq185
[https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)39633-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)39633-4/fulltext)
11. Iglesias Docampo LC et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(1): 75–83
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5785598/>
12. Nibu KI et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Head and Neck Cancer. *Auris Nasus Larynx*. 2017 Aug;44(4):375-380
[https://www.aurisnasuslarynx.com/article/S0385-8146\(16\)30494-1/fulltext](https://www.aurisnasuslarynx.com/article/S0385-8146(16)30494-1/fulltext)
13. Cohen EE et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer*. 2019 Jul 15;7(1):184.
<https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0662-5>
14. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhised. Head and Neck Cancers. NCCN Guidelines Version 1.2020
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_blocks.pdf
15. Pembrolizumab tooteinfo, alla laetud 26.04.2029
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf