

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Pembrolizumab
Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom,
PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination
mit oder ohne Bevacizumab**

Berlin, den 22. November 2022

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Bundesärztekammer
– Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft –
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Pembrolizumab (Neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, PD-L1-Expression ≥ 1 (CPS), Kombination mit oder ohne Bevacizumab) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1446,

Auftrag: A22-70, Version 1.0, Stand: 28.10.2022:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5980/2022-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-845.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2022-08-01-D-845:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/857/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) .	5
Bewertung der AkdÄ.....	5
Eingeschlossene Studie.....	6
Fragestellung 1.....	6
Bewertung der AkdÄ.....	6
Fragestellung 2.....	7
Endpunkte.....	7
Mortalität.....	7
OS.....	7
Morbidität.....	7
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	7
Globaler Gesundheitsstatus.....	7
Nebenwirkungen.....	8
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	8
Schwere UE.....	8
Abbruch wegen UE.....	8
Immunvermittelte SUE.....	9
Immunvermittelte schwere UE	9
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE).....	9
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	9
Dossierbewertung des IQWiG.....	9
Bewertung der AkdÄ.....	10
Fazit.....	10
Fragestellung 1.....	10
Fragestellung 2.....	10
Literaturverzeichnis	11

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed cell death-1“(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. Pembrolizumab verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können (1).

Im vorliegenden Verfahren der frühen Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen von Pembrolizumab in der Indikation „Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zur Behandlung des persistierenden, rezidivierten oder metastasierten Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) bei Erwachsenen“ bewertet (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 11]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom ^b mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥1); Erstlinie ^d	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c
2	erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom ^b mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥1); nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^c

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).

b. Der G-BA geht davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Operation und/oder Radio(chemo)therapie mit kurativer Zielsetzung zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung nicht (mehr) infrage kommt und die Behandlung palliativ erfolgt. Somit kommen die nicht medikamentösen Behandlungsoptionen Operation und Radio(chemo)therapie als ZVT nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative patientenindividuelle Therapieoption zur Symptomkontrolle in Abhängigkeit von Lokalisation und Symptomatik der Metastasen bleibt davon unberührt.

c. In Leitlinien werden die Wirkstoffe Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab empfohlen. Der Wirkstoff Paclitaxel ist für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten bzw. in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab; Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel ± Bevacizumab (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Cisplatin in Kombination mit Topotecan; Carboplatin in Kombination mit Topotecan (nur für Cisplatin-vorbehandelte Patientinnen oder Patientinnen, für die Cisplatin ungeeignet ist); Paclitaxel in Kombination mit Topotecan ± Bevacizumab (nur für Patientinnen, für die eine platinhaltige Chemotherapie ungeeignet ist).

d. Keine vorherige systemische Chemotherapie, außer bei Anwendung als Sensibilisator bei der Strahlentherapie.

e. Für die vorliegende Patientenpopulation werden verschiedene Therapieoptionen in Leitlinien genannt. Einzelne der in Leitlinien empfohlenen Wirkstoffe sind in der vorliegenden Indikation nicht zugelassen: Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab. Die Zulassung der Wirkstoffe Ifosfamid und Topotecan ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jeweils an den Kombinationspartner Cisplatin gebunden. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen bzw. in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe werden folgende Monotherapien als geeignete Komparatoren erachtet: Nab-Paclitaxel; Vinorelbin; Ifosfamid; Topotecan; Pemetrexed; Irinotecan; Pembrolizumab (für Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem Zervixkarzinom).

CPS: Combined Positive Score; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1

Bewertung der AkdÄ

Die in der Versorgung genutzten Therapien wurden in der Studie angewendet. Die in der Versorgung häufigere Nutzung von Carboplatin gegenüber Cisplatin liegt an der deutlich verbesserten Verträglichkeit (hinsichtlich Niereninsuffizienz, aber auch Neutropenie). Zudem ist die Handhabung einfacher, es ist keine aufwendige Hydrierung notwendig, das Risiko eines Ödems/Lungenödems ist bei vergleichbarer Effektivität gering; für die Subgruppe Platin-naiver Patientinnen zeigte sich allerdings ein Unterschied beim Gesamtüberleben (OS) zugunsten von Cisplatin (2).

Alternative Behandlungsoptionen wie Topotecan/Paclitaxel bzw. Platin/Topotecan sind zwar nach Leitlinie in der Behandlungssituation möglich, werden in der Versorgung aber sehr wenig genutzt.

Die leitliniengerechte ZVT wäre der aktuellen S3-Leitlinie (LL) (3) entsprechend die Kombination Cisplatin/Paclitaxel/Bevacizumab gewesen. Die Empfehlung für Bevacizumab wurde erst im März 2022 in die S3-LL aufgenommen, die Daten zur OS-Verlängerung durch Zugabe von Bevacizumab zur Platin/Paclitaxel-Kombination wurden allerdings bereits 2014 publiziert (4). Die Erkenntnis, dass bei Cisplatin-naiven Patienten Cisplatin Carboplatin vorgezogen werden sollte, (5) wurde 2015 erstmals publiziert. Insgesamt entspricht die ZVT den zum Zeitpunkt der Studie gültigen LL.

Eingeschlossene Studie

Fragestellung 1

Für die Nutzenbewertung wurde die noch laufende doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie KEYNOTE 826 (6;7) eingeschlossen. Die Studie vergleicht Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab gegenüber Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab bei Patientinnen mit Zervixkarzinom. Die Chemotherapie war in beiden Studienarmen jeweils eine Chemotherapie nach Wahl der Ärztin bzw. des Arztes unter Verwendung von den Wirkstoffkombinationen Cisplatin + Paclitaxel oder Carboplatin + Paclitaxel. [IQWiG Dossierbewertung, S. I. 25– I. 33]

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen mit persistierendem, rezidiviertem oder metastasiertem Zervixkarzinom (Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom), die zuvor nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt wurden, eingeschlossen. Darüber hinaus durften die Patientinnen nicht für kurative Therapieansätze, wie z. B. eine Operation und/oder Bestrahlung infrage kommen. Die Patientinnen mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig von der PD-L1-Expression.

In der Studie KEYNOTE 826 wurden insgesamt 617 Patientinnen eingeschlossen, die in einem Verhältnis von 1:1 entweder zu einer Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab (n = 308) oder Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab (n = 309) randomisiert zugeteilt wurden.

Primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 826 war das OS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität einschließlich der visuellen Analogskala (VAS) EQ-5D und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-CX24) sowie zur Sicherheit und unerwünschten Ereignissen (UE).

Bewertung der AkdÄ

Die Studienpopulation ist insgesamt repräsentativ, allerdings limitiert auf ECOG-PS 0 oder 1. Patienten mit ECOG-PS 2 sind für Cis-

(Carbo-)platin + Paclitaxel + Bevacizumab eher ungeeignet und damit auch für die Kombination mit Pembrolizumab.

Die Beobachtungsdauer ist ausreichend (10/2018–03.05.2021).

Die Nachbeobachtungsdauer erscheint kurz in Anbetracht der bei dieser Entität recht eingeschränkten Gesamtüberlebensdauer, allerdings ausreichend und länger kaum möglich (IQWiG Dossierbewertung, Tab. 8, S. I.36).

Fragestellung 2

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legte keine relevanten Daten zur Nutzenbewertung vor.

Endpunkte

Mortalität

OS

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:
Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab
n. e. vs. 16,3; Hazard Ratio (HR) 0,64 (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,50–0,81);
 $p < 0,001$

Es zeigt sich für den Endpunkt OS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Daraus ergibt sich für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse ist aber aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2 der IQWiG-Dossierbewertung (S. I.32) beschriebenen Abweichungen von den Leitlinienempfehlungen beim Einsatz von Bevacizumab und Cisplatin reduziert.

Auf Basis der Studie KEYNOTE 826 kann daher maximal ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Morbidität

Für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab zeigte sich beim Endpunkt Symptomatik einschließlich Gesundheitszustand kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil gegenüber Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

(EORTC QLQ-C30 (1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte))

Globaler Gesundheitsstatus

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab

Alter:

- 65 Jahre: 5,6 vs. 3,5 HR 0,75 (95 % CI 0,59–0,96); p = 0,021

Es zeigt sich für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte))“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Somit zeigt sich für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- ≥ 65 Jahre: 1,4 vs. 3,0 HR 1,78 (95 % CI 1,07–2,97); p = 0,027

Es zeigt sich für den Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 (1. Verschlechterung ≥ 15 Punkte))“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Somit zeigt sich für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (Ausmaß gering).

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab

68,6 vs. n. e.; HR 1,20 (95 % CI 0,94–1,54); p = 0,148

Es ist kein höherer bzw. geringerer Schaden für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab belegt.

Schwere UE

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab

9,1 vs. 11,9; HR 1,19 (95 % CI 0,99–1,44); p = 0,067

Es ist kein höherer bzw. geringerer Schaden für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab belegt.

Abbruch wegen UE

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:

Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab

n. e. vs. n. e.; HR 1,54 (95 % CI 1,14–2,09); p = 0,005

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit geringem Ausmaß für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab vor.

Immunvermittelte SUE

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:
Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab
n. e. vs. n. e.; HR 2,21 (95 % CI 1,05–4,65); p = 0,036

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit geringem Ausmaß für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab vor.

Immunvermittelte schwere UE

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:
Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab
n. e. vs. n. e.; HR 2,61 (95 % CI 1,41–4,82); p = 0,002

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab vor.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (schwere UE)

- mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten:
Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab vs. Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab
n. e. vs. n. e.; HR 17,46 (2,32–131,17); p = 0,005

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit erheblichem Ausmaß für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Dossierbewertung des IQWiG

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab. Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt OS ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Zudem zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter. Für den Endpunkt „globaler Gesundheitsstatus“ zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei Patientinnen < 65 Jahre, sowie ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen bei Patientinnen ≥ 65 Jahre.

Des Weiteren zeigen sich auf der Seite der negativen Effekte für die Endpunkte „immunvermittelte SUE“, „immunvermittelte schwere UE“, das spezifische UE „Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (schwere UE) sowie den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit zum Teil erheblichem Ausmaß. Dabei ist von wesentlichen Überschneidungen zwischen den Endpunkten „Erkrankung der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (schwere UE) sowie „immunvermittelte schwere UE“ auszugehen. Insgesamt stellen die negativen Effekte das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt „OS“ nicht infrage.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Zusatznutzens für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie ± Bevacizumab an.

Anzumerken ist, dass der Anteil von Patientinnen, die ohne berichtete Rationale Carboplatin statt Cisplatin erhielten, gering ist, der Anteil von Patientinnen, die trotz Eignung kein Bevacizumab erhielten, ist hingegen relevant (35,9 % bis 38,5 %). Die zusätzliche Gabe von Bevacizumab zu einer Cisplatin/Paclitaxel- oder einer Topotecan/Paclitaxel-Chemotherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des OS bei allerdings erhöhter Toxizität (2). Die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit ist daher für die AkdÄ nachvollziehbar.

Fazit

Fragestellung 1

Für Patientinnen mit persistierendem, rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1), Erstlinie, für die Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt, sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab.

Für Patientinnen, für die Cisplatin oder Carboplatin + Paclitaxel ± Bevacizumab keine geeignete Therapie darstellt, sieht die AkdÄ einen **Zusatznutzen** von Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab als **nicht belegt** an.

Fragestellung 2

Für Patientinnen mit persistierendem, rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1), nach einer Erstlinienchemotherapie und für die eine weitere antineoplastische Therapie in Frage kommt, sieht die AkdÄ für Pembrolizumab + Chemotherapie ± Bevacizumab einen **Zusatznutzen** als **nicht belegt** an.

Literaturverzeichnis

1. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Keytruda® 25 mg/ml Kozenrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Juni 2022.
2. Tewari KS, Sill MW, Penson RT et al.: Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017; 390: 1654-1663.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom: https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-033OLI_S3_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_Zervixkarzinom_2022-03.pdf (letzter Zugriff: 9. November 2022). AWMF-Register-Nr. 032/033OL, Stand: März 2022.
4. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, 3rd et al.: Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 734-743.
5. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T et al.: Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129-2135.
6. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al.: Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1856-1867.
7. European Medicines Agency (EMA): Keytruda® – Pembrolizumab EPAR (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 9. November 2022). EMA/224169/2022, Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0117. Amsterdam, 24. März 2022.