

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Pembrolizumab (KEYTRUDA®)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 4 C**

*Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen  
Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten in  
Kombination mit Axitinib*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>16</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>31</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	35
4.2 Methodik.....	50
4.2.1 Fragestellung.....	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	53
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	54
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	55
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	55
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	56
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	58
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	61
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	61
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	61
4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden.....	71
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	77
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	90
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	104
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	105
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	105
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT.....	106
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	119

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT .....	251
4.3.1.3.1.4	Nebenwirkungen – RCT .....	319
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	411
4.3.1.3.2.1	Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen .....	414
4.3.1.3.2.2	Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) .....	421
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	484
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	492
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	492
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	492
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	492
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	493
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	493
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	495
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	495
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	495
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	496
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	496
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	496
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	498
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	498
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	498
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	498
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	499
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	499
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	499
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	499
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	500
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	500
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	502
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	506
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	507
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	507
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	507
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	507
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	507
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien .....	509
4.7	Referenzliste .....	510
	<b>Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>517</b>

<b>Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>521</b>
<b>Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>	<b>524</b>
<b>Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>525</b>
<b>Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>581</b>
<b>Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>599</b>
<b>Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse .....</b>	<b>608</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	37
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Studie KEYNOTE 426.....	40
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	54
Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevante Endpunkte.....	62
Tabelle 4-5: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 426.....	72
Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0.....	79
Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 426.....	81
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-14: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 426).....	96
Tabelle 4-15: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen für Teilpopulation a) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 426).....	98
Tabelle 4-16: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen für Teilpopulation b) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 426).....	100
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben.....	107
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	110
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrate (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod .....	119
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	121
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-38: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426.....	128
Tabelle 4-39: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426.....	128
Tabelle 4-40: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426.....	129

Tabelle 4-41: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426.....	129
Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426 .....	130
Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426 .....	131
Tabelle 4-44: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand.....	131
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Teilpopulation a)) – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Teilpopulation b)) – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	163
Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	165
Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	167
Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	172
Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	174
Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-56: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	184
Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	192
Tabelle 4-61: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	196
Tabelle 4-62: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	198
Tabelle 4-63: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	200
Tabelle 4-64: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-65: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Tabelle 4-66: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-67: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-68: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214

Tabelle 4-69: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	216
Tabelle 4-70: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	220
Tabelle 4-71: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	222
Tabelle 4-72: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-73: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Tabelle 4-74: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	230
Tabelle 4-75: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	232
Tabelle 4-76: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	236
Tabelle 4-77: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	238
Tabelle 4-78: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-79: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-80: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-81: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	252
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	253

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Teilpopulation a) – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	257
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Teilpopulation b) – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	258
Tabelle 4-87: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	271
Tabelle 4-88: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	273
Tabelle 4-89: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	275
Tabelle 4-90: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	279
Tabelle 4-91: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	281
Tabelle 4-92: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	283
Tabelle 4-93: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	287
Tabelle 4-94: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	289
Tabelle 4-95: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	291
Tabelle 4-96: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	295

Tabelle 4-97: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	297
Tabelle 4-98: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	299
Tabelle 4-99: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	303
Tabelle 4-100: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	305
Tabelle 4-101: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	307
Tabelle 4-102: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	311
Tabelle 4-103: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	313
Tabelle 4-104: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	315
Tabelle 4-105: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse .....	319
Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	321
Tabelle 4-107: Übersicht der Beobachtungsdauer der ASaT-Population .....	322
Tabelle 4-108: Übersicht der Beobachtungsdauer (Teilpopulation a)) der ASaT-Population.....	323
Tabelle 4-109: Übersicht der Beobachtungsdauer (Teilpopulation b)) der ASaT-Population.....	323
Tabelle 4-110: Übersicht der Behandlungsdauer der ASaT-Population .....	323
Tabelle 4-111: Übersicht der Behandlungsdauer (Teilpopulation a)) der ASaT-Population.	324
Tabelle 4-112: Übersicht der Behandlungsdauer (Teilpopulation b)) der ASaT-Population	325
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	326
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	326
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	327

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) .....	336
Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	338
Tabelle 4-118: Systematik zur Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT .....	340
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	341
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	342
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	344
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	364
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	365
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	367
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	374
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	376
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	377
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	389
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	390
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	392
Tabelle 4-131: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI).....	400
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	401
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	403
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	403
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	404

Tabelle 4-136: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen.....	412
Tabelle 4-137: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Teilpopulation a) ) .....	413
Tabelle 4-138: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Teilpopulation b) ) .....	414
Tabelle 4-139: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen.....	416
Tabelle 4-140: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (Teilpopulation a) ) .....	418
Tabelle 4-141: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (Teilpopulation b) ) .....	420
Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	422
Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	424
Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	426
Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	428
Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	430
Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	432
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	434

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	436
Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	438
Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	440
Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	442
Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	443
Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	444
Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	446
Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	447
Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	448
Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	450
Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	452
Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	454
Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	455

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	456
Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	457
Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	458
Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	460
Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	463
Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	465
Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	467
Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	469
Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	471
Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	473
Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	475
Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	477

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	479
Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	481
Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	482
Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	483
Tabelle 4-178: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 426 .....	486
Tabelle 4-179: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	493
Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	493
Tabelle 4-181: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	494
Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	494
Tabelle 4-183: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	494
Tabelle 4-184: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	496
Tabelle 4-185: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	497
Tabelle 4-186: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	497
Tabelle 4-187: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	499
Tabelle 4-188: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	507
Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 426 .....	581
Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 426 .....	600

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Übersicht zum Behandlungsschema und den Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte [Eigene Darstellung].....	74
Abbildung 4-2: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung].....	78
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 426.....	111
Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	112
Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	112
Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 426.....	115
Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426....	115
Abbildung 4-9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 ...	116
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 426 .....	123
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	123
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426.....	124
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 426.....	126
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	127
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	127
Abbildung 4-16: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Abbildung 4-17: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144

Abbildung 4-18: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Abbildung 4-19: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	145
Abbildung 4-20: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Abbildung 4-21: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Abbildung 4-22: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Abbildung 4-23: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Abbildung 4-24: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Abbildung 4-25: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149
Abbildung 4-26: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Abbildung 4-27: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Abbildung 4-28: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151

Abbildung 4-29: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	151
Abbildung 4-30: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Abbildung 4-31: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Abbildung 4-32: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Abbildung 4-33: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 4-34: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Abbildung 4-35: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Abbildung 4-36: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Abbildung 4-37: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Abbildung 4-38: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Abbildung 4-39: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157

Abbildung 4-40: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Abbildung 4-41: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Abbildung 4-42: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Abbildung 4-43: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung 4-44: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Abbildung 4-45: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Abbildung 4-46: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Abbildung 4-47: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Abbildung 4-48: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Abbildung 4-49: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung 4-50: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	170
Abbildung 4-51: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen	

Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Abbildung 4-52: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Abbildung 4-53: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	178
Abbildung 4-54: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	179
Abbildung 4-55: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186
Abbildung 4-56: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186
Abbildung 4-57: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Abbildung 4-58: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	194
Abbildung 4-59: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	194
Abbildung 4-60: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Abbildung 4-61: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Abbildung 4-62: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen	

Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Abbildung 4-63: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	203
Abbildung 4-64: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Abbildung 4-65: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Abbildung 4-66: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Abbildung 4-67: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	218
Abbildung 4-68: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	218
Abbildung 4-69: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	219
Abbildung 4-70: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Abbildung 4-71: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	226
Abbildung 4-72: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	227
Abbildung 4-73: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen	

Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	234
Abbildung 4-74: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	234
Abbildung 4-75: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	235
Abbildung 4-76: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	242
Abbildung 4-77: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	242
Abbildung 4-78: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	243
Abbildung 4-79: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	250
Abbildung 4-80: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	250
Abbildung 4-81: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	251
Abbildung 4-82: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	260
Abbildung 4-83: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	260
Abbildung 4-84: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261

Abbildung 4-85: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	261
Abbildung 4-86: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Abbildung 4-87: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Abbildung 4-88: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Abbildung 4-89: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	264
Abbildung 4-90: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Abbildung 4-91: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	265
Abbildung 4-92: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	265
Abbildung 4-93: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	266
Abbildung 4-94: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Abbildung 4-95: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	268

Abbildung 4-96: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Abbildung 4-97: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	269
Abbildung 4-98: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	269
Abbildung 4-99: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	270
Abbildung 4-100: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277
Abbildung 4-101: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	277
Abbildung 4-102: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	278
Abbildung 4-103: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Abbildung 4-104: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	285
Abbildung 4-105: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	286
Abbildung 4-106: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	293

Abbildung 4-107: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	293
Abbildung 4-108: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	294
Abbildung 4-109: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	301
Abbildung 4-110: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	301
Abbildung 4-111: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	302
Abbildung 4-112: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	309
Abbildung 4-113: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	309
Abbildung 4-114: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	310
Abbildung 4-115: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	317
Abbildung 4-116: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	317
Abbildung 4-117: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	318

Abbildung 4-118: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 426 .....	328
Abbildung 4-119: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	329
Abbildung 4-120: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	329
Abbildung 4-121: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 426 .....	330
Abbildung 4-122: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	331
Abbildung 4-123: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	331
Abbildung 4-124: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 426 .....	332
Abbildung 4-125: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	333
Abbildung 4-126: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	333
Abbildung 4-127: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 426 ..	334
Abbildung 4-128: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	335
Abbildung 4-129: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	335
Abbildung 4-130: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	347
Abbildung 4-131: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	348
Abbildung 4-132: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	348

Abbildung 4-133: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	349
Abbildung 4-134: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	349
Abbildung 4-135: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	350
Abbildung 4-136: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	352
Abbildung 4-137: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	353
Abbildung 4-138: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	353
Abbildung 4-139: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	354
Abbildung 4-140: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	354
Abbildung 4-141: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	355
Abbildung 4-142: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	356
Abbildung 4-143: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426.....	356
Abbildung 4-144: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426 .....	357
Abbildung 4-145: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	358
Abbildung 4-146: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	359

Abbildung 4-147: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	359
Abbildung 4-148: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	361
Abbildung 4-149: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	362
Abbildung 4-150: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	362
Abbildung 4-151: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	363
Abbildung 4-152: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	363
Abbildung 4-153: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	369
Abbildung 4-154: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	371
Abbildung 4-155: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	371
Abbildung 4-156: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	372
Abbildung 4-157: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	372
Abbildung 4-158: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	373
Abbildung 4-159: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	374
Abbildung 4-160: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	379

Abbildung 4-161: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	380
Abbildung 4-162: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	380
Abbildung 4-163: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	381
Abbildung 4-164: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	382
Abbildung 4-165: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426.....	383
Abbildung 4-166: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426.....	384
Abbildung 4-167: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426.....	384
Abbildung 4-168: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	386
Abbildung 4-169: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	386
Abbildung 4-170: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	387
Abbildung 4-171: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	388
Abbildung 4-172: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	388
Abbildung 4-173: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	394
Abbildung 4-174: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426.....	395

Abbildung 4-175: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 .....	395
Abbildung 4-176: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	397
Abbildung 4-177: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	397
Abbildung 4-178: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426.....	398
Abbildung 4-179: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426 .....	398
Abbildung 4-180: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt in der Studie KEYNOTE 426.....	405
Abbildung 4-181: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426.....	405
Abbildung 4-182: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426 .....	406
Abbildung 4-183: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI in der Studie KEYNOTE 426.....	407
Abbildung 4-184: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426.....	407
Abbildung 4-185: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426 .....	408
Abbildung 4-186: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 426 .....	409
Abbildung 4-187: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426 .....	409
Abbildung 4-188: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426 .....	410
Abbildung 189: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 426 .....	598

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophil Count (Absolute Neutrophilenzahl)
ASaT	All Subjects as Treated
AST	Aspartat-Aminotransferase
BICR	Blinded Independent Central Review
BP	Blood Pressure (Blutdruck)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPS	Combined Positive Score
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBP	Diastolic Blood Pressure (Diastolischer Blutdruck)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eDMC	Externes Data Monitoring Committee
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions
EQ-5D-3L	EuroQol-5 Dimensions-3 Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GITR	Glucocorticoid-induced TNF-related Protein
Gy	Gray

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDO	Indolamin-2,3-Dioxygenase
IL-2R	Interleukin-2-Rezeptor
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interaktives Voice Response System
IWRS	Interaktives Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KPS	Karnofsky Performance Status (Karnofsky-Leistungsstatus)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mechanistic/Mammalian Target of Rapamycin
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
n.a.	Not applicable (nicht anwendbar)
n.c.	Not calculated (nicht berechnet)
NCI	National Cancer Institute
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Q1	Erstes Quartil
Q3	Drittes Quartil
QoL	Quality of Life
(m)RCC	(Metastatic) Renal Cell Carcinoma [(Metastasiertes) Nierenzellkarzinom]
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
(ir)RECIST	(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure)
RR	Relatives Risiko
SBP	Systolic Blood Pressure (Systolischer Blutdruck)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normalwertes)
UPC	Urine Protein Creatinine Ratio (Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis)
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	VEGFR-Rezeptor
Verfo	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

MSD folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt **Sunitinib** für die unter Kodierung C betrachteten Teilpopulationen a) (Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose) und b) (Patienten mit ungünstiger Prognose) (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Die Zulassung der vom G-BA definierten Teilpopulationen basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426.
- In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib geprüft.
- Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.
- Im Dossier werden die Subgruppenanalysen nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikogruppe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Ergänzend werden die Ergebnisse für die Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib dargestellt.

Die Bewertung erfolgt auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) und hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV).

**Datenquellen**

Neben internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche anhand verschiedener Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und im International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte die Zulassungsstudie KEYNOTE 426 identifiziert werden. Diese dient als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Bei der KEYNOTE 426 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Primäre Ziele der Studie waren zum einen, zu untersuchen, ob die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib das Fortschreiten der Krebserkrankung per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1 untersucht durch Blinded Independent Central Review (BICR) hinauszögert und zum anderen, das Gesamtüberleben zwischen den zwei Behandlungsarmen zu vergleichen. Daneben stehen weitere patientenrelevante Endpunkte zu den oben genannten Endpunktkategorien zur Verfügung und ermöglichen somit eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Für die Studie KEYNOTE 426 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor:

***Erster Datenschnitt vom 24. August 2018 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)***

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 305 Ereignissen im primären Endpunkt, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, und nach mindestens 7 Monaten Follow-up-Zeit aller Patienten nach Randomisierung geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 195 Todesfälle erwartet.

***Zweiter Datenschnitt vom 02. Januar 2019 (EMA-Datenschnitt – post-hoc)***

Auf Nachfrage der europäischen Zulassungsbehörde wurde ein zweiter Datenschnitt durchgeführt. Primäres Ziel dieses zweiten Datenschnitts war, die Robustheit der ersten Analyse vom 24. August 2018 zu zeigen.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (24. August 2018) werden für die – aus Sicht von MSD für die Ableitung des Zusatznutzens relevante – Gesamtpopulation ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 426 erfolgt sind, die Verwendung des zu

bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Sunitinib im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie.	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal täglich (1, 2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Sunitinib oder Pazopanib oder Temozolomid in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
mg: Milligramm; i. v.: intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

### Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Eine ausführliche Darstellung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene ist den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie werden mit Hilfe des Consolidated

Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis Item 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Merkmale betrachtet. Time-to-Event (TTE)-Endpunkte in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und ergänzend Zeit bis zur ersten Folgetherapie), und Nebenwirkungen werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert, als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das Hazard Ratio (HR) mit dem entsprechenden 95 %-Konfidenzintervall (KI) unter Angabe des gewählten statistischen Modells und der eingeschlossenen Einflussgrößen angegeben. Für die patientenberichteten Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier keine TTE-Analysen vorgenommen. Grund hierfür ist die hohe Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Erhebungszeitpunkte für den European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30 (EORTC QLQ-C30), den Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms (FKSI-DRS) und die visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) des EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D) und des Behandlungsschemas von Sunitinib im Vergleichsarm (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertungen zur Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) werden daher im vorliegenden Dossier anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed-Effect Model Repeated Measures, MMRM) dargestellt. Dafür wird eine Analyse der Werteänderungen gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (SMD) in Form von Hedges' g inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt. Ergänzende Analysen auf Endpunktebene werden neben den primären Analysen berichtet.

Zur Bestimmung möglicher Effektmodifikatoren wurden ergänzend zu den Ergebnissen der gesamten Studie auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere [Karnofsky-Leistungsstatus (Karnofsky Performance Status, KPS)], Region, Ausprägung der Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression, Hautfarbe, IMDC Risikogruppe 1 und 2 und Anzahl der metastasierten Organe dargestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 426 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig) und Region (Nordamerika, Westeuropa, Rest der Welt). Die für die vorliegende

Nutzenbewertung relevante Population umfasst die Gesamtstudienpopulation, d. h. die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) werden gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Die Zulassung der vom G-BA definierten Teilpopulationen basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426.
- In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib geprüft.
- Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.
- Im Dossier werden die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikogruppe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter Effektmofikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Ergänzend werden die Ergebnisse für die Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib dargestellt.

Die Studie KEYNOTE 426 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es liegen Ergebnisse von zwei Datenschnitten vor (erster Datenschnitt 24. August 2018, Interimsanalyse 1 – präspezifiziert; zweiter Datenschnitt 02 Januar 2019, EMA-Datenschnitt – post-hoc). Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (24. August 2018) werden für die – aus Sicht von MSD für die Ableitung des Zusatznutzens relevante – Gesamtpopulation ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht liefert Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in der Studie KEYNOTE 426

Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab+Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	432 <sup>f</sup>	84 (19,4)	Nicht erreicht [25,2; -]	429 <sup>f</sup>	122 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,45; 0,78]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
Zeit bis zur ersten Folge­therapie oder Tod	432 <sup>f</sup>	167 (38,7)	Nicht erreicht [23,5; -]	429 <sup>f</sup>	244 (56,9)	13,9 [11,7; 16,4]	0,53 [0,43; 0,64]	< 0,001
Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	N (n) <sup>g</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>h</sup>	N (n) <sup>g</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>h</sup>	Mittelwert-differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwert-differenz [95 %-KI] <sup>i</sup>
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Änderung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Erschöpfung (Fatigue)	428 <sup>i</sup> (391)	21.6 (20.63)	8.9 (0.87)	423 <sup>i</sup> (386)	22.5 (21.75)	9.1 (0.90)	-0.24 [-2.28; 1.80] p = 0.815	-
Übelkeit und Erbrechen	428 <sup>i</sup> (391)	3.2 (10.98)	4.2 (0.50)	423 <sup>i</sup> (386)	2.7 (9.18)	6.6 (0.51)	-2.36 [-3.52; -1.20] p < 0.001	-0.18 [-0.28; -0.09]
Schmerzen	428 <sup>i</sup> (391)	17.3 (22.54)	2.7 (0.87)	423 <sup>i</sup> (386)	18.7 (23.91)	3.4 (0.91)	-0.67 [-2.73; 1.39] p = 0.521	-
Dyspnoe	428 <sup>i</sup> (391)	12.4 (21.18)	5.1 (0.90)	423 <sup>i</sup> (386)	12.3 (20.65)	7.6 (0.92)	-2.49 [-4.61; -0.37] p = 0.021	-0.13 [-0.23; -0.02]
Schlaflosigkeit	428 <sup>i</sup> (391)	20.1 (24.67)	-0.0 (0.86)	423 <sup>i</sup> (386)	20.7 (27.22)	1.7 (0.89)	-1.71 [-3.74; 0.32] p = 0.098	-
Appetitverlust	428 <sup>i</sup> (391)	9.6 (20.42)	9.1 (1.00)	423 <sup>i</sup> (386)	11.1 (21.75)	11.9 (1.04)	-2.82 [-5.16; -0.47] p = 0.019	-0.12 [-0.21; -0.02]
Verstopfung	428 <sup>i</sup> (391)	11.1 (22.69)	1.4 (0.78)	423 <sup>i</sup> (386)	9.8 (19.51)	2.0 (0.80)	-0.56 [-2.39; 1.27] p = 0.550	-
Diarrhö	428 <sup>i</sup> (391)	4.2 (12.04)	13.4 (0.88)	423 <sup>i</sup> (386)	4.6 (12.91)	12.5 (0.91)	0.91 [-1.16; 2.97] p = 0.389	-
Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Gesamtscore	428 <sup>i</sup> (397)	31.5 (4.19)	-1.2 (0.17)	423 <sup>i</sup> (386)	31.5 (4.16)	-1.2 (0.18)	-0.00 [-0.40 0.40] p = 0.990	-
Änderung der EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
EQ-5D VAS	428 <sup>i</sup> (387)	73.8 (18.69)	-3.5 (0.73)	421 <sup>i</sup> (384)	75.3 (19.05)	-5.0 (0.74)	1.47 [-0.25; 3.19] p = 0.093	-



Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis			Patienten mit Ereignis			Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	N	n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 <sup>k</sup>	150 (35,0)	Nicht erreicht [92,1; -]	425 <sup>k</sup>	103 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,07; 1,76]	0,013
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429 <sup>k</sup>	258 (60,1)	27,7 [20,4; 38,1]	425 <sup>k</sup>	177 (41,6)	89,9 [59,3; -]	1,58 [1,30; 1,91]	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	429 <sup>k</sup>	248 (57,8)	25,0 [16,3; 36,3]	425 <sup>k</sup>	281 (66,1)	9,7 [8,1; 11,1]	0,68 [0,58; 0,81]	< 0,001
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)</b>								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 <sup>k</sup>	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	11 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,07; 0,86]	0,028
Endokrine Erkrankungen	429 <sup>k</sup>	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,79 [1,31; 25,70]	0,021
Leber- und Gallenerkrankungen	429 <sup>k</sup>	20 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [1,03; 5,30]	0,043
Untersuchungen	429 <sup>k</sup>	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,11 [1,01; 9,54]	0,047
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 <sup>k</sup>	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,19; 6,58]	0,019
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)</b>								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 <sup>k</sup>	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	83 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,03; 0,15]	< 0,001
Endokrine Erkrankungen	429 <sup>k</sup>	16 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	13,88 [1,84; 104,64]	0,011
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429 <sup>k</sup>	41 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	58 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,40; 0,89]	0,012
Leber- und Gallenerkrankungen	429 <sup>k</sup>	29 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	13 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,06; 3,94]	0,032
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	429 <sup>k</sup>	37 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	50 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,40; 0,95]	0,027
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 <sup>k</sup>	35 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	16 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [1,13; 3,68]	0,018
<b>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)</b>								
Leber- und Gallenerkrankungen	429 <sup>k</sup>	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	9,84 [2,31; 41,97]	0,002
Untersuchungen	429 <sup>k</sup>	39 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	18,32 [4,42; 75,88]	< 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429 <sup>k</sup>	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,53 [1,00; 12,40]	0,049

Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup>	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup>	Hazard Ratio <sup>d</sup>	p-Wert <sup>d,e</sup>
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)</b>								
AEOSI gesamt	429 <sup>k</sup>	232 (54,1)	36,1 [29,9; 50,1]	425 <sup>k</sup>	166 (39,1)	71,7 [54,4; 90,9]	1,37 [1,13; 1,68]	0,002
Schwerwiegende AEOSI	429 <sup>k</sup>	48 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	6 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	7,23 [3,09; 16,91]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	429 <sup>k</sup>	53 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5,81 [2,76; 12,23]	< 0,001
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: für Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten, für Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test) f: Anzahl der Patienten: Intention To Treat (ITT) g: Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden ausgeschlossen h: Wenn das Modell nicht konvergiert, wird der letzte Zeitpunkt nicht in das Modell aufgenommen. Dies wird so lange wiederholt, bis Konvergenz erreicht wurde. i: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s <sub>g</sub> ) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. j: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS) k: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT) AEOSI: Adverse Event of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measurements; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala								

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 % KI]: 0,59 [0,45; 0,78];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Das entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm um 41 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 89,54 % im Interventionsarm und 78,85 % im Vergleichsarm. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, im Median bei 17,23 Monaten und bei Patienten die Sunitinib erhalten haben bei 15,51 Monaten.

## Morbidität

### Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,64];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in beiden Armen nicht erreicht.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich für die Änderung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum in den drei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt beim globalen Gesundheitsstatus und in der Funktionsskala Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert 0,2 bei beiden Skalen mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der Skala Globaler Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

### **Nebenwirkungen**

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses und eines schweren unerwünschten Ereignisses [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3-5] kein statistisch signifikanter Unterschied und für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses und eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse jeweils ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib:

- Unerwünschte Ereignisse  
gesamt: (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p = 0,243)
- Schwerwiegende  
unerwünschte Ereignisse: (HR [95 %-KI]: 1,29 [1,04; 1,60]; p = 0,020)
- Schwere unerwünschte  
Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]; p = 0,632)

- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,63; 2,96];  $p < 0,001$ )

Zusätzlich erfolgte für Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse eine Aufschlüsselung nach Systemorganklassen (SOC).

Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich bei den SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich in den SOC Endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen, Untersuchungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich in den SOC Endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in den SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Untersuchungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib bei den AEOSI gesamt (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,13; 1,68];  $p = 0,002$ ), bei den schwerwiegenden AEOSI (HR [95 %-KI]: 7,23 [3,09; 16,91];  $p < 0,001$ ) und bei den schweren AEOSI (HR [95 %-KI]: 5,81 [2,76; 12,23];  $p < 0,001$ ).

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 % KI]: 0,59 [0,45; 0,78];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm um 41,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 89,54 % im Interventionsarm und 78,85 % im Vergleichsarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

### Morbidität

#### *Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,64];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in beiden Armen noch nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib kann von einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für die Änderung in den drei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigt sich über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. In den übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie dem FKSI-DRS und der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das bedeutet, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand haben.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS ist aufgrund der Erhebungszeitpunkte für den EORTC QLQ-C30, den FKSI-DRS und die EQ-5D VAS und des Behandlungsschemas von Sunitinib im Vergleichsarm als hoch zu bewerten (siehe Abbildung 4-1).

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand im Vergleich zu Sunitinib über die Zeit erhalten bleiben, kann als Erfolg für den Patienten angesehen werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für die Änderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. In den übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Analog zur Krankheitssymptomatik und zum Gesundheitszustand bedeutet das, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

Das Verzerrungspotenzial für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ist aufgrund der Erhebungszeitpunkte für den EORTC QLQ-C30 und des Behandlungsschemas von Sunitinib im Vergleichsarm als hoch zu bewerten (siehe Abbildung 4-1).

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die Lebensqualität im Vergleich zu Sunitinib über die Zeit erhalten bleibt, kann als Erfolg für den Patienten angesehen werden.

## Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib vor.

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR [95 %-KI]: 0,92 [0,80; 1,06];  $p = 0,243$ ; Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,12];  $p = 0,632$ ). Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95 %-KI]: 1,29 [1,04; 1,60];  $p = 0,020$ ; Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: HR [95 %-KI]: 2,20 [1,63; 2,96];  $p < 0,001$ ). Bei genauerer Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC) wiegen sich die Vorteile und Nachteile auf.

Bei Betrachtung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich für die AEOSI gesamt, die schwerwiegenden AEOSI und für die schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (AEOSI gesamt: (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,13; 1,68];  $p = 0,002$ ); Schwerwiegende AEOSI: (HR [95 %-KI]: 7,23 [3,09; 16,91];  $p < 0,001$ ; Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 5,81 [2,76; 12,23];  $p < 0,001$ ). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) entsprechen hierbei allerdings einer Teilmenge der Unerwünschten Ereignisse. Somit wirken sich die negativen Effekte bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) auf das Gesamtniveau aus. Bei der Ableitung des Zusatznutzens sollte dieser Aspekt mitberücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse und AEOSI ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

## Gesamtfazit

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 426 hat auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 426 lässt sich somit ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib führt im Vergleich zur zVT Sunitinib zu einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinienbehandlung. Der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist besonders bemerkenswert, da dies in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms unter Verwendung der bisherigen Standardtherapie (anti-VEGF-basierten Therapien – allein oder in Kombination) nicht gelungen ist.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.

Darüber hinaus zeigen sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das bedeutet, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt werden, nicht beeinflussen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Der Großteil dieser Nebenwirkungen inklusive der aufgetretenen immunvermittelten Nebenwirkungen war medizinisch gut behandelbar. Zudem ergaben sich trotz der beobachteten unerwünschten Ereignisse keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft wird. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zum einen von der erheblichen Wirksamkeit der Kombination profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, dem Gesundheitszustand und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zu Sunitinib und es überwiegen die Vorteile gegenüber den Nachteilen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Insgesamt ergibt sich somit gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung im Vergleich zur zVT bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

#### **Patientenpopulation**

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Das unter Kodierung C untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die zuvor genannte Patientenpopulation. Es wird davon ausgegangen, dass für diese Patienten eine Intervention mit kurativer Zielsetzung einen Ausnahmefall darstellt und nicht angezeigt ist; die Patienten befinden sich im palliativen Setting.

#### **Intervention**

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 200 mg, welche alle drei Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Pembrolizumab wird in Kombination mit Axitinib verabreicht, welches zweimal täglich in einer Dosierung von 5 mg eingenommen

wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA<sup>®</sup>) in Kombination mit Axitinib (INLYTA<sup>®</sup>) bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1).

### Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2018-B-063 die zVT zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom für die Teilpopulationen a) und b) wie folgt fest (3).

- a) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit günstiger oder intermediärer Prognose (IMDC-Score 0-2)

Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a *oder* eine Monotherapie mit Pazopanib *oder* Sunitinib

- b) Zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit ungünstiger Prognose (IMDC-Score  $\geq 3$ ):

Temsirolimus *oder* Sunitinib

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt **Sunitinib** für die unter Kodierung C betrachteten Teilpopulationen a) und b) (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C) (3). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinomen beträgt die empfohlene Dosierung von Sunitinib 50 mg, welche einmal täglich als orale Gabe für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema), eingenommen wird. Ein kompletter Behandlungszyklus umfasst damit sechs Wochen. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann die Dosierung in 12,5 mg-Schritten angepasst werden (4).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Die Zulassung der vom G-BA definierten Teilpopulationen basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426.
- In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib geprüft.

- Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.
- Im Dossier werden die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikogruppe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Ergänzend werden die Ergebnisse für die Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib dargestellt.

### **Endpunkte**

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“ (5). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ (6).

### **Studientypen**

Die Bewertung wird auf Grundlage von RCT zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach Studien von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom gesucht. Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert und in Tabelle 4-3 abgebildet.

Das unter Kodierung C untersuchte Anwendungsgebiet umfasst die bewertungsrelevante Patientenpopulation (mit den Teilpopulationen a) und b)) der erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Die Prüfontervention ist eine Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und Axitinib. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) muss dabei gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion angewendet werden (1). Axitinib (INLYTA®) wird gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform in einer Dosierung von 5 mg oral zweimal täglich verabreicht (2).

Der G-BA legte im Rahmen der Beratungsanforderung 2018-B-063 die zVT zur Erstlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom fest (3). MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT und wählt Sunitinib für die unter Kodierung C betrachteten Teilpopulationen a) und b) (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3C) (3). Damit erbringt MSD für das Anwendungsgebiet den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA definierten zVT anhand eines direkten Vergleichs (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Es werden RCT, die Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten, eingeschlossen.

Die Studiendauer bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden soll (1).

Es werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie.	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal täglich (1, 2)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a oder eine Monotherapie mit Sunitinib oder Pazopanib oder Temezirolimus in den für Deutschland zugelassenen Dosierungen und Anwendungsarten gemäß Fachinformation	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul>	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7
mg: Milligramm; i. v.: intravenös; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken:

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (7). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-A1 dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suchen nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- PharmNet.Bund
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-A im Unterabschnitt 4-B1 dokumentiert.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

#### **Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche**

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund im Anhang 4-C im Unterabschnitt 4-C1 dokumentiert.

#### **Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche**

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien werden mit Ausschlussgrund im Anhang 4-D im Unterabschnitt 4-D1 dokumentiert.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung

erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten im Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und Endpunktebene werden in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studien werden mit Hilfe des CONSORT-Statements (Item 2b bis 14) beschrieben und im Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

##### 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie KEYNOTE 426 wird anhand folgender demografischer Merkmale und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben: Geschlecht, Alter, Hautfarbe, Region, KPS, IMDC Risikogruppe, Ausprägung der PD-L1 Expression, metastasierte Organe, Anzahl der metastasierten Organe, Histologie, sarkomatoides Nierenzellkarzinom, Fuhrman-Grad, Krankheitsstadium zu Studienbeginn, Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, vorherige Strahlentherapien und vorherige Nephrektomien.

##### 4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der Endpunkte

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1.3).

Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfo des G-BA „*der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität*“ (5). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „*wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt*“ (6).

Die folgende Tabelle 4-4 zeigt in einer Übersicht die patientenrelevanten Endpunkte, die in der vorliegenden Nutzenbewertung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib herangezogen werden sowie ihre Zuordnung zu den Endpunktkategorien. Die Patientenrelevanz der einzelnen Endpunkte wird nachfolgend zur Tabelle näher erläutert.

Tabelle 4-4: Für die Nutzenbewertung herangezogenen patientenrelevante Endpunkte

<b>Endpunktkategorien</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte</b>
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</li> </ul> <u>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</li> <li>• FKSI-DRS</li> <li>• EQ-5D VAS</li> </ul>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</li> <li>• Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30</li> </ul>
Nebenwirkungen	<u>Unerwünschte Ereignisse:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <u>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)<sup>a</sup>:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)</li> </ul> <u>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEOSI gesamt</li> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul>

a: Für die signifikanten SOC werden auch die dokumentierten PT dargestellt. Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT in Anhang 4-G2 abgelegt.

AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (8). Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens werden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) neben dem Endpunkt Gesamtüberleben anerkannt. Da bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der Regel die Verlängerung des Überlebens des Patienten ein herausragendes Therapieziel darstellt, wird dessen Erhebung als primärer oder sekundärer Endpunkt in onkologischen Studien grundsätzlich empfohlen (8-10). Daher werden in der vorliegenden Nutzenbewertung das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, die Objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens ergänzend dargestellt.

### **Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt die Krankheitssymptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „[...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung [...]“, da sich „[...] Tumorwachstum bzw. die Progression einer onkologischen Erkrankung [...] auch in einer Symptomatik oder in einer Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten niederschlagen [...]“ können (10). Bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierenden Krebserkrankungen stellen krankheitsbedingte und therapieassoziierte Symptome eine große Belastung dar, die sich negativ auf die Lebensqualität und den Krankheitsverlauf auswirken. Durch den aggressiv progredienten Charakter der Erkrankung stellen schon der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufhalten der Verschlechterung von Krankheitssymptomen einen wesentlichen Therapieerfolg dar. Die Erfassung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt über die validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (11), FKSI-DRS (12, 13) und die EQ-5D VAS (14).

Zusätzlich wird die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und in Ergänzung die Zeit bis zur ersten Folgetherapie unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt, da das Einleiten einer weiteren onkologischen Therapie eine hohe Belastung für den Patienten darstellt.

### ***Symptomskalen des EORTC QLQ-C30***

Der EORTC QLQ-C30 ist ein in der Onkologie sehr häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität für verschiedene onkologische Indikationen bestätigt wurde (11, 15-17). Er umfasst 30 Fragen, von denen jeweils bis zu fünf verschiedene Fragen zu fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion), neun Symptomskalen (Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und zur Skala „Globaler Gesundheitszustand“ zusammengefasst werden.

Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden, für die Funktionsskalen und den allgemeinen

Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.

Im Folgenden werden die einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 näher erläutert.

### *Erschöpfung (Fatigue)*

Die Erschöpfung ist ein überwältigendes, anhaltendes Gefühl der Erschöpfung, welches zu einer verminderten Fähigkeit, körperliche und geistige Arbeit auf dem gewohnten Niveau zu leisten, führt (18). Die Erschöpfung ist durch verminderte Körperkraft oder Belastbarkeit, sowie vom Gefühl der Zermürbtheit, gesteigerter Irritation oder totalem Kräfteverschleiß gekennzeichnet (18, 19). Bei Tumorpatienten kann es zu einer besonders ausgeprägten Form der Erschöpfung kommen, die sich auch durch ausreichend Schlaf oder Schonung nicht bessert (20). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. Neben Symptomen wie Konzentrationsproblemen und Vergesslichkeit, führt die Antriebslosigkeit dazu, dass selbst die einfachsten Anforderungen wie unüberwindbare Hindernisse erscheinen. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (20). Die Erschöpfung ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das deren Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz schwer beeinträchtigt (19-23).

### *Übelkeit und Erbrechen*

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen einer medikamentösen Tumortherapie. Dabei sind Intensität und Dauer der Symptomatik nicht nur von der Art oder Dosierung der eingesetzten Substanz abhängig, sondern auch von patientenindividuellen Risikofaktoren (24). Auch die Krebserkrankung selbst kann zu Unwohlsein führen (25). Während Erbrechen eindeutig durch das Hervorbringen verdauter Nahrung oder Mageninhalt durch die Speiseröhre und aus dem Mund heraus beschrieben wird, ist eine Definition von Übelkeit eher ein subjektives Gefühl. Es wird durch eine unangenehme und in Wellen auftretende Empfindung im Rachen, der Magengegend oder des Abdomen beschrieben, welches zu Brechreiz oder Erbrechen führen kann und oft mit einem widerwärtigen Geschmack oder Geruch verbunden ist (26). Während die Kontrolle der Übelkeit eine große Herausforderung darstellt, sind sogenannte Antiemetika auch im Rahmen einer Prophylaxe gegen Erbrechen mittlerweile fester Bestandteil einer Krebstherapie (25).

### *Schmerzen*

Schmerz wird als Ansteigen der sensorischen Empfindung von Teilen des Körpers beschrieben, die mit der subjektiven Erfahrung von Wahrnehmung eines Reizes bis hin zu schwerem Leiden verbunden wird (27). Im Zuge des invasiven Ausbreitens von Tumorzellen im Körper werden verschiedene Stufen von Schmerzintensität von den Betroffenen wahrgenommen. Dabei kann ein gleichzeitiges Empfinden von akutem und chronischem Schmerz auftreten. Für gewöhnlich wird der Tumorschmerz als dumpfe, wunde, brennende, stechende, wehenartige, ziehende, schneidende oder krampfartige Empfindung beschrieben, die schrecklich und unerträglich für die Betroffenen sein kann (27). Obwohl Schmerzen behandelt werden können, fürchtet sich

jeder Krebspatient davor. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (28, 29).

#### *Atemnot (Dyspnoe)*

Die Atemnot (Dyspnoe) ist eine gestörte Art von Atmung, die nicht zu einer ausreichenden Belüftung der Lungen führt. Sie ist durch mühsames Bewegen von Luft in die Lunge und aus der Lunge gekennzeichnet, und führt zu Beschwerden, gesteigerter Anstrengung und Kurzatmigkeit. In der Folge kann es unter anderem zu einem Sauerstoffmangel im Kreislauf, Nasenflügelatmung, Beklemmung, Fremitus und Unwohlsein kommen (30). Die Atemnot (Dyspnoe) gehört zu den Symptomen, die von Krebspatienten als schlimm wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

#### *Schlaflosigkeit*

Eine Unterbrechung der Dauer des Schlafs oder eine verminderte Schlafqualität führt zu Beeinträchtigungen des Alltags. Im Allgemeinen werden Schlaflosigkeit oder Schlafstörungen mit Arbeitsausfällen, Unfällen sowie psychischen und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht. Das Wachsein und die Schlaflosigkeit sind häufig mit psychologischen und physischen Faktoren wie emotionalem Stress, Schmerzen, Unwohlsein und Spannungen verbunden (31). Schätzungen zu Folge leiden 30 bis 60 % der Krebspatienten unter einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus in der Zeit der Diagnose, der Behandlung und im Verlauf der Erkrankung (32, 33).

#### *Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö*

Viele Krebspatienten leiden während einer Therapie unter gastrointestinalen Komplikationen wie z. B. Diarrhö (34). Obwohl die Beschwerden auch von selbst abklingen können, können sie mitunter über einen längeren Zeitraum existieren. Begleitsymptome gastrointestinaler Beschwerden sind unter anderem Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Völlegefühl, Bauchschmerzen, Blähungen und allgemeine Unruhe (35, 36). In der Folge werden Lebensaktivitäten eingeschränkt, woraus sich Beeinträchtigungen psychosozialer Faktoren ergeben können. Bei einer Krebserkrankung wird die allgemeine Schwäche der Patienten durch die Belastungen gastrointestinaler Beschwerden noch verstärkt und die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt (36).

#### *Finanzielle Schwierigkeiten*

Die EORTC QLQ-C30 Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten wird nicht als patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt gemäß SGB V betrachtet und wird somit in der vorliegenden Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt.

#### ***Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30***

Im Folgenden werden die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie deren Bedeutung für Patienten und ihre Lebensqualität näher erläutert.

### *Körperliche Funktion*

Körperliche Funktionsstörungen betreffen die Mobilität und Bewegung, kognitive Funktionseinschränkungen oder auch sensorische Beeinträchtigungen im alltäglichen Leben wie bspw. beim Essen, Anziehen und Waschen. Im Besonderen zählen dazu körperliche Schwäche, Erschöpfung, fehlende körperliche Leistungsfähigkeit, Schmerzen, Schlafprobleme, Übelkeit oder Erbrechen. Krebspatienten sind im Verlauf ihrer Therapie durch deren Nebenwirkungen oder Folgen stark eingeschränkt. Es konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl belastender Symptome und der Lebensqualität gezeigt werden (37).

### *Rollenfunktion*

Eine Krebserkrankung kann außer körperlichen auch psychische und soziale Probleme verursachen. Zu den psychischen Funktionsstörungen trägt besonders die Einschränkung der emotionalen Funktionsfähigkeit und der emotionalen Rollenfunktion bei (38). Krebspatienten werden aus ihren alltäglichen Aufgaben und Lebensplänen herausgerissen und sind mit der Angst konfrontiert, ihre bisherigen Rollen (in Arbeit und Freizeitaktivitäten) nicht mehr gerecht zu werden. Viele Krebspatienten leiden unter einem Verlust sozialer Rollenfunktionen in der Partnerschaft, der Familie, im Berufsleben oder auch im individuellen Netzwerk (39).

### *Emotionale Funktion*

Zu den psychischen Problemen zählen alle Einschränkungen des allgemeinen psychischen Befindens: Sorgen der Krebspatienten, Progredienzangst, existenzielle und soziale Ängste, Depressivität, Niedergeschlagenheit, Demoralisierung, Antriebsstörungen oder ein sozialer Rückzug (40). Darüber hinaus können die Patienten an Problemen der Selbstwahrnehmung, Körperbildstörungen, Scham, Wut oder Aggression leiden. Eine allgemeine hohe psychische Belastung tritt bei sehr vielen Patienten auf. In einer multizentrischen Studie von Mehnert *et al.* (2014), die Krebspatienten in allen Stadien einschloss, betrug die 4-Wochen-Prävalenz für eine psychische Erkrankung 31,8 % (41).

Psychische Belastungen, körperliche Funktionsstörungen und Schmerzen stehen dabei in enger Wechselwirkung. So können körperliche Funktionsstörungen oder Schmerzen die psychische Belastung erhöhen und auch psychische Belastungen können die wahrgenommenen körperlichen Einschränkungen verstärken (39).

### *Kognitive Funktion*

Viele Krebspatienten oder Remissionspatienten leiden unter kognitiven Veränderungen und Beeinträchtigungen (42). Dabei sind die am häufigsten identifizierten kognitiven Bereiche, die von Krebs betroffen sind, das Gedächtnis, die Aufmerksamkeit (Konzentration und Erinnerung) und die exekutive Funktion (39, 43). Diese Dysfunktion steht im Zusammenhang mit einer verminderten Produktivität sowie eingeschränkten sozialen Aktivitäten (44). Patienten berichten außerdem von Schwierigkeiten beim Autofahren oder beim Lesen, was ihre Lebensqualität schwer beeinträchtigt (45).

### *Soziale Funktion*

Auch soziale Probleme können zu erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität führen. Dazu zählen Einsamkeit, soziale Isolation, Kommunikationseinschränkungen, Einschränkungen der Kontaktfähigkeit oder der Entscheidungsfähigkeit und Konflikte in sozialen Interaktionen, zum Beispiel mit der Familie oder Angehörigen (39). In der Folge werden Lebensaktivitäten und soziale Interaktionen eingeschränkt, woraus sich Beeinträchtigungen psychosozialer Faktoren ergeben können.

### *Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30*

Der Globale Gesundheitsstatus spiegelt ein gesamtheitliches Bild des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der Lebensqualität wider. Die Subskala trägt zu einer differenzierten und multidimensionalen Erfassung der Lebensqualität und wichtiger patientenrelevanter Informationen bei, die sich im allgemeinen Gesundheitszustand widerspiegeln.

### ***FKSI-DRS***

Der FKSI-DRS ist ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Erfassung spezifischer Symptome von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (46). Dieser wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (47, 48) und akzeptiert (49). Er stellt eine Subskala des FKSI-15 dar und umfasst 9 der 15 Fragen (13). Die 9 Fragen erfassen spezifische Symptome des Nierenzellkarzinoms zu Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Erschöpfung (Fatigue), Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber. Der FKSI-DRS ist ein in der Indikation des Nierenzellkarzinoms häufig eingesetzter Fragebogen, dessen Validität und Reliabilität bestätigt wurde (12, 13). Beim FKSI-DRS-Score bilden hohe Werte eine niedrige Belastung, und niedrige Werte eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab.

Im Folgenden werden die einzelnen Items des FKSI-DRS näher erläutert:

### *Energielosigkeit*

Insbesondere beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom äußert sich Energielosigkeit in Ermüdung, Schläfrigkeit oder Schwäche und einem hohen Ruhebedürfnis der Patienten. Die Erkrankung selbst oder/und die Begleiterscheinungen der Krebstherapie können dafür ursächlich sein (50). Energielosigkeit kann die täglichen Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussen (51). Energielosigkeit lässt sich nur schwer behandeln und ist damit ein sehr belastendes Symptom bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, das ihre Lebensqualität und auch die Therapieadhärenz deutlich beeinträchtigen kann.

### *Schmerzen*

Beim Nierenzellkarzinom können lokal bedingte Symptome als Flankenschmerzen auftreten (52). Doch insbesondere Metastasierungen, wie zum Beispiel Knochenmetastasen, können zu erheblichen Schmerzen bei Patienten führen (53). Körperlicher Schmerz wird von den Patienten als sehr belastend empfunden, obwohl generell das Schmerzempfinden als subjektiv gewertet wird. Neben dem körperlichen Schmerz spielen zudem auch die psychischen

Auswirkungen eine große Rolle. Besonders starke und chronische Schmerzen können die Lebensqualität von Krebspatienten sehr beeinträchtigen und sogar das Auftreten einer psychischen Störung begünstigen (28, 29).

#### *Gewichtsverlust*

Eine Begleiterscheinung bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ist unter anderem auch eine Gewichtsabnahme, die besonders im palliativen Setting der Erkrankung zunimmt (54). Die Gründe dafür können zum einen eine anstrengende Therapie sein oder zum anderen auch das Fortschreiten der Erkrankung. Mit einem Gewichtsverlust geht auch eine Abnahme der Leistungsfähigkeit einher, die eine anhaltende Erschöpfung der Patienten verursachen kann (18).

#### *Knochenschmerzen*

Knochenmetastasen sind nach den Lungenmetastasen der zweithäufigste Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (55). Häufig treten diese in tragenden Skelettabschnitten, zum Beispiel im Achsenskelett, proximalen Femur und proximalen Humerus auf (55). Wenn Knochenmetastasen Druck auf die Schmerzrezeptoren der Knochenhäute ausüben, entsteht für den Patienten ein Knochenschmerz, der meist zunächst bei körperlicher Belastung auftritt (53). Knochenschmerzen können jedoch auch zu einem für Patienten belastenden Dauerschmerz führen und auch Knochenbrüche können darauf zurückzuführen sein (53).

#### *Erschöpfung (Fatigue)*

Der FKSI-DRS erfasst die Erschöpfung von Patienten. Die Ursache von Erschöpfung bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom kann zum einen die Krebserkrankung selbst, als auch Begleiterscheinungen der Krebsterapie sein. Eine dauerhafte Erschöpfung bei einer Krebserkrankung wird als „Fatigue“ bezeichnet. Die Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei Krebspatienten (50, 56). Die Fatigue wird von Patienten als Erschöpfungs- und Müdigkeitsgefühl beschrieben, das auch die Leistungsfähigkeit verringert (18). Die Betroffenen fühlen sich nicht nur körperlich eingeschränkt, sondern beschreiben ihre Erschöpfung auch als psychisches Problem. In so einer Situation fällt es besonders schwer, Therapie- oder Rehabilitationsmaßnahmen durchzustehen (18).

#### *Kurzatmigkeit*

Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom kann es durch die Bildung von Metastasen zu Symptomen wie persistierender Kurzatmigkeit, Atemnot (Dyspnoe) oder Husten kommen. Lungenmetastasen sind der häufigste Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (55). Kurzatmigkeit stellt für den Patienten ein sehr unangenehmes Gefühl dar, da Patienten nur mit Mühe atmen können, was von dem Gefühl begleitet werden kann, nicht genügend Luft zu bekommen (30). Aufgrund dessen gehört die Kurzatmigkeit zu den Symptomen, die von den Patienten am schlimmsten wahrgenommen werden und zu einer starken Beeinträchtigung des Alltags und der Lebensqualität führt.

### *Husten*

Der Husten tritt ähnlich wie das Symptom der Kurzatmigkeit meist durch Metastasen in der Lunge beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom auf. Lungenmetastasen gelten als häufigster Lokalisationsort für Metastasen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (55). Nicht nur der Husten selbst kann für den Patienten belastend sein, sondern Husten kann auch zu weiteren Beeinträchtigungen wie Schlafstörungen führen und kann aufgrund der Geräusche auch ein psychosoziales Problem darstellen, das die Lebensqualität der Patienten stark einschränkt.

### *Hämaturie*

Blut im Urin, also eine Hämaturie, bei Patienten mit Nierenzellkarzinom kann durch den Primärtumor oder durch dessen Metastasen bedingt sein (55). Diese stellt ein häufiges Problem und ein klassisches Spätsymptom des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms dar. Es kann eine endoskopische Ausräumung notwendig werden, wenn es zu Blutungskomplikationen, wie zum Beispiel Flankenschmerzen kommt (55).

### *Einschränkungen durch Fieber*

Patienten mit Nierenzellkarzinom leiden oftmals auch an grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Müdigkeit, Glieder- und Kopfschmerzen (52). Diese Symptome können den Patienten neben der Tumortherapie zusätzlich schwächen.

### ***EQ-5D VAS***

Der EQ-5D ist ein validierter krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher ebenfalls häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird (57). Dieser wurde bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren herangezogen (47, 48) und akzeptiert (49). Er besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann. Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Entsprechend der Definition der Entwickler des Erhebungsbogens stellt die EQ-5D VAS „an individual's rating for their current health-related quality of life state“ dar (58). In der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wird die EQ-5D VAS allerdings nicht der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität, sondern der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Daher werden die Ergebnisse des EQ-5D VAS im vorliegenden Dossier unter der Endpunktkategorie Morbidität dargestellt.

### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Eine Folgetherapie wird nur dann eingeleitet, wenn sich der Gesundheitszustand des Patienten verschlechtert. Daher ist die Zeit bis zur Folgetherapie ein unmittelbares Maß für die Wirksamkeit einer Therapie. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie bedeutet für die Patienten eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant. Für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom spielt eine Verzögerung einer Verschlechterung der

Symptomatik eine große Rolle, da die Symptome hier mit schwerwiegenden Folgen einhergehen. Unter einer ersten Folgetherapie werden hierbei eine onkologische Therapie und/oder eine onkologische Radiotherapie berücksichtigt. Ergänzend wird die Zeit bis zur ersten Folgetherapie dargestellt.

### **Nebenwirkungen**

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Nebenwirkungen zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (6). Folgende Nebenwirkungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung berichtet:

#### ***Unerwünschte Ereignisse***

Diese umfassen Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

#### ***Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)***

Für Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) werden einzelne SOC [kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0] betrachtet. Für die signifikanten SOC werden die dokumentierten bevorzugten Begriffe (Preferred Terms, PT) nach folgender Systematik dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 10$  %
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 1$  %
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 2$  %
- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC): Häufigkeit der PT  $\geq 1$  %

Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT dennoch abgelegt (Anhang 4-G2).

#### ***Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)***

Es werden AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) dargestellt.

#### 4.2.5.2.3 Verwendete statistische Methoden

##### Auswertungspopulationen

###### *Intention To Treat (ITT)*

Die ITT-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die ITT-Population wurde für die Analysen sämtlicher Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

###### *All Subjects as Treated (ASaT)*

Die ASaT-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten.

Die ASaT-Population wurde für die Analysen sämtlicher Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen herangezogen.

###### *Full Analysis Set (FAS)*

Die FAS-Population wird definiert als (1) alle randomisierten Patienten, die (2) mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und (3) für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auswertungen auf Basis der FAS-Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.

Die FAS-Population wurde für die Analysen sämtlicher patientenberichteter Endpunkte herangezogen (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS, EQ-5D VAS).

##### Datenschnitte

Für die KEYNOTE 426 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung zwei Datenschnitte vor.

###### *Erster Datenschnitt vom 24. August 2018 (Interimsanalyse 1 – präspezifiziert)*

Hierbei handelt es sich um eine präspezifizierte Interimsanalyse, welche ereignisgetrieben nach 305 Ereignissen im primären Endpunkt, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, und nach mindestens 7 Monaten Follow-up-Zeit aller Patienten nach Randomisierung geplant war. Zu diesem Zeitpunkt wurden 195 Todesfälle erwartet.

###### *Zweiter Datenschnitt vom 02. Januar 2019 (EMA-Datenschnitt – post-hoc)*

Auf Nachfrage der europäischen Zulassungsbehörde wurde ein zweiter Datenschnitt durchgeführt. Primäres Ziel dieses zweiten Datenschnitts war, die Robustheit der ersten Analyse vom 24. August 2018 zu zeigen.

Aufgrund der längeren Beobachtungsdauer wird für die vorliegende Nutzenbewertung der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (24. August 2018) werden für die – aus Sicht von MSD für die Ableitung des Zusatznutzens relevante – Gesamtpopulation ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt.

Da im Rahmen der Zulassung keine weiteren Einschränkungen bezogen auf die Studienpopulation der Studie KEYNOTE 426 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Sunitinib im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-5.

Tabelle 4-5: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 426

<b>Datenschnitt<sup>a,b</sup></b>	<b>Zeitpunkt des Datenschnitts</b>	<b>Auswertungen</b>	<b>Relevanz für Zusatznutzenableitung</b>
Erster Datenschnitt Interimsanalyse I (präspezifiziert) (59, 60)	24. August 2018	Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	Ergänzender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung (siehe Anhang 4-G4), da hier eine kürzere Beobachtungsdauer vorliegt.
Zweiter Datenschnitt EMA-Datenschnitt (post-hoc) (61)	02. Januar 2019	Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Nebenwirkungen	<u>Hauptdatenschnitt</u> für die Nutzenbewertung, da dieser aufgrund der längeren Beobachtungsdauer den höchsten Informationsgehalt bietet; Auswertungen für die Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden für die vorliegende Nutzenbewertung zusätzlich vorgenommen.
<p>a: Interimsanalyse II wird nicht durchgeführt, da die primären Endpunkte der Studie bereits mit Interimsanalyse I erreicht wurden (vgl. auch (60)).</p> <p>b: Der finale Datenschnitt findet ergebnisgetrieben nach 404 Todesfällen statt (60)</p> <p>EMA: European Medicines Agency</p>			

### **Auswertungsmethoden**

Auswertungen werden durch adäquate Effektschätzer mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Werten geeigneter (zweiseitiger) statistischer Tests zu einem Signifikanzniveau von 5 % dargestellt. Die Analyseverfahren unterscheiden sich abhängig von der gemessenen Skala des jeweiligen Endpunkts und wird im Folgenden beschrieben. Die Analyseverfahren innerhalb von Subgruppenkategorien wird analog zu der Analyseverfahren des jeweiligen dazugehörigen Endpunkts durchgeführt. Hiervon abzugrenzen ist die Analyseverfahren des Interaktionstests zwischen den Subgruppenkategorien selbst, welche im Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben wird.

### ***Dichotome Endpunkte***

Der Endpunkt Objektive Ansprechrate wird mit Hilfe der Mantel-Haenszel-Methode ausgewertet. Zum Vergleich der Objektiven Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen wird das Relative Risiko mit zugehörigen 95 %-KI- und p-Wert dargestellt. Zusätzlich dazu wird die adjustierte Differenz mit zugehörigem 95 %-KI gezeigt, die mit Hilfe der Miettinen und Nurminen Methode ausgewertet wird (62). Die Analyse wird stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstige vs. intermediäre vs. ungünstige Prognose) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt).

### ***Time-To-Event (TTE) Endpunkte***

Alle im Dossier dargestellten Hauptanalysen zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und ergänzend Zeit bis zur ersten Folgetherapie) und Nebenwirkungen werden mit Hilfe von TTE-Analysen ausgewertet.

Die Bestimmung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI und p-Wert (Wald-Statistik) basiert auf der Anwendung eines Cox-Proportional-Hazard-Modells, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstige vs. intermediäre vs. ungünstige Prognose) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt). Die Behandlung wird als Kovariable in das Modell mit aufgenommen. Für die Schätzung der medianen Ereigniszeit wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Zusätzlich werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Für die patientenberichteten Endpunkte in den Endpunktkategorien Morbidität (Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand) und Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden im vorliegenden Dossier keine TTE-Analysen vorgenommen. Grund hierfür ist das hohe Verzerrungspotenzial aufgrund des Behandlungsschemas von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FCSI-DRS und EQ-5D VAS (siehe Abbildung 4-1):

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.
- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen
- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das

Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

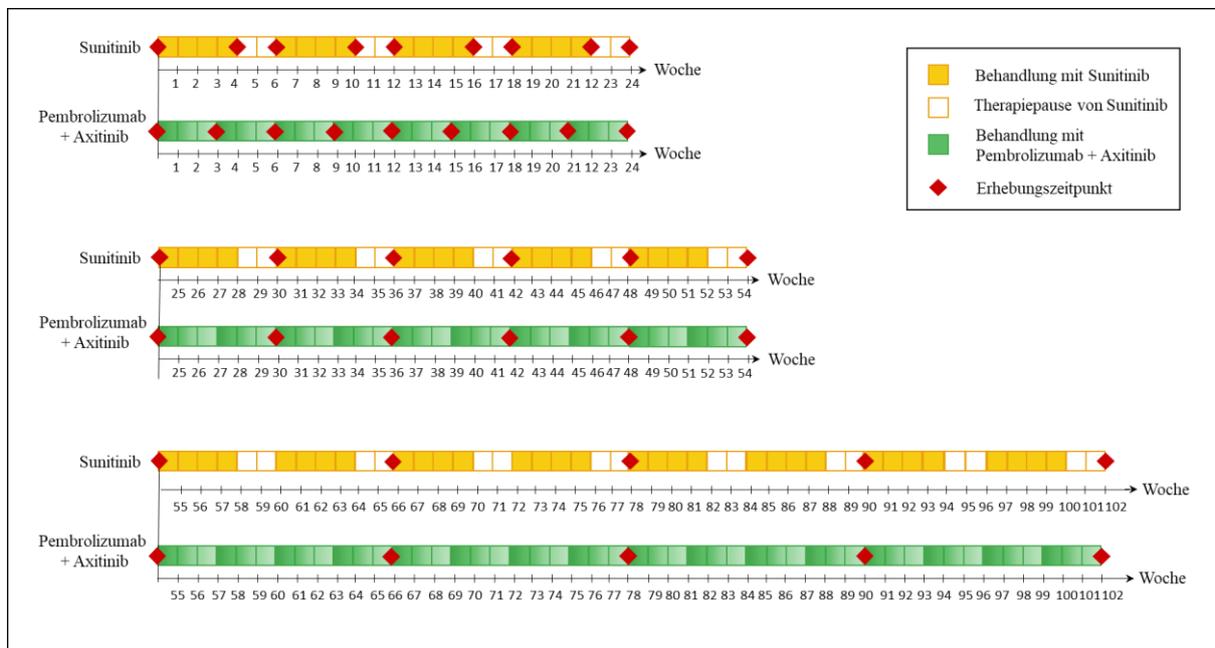


Abbildung 4-1: Übersicht zum Behandlungsschema und den Erhebungszeitpunkten der patientenberichteten Endpunkte [Eigene Darstellung]

Die hohe Verzerrung der Ergebnisse zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1.3.1), die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen (60).

### ***Kontinuierliche Endpunkte***

Die Auswertungen zur Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) werden im vorliegenden Dossier anhand eines MMRM dargestellt. Dabei wird eine Analyse der mittleren Änderung gegenüber dem Wert zu Baseline zwischen den beiden Behandlungsgruppen unter Berücksichtigung aller erfassten Daten über die Zeit durchgeführt. In das Modell werden Behandlung, Stratifizierungsfaktoren (IMDC-Risikogruppe und Region), Erhebungszeitpunkt und Baseline-Wert als feste Effekte eingeschlossen, der Erhebungszeitpunkt wird als zufälliger Effekt modelliert. Wenn das Modell nicht konvergiert, wird der letzte Zeitpunkt nicht in das Modell aufgenommen. Dies wird so lange wiederholt, bis Konvergenz erreicht wurde. Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden ausgeschlossen. Der Behandlungseffekt wurde anhand der Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie der SMD in Form von Hedges' g inklusive zugehöriger 95 %-KI ermittelt, wenn die mittlere Änderung im Vergleich

zum Ausgangswert  $p < 0,05$  erreicht hat. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges'  $g$  (SMD) verwendet, um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann (6).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die MMRM-Analyse zur Abschätzung des langfristigen mittleren Behandlungseffekts als adäquate Auswertung angesehen und als Hauptanalyse gewählt. Vorteil dieser Methode ist die Einbeziehung aller beobachteten individuellen Daten der Patienten über die Zeit, so dass alle Veränderungen in der Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) während der gesamten Beobachtungsdauer erfasst werden können.

### ***Deskriptive Analysen***

Für die Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten wird ergänzend eine deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus, der Funktions- und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert [inklusive Standardabweichung (Standard Deviation, SD)], der Median, Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte [inklusive Standardfehler (Standard Error, SE)] über den Zeitverlauf.

### ***Operationalisierung***

Die für die Bewertung herangezogene Operationalisierung der jeweiligen Endpunkte ist in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie vorliegt und daher keine Meta-Analyse eingesetzt wird.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 426 werden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die dargestellte Analyse (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1) erfolgt auf Basis der ITT-Population. Da in der vorliegenden Studie laut Studienprotokoll ein Wechsel („Cross-over“) zwischen den Behandlungsarmen nicht erlaubt war, findet lediglich ein bedarfsgesteuerter Wechsel auf eine onkologische Folgetherapie statt, die eine andere systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein kann (vgl. hierzu auch Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1, Tabelle 4-38 bis Tabelle 4-42). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) hat kein Patient vom Vergleichsarm in den Interventionsarm gewechselt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

### Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Subpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Subpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt (6). Die Ähnlichkeit der Subgruppen wird mit Hilfe eines mehrstufigen Verfahrens überprüft (siehe Abbildung 4-2).

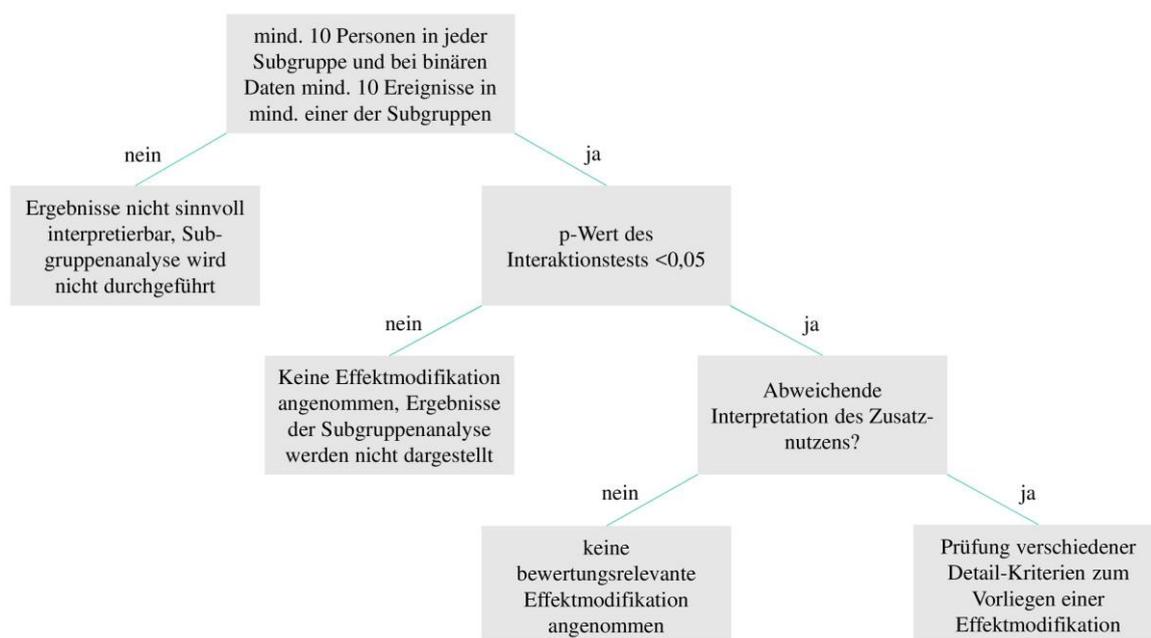


Abbildung 4-2: Mehrstufiges Vorgehen zur Bewertung des Vorliegens einer Effektmodifikation [Eigene Darstellung]

Erster Schritt der Überprüfung ist der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen mit Hilfe eines Interaktions- oder Homogenitätstests. Für das vorliegende Dossier wird hierfür die Cochran`s-Q-Statistik verwendet. Vor Durchführung des Interaktionstests wird jedoch geprüft, ob einerseits eine ausreichende Anzahl an Patienten in den Subgruppen eingeschlossen war und andererseits genügend Ereignisse aufgetreten waren, damit das Ergebnis der Subgruppenanalysen sinnvoll interpretierbar ist. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0 wird ein Interaktionstest folglich nur dann durchgeführt, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (6):

Tabelle 4-6: Kriterien für die Berechnung der Interaktionstests in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 5.0

	<b>Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib</b>		<b>Sunitinib</b>	
	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis	Anzahl der Patienten	Patienten mit Ereignis
Kategorie 1	N <sub>1</sub>	n <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	n <sub>2</sub>
Kategorie 2	N <sub>3</sub>	n <sub>3</sub>	N <sub>4</sub>	n <sub>4</sub>
N: Anzahl der Patienten; n: Patienten mit Ereignis				

- Es müssen mindestens 10 Patienten in jeder Kategorie enthalten sein:  $N_1 + N_2 \geq 10$  und  $N_3 + N_4 \geq 10$ .
- Des Weiteren müssen in mindestens einer Kategorie mindestens 10 Ereignisse enthalten sein:  $n_1 + n_2 \geq 10$  oder  $n_3 + n_4 \geq 10$ .
- Zusätzlich gilt, dass Kategorien ohne berechenbare Effektschätzer und Standardfehler aus der Analyse ausgeschlossen und diese nur mit den verbleibenden Kategorien durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Endpunkte (siehe folgender Abschnitt) und getrennt nach Endpunkten für die Gesamtpopulation sowie für die beiden Teilpopulationen a) und b) tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt. Für Subgruppenanalysen, deren Interaktionstests nicht signifikant sind ( $p \geq 0,05$ ), liegt kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor. Auf eine Darstellung der jeweiligen Ergebnisse im Modul 4 des Dossiers wird in diesem Fall verzichtet. Zur formalen Vollständigkeit wurden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Heterogenitätstest dem Dossier dennoch als Quelle beigelegt (Anhang 4-G3).

Ein zum Niveau  $\alpha = 0,05$  signifikantes Ergebnis im Interaktionstests wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet, es erfolgt eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse dieser Subgruppen im Modul 4 des Dossiers. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren KI in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Zusatznutzens

zwischen den Subgruppen ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines Zusatznutzens in einer Subgruppe, in der zuvor kein Zusatznutzen vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des Zusatznutzens in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren KI keine abweichende Interpretation des Zusatznutzens, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des Zusatznutzens abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch-positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an den Entwurf der EMA-Leitlinien zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien sowie an ein Gutachten des Medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen die folgenden Kriterien herangezogen (63, 64):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

### **Analysierte Subgruppen**

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der VerFO des G-BA Ergebnisse zu Subgruppen nach

- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere (KPS 90/100 vs. 70/80)
- Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)

dargestellt. Zusätzlich werden für alle patientenrelevanten Endpunkte folgende präspezifizierten und post-hoc definierten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Ausprägung der PD-L1 Expression [Combined Positive Score (CPS) < 1 vs. CPS ≥ 1]
- Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)
- IMDC Risikogruppe 1 (günstige vs. intermediäre vs. ungünstige Prognose)
- IMDC Risikogruppe 2 (günstige oder intermediäre Prognose vs. ungünstige Prognose)
- Anzahl der metastasierten Organe (1 vs. ≥ 2)

Eine Übersicht über alle durchgeführten Subgruppenanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-7: Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen zur Studie KEYNOTE 426

Subgruppenmerkmal	Primäre Studienendpunkte (Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung)	Alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte
Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)	Präspezifiziert	Post hoc
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Präspezifiziert	Post hoc
Karnofsky-Leistungsstatus <sup>a</sup> (90/100 vs. 70/80)	Präspezifiziert	Post hoc
Region: Westeuropa (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	Präspezifiziert	Post hoc
Ausprägung der PD-L1 Expression (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1)	Präspezifiziert	Post hoc
Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)	Präspezifiziert	Post hoc
IMDC Risikogruppe 1 (günstige vs. intermediäre vs. ungünstige Prognose)	Präspezifiziert	Post hoc
IMDC Risikogruppe 2 <sup>b</sup> (günstige oder intermediäre Prognose vs. ungünstige Prognose)	Post hoc	Post hoc
Anzahl der metastasierten Organe (1 vs. ≥ 2)	Präspezifiziert	Post hoc
<p>a: Karnofsky-Leistungsstatus: (90/100) = ECOG 0; Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung; (70/80) = ECOG 1; Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit möglich.</p> <p>b: Für die Subgruppenanalyse nach IMDC Risikogruppe 2 wird gemäß den vom G-BA definierten (3) Teilpopulationen a) und b) eine Kategorisierung von günstiger oder intermediärer Prognose vs. ungünstiger Prognose gewählt.</p> <p>CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1</p>		

Für die Teilpopulationen a) und b) wird auf die Darstellung der Subgruppe „IMDC Risikogruppe 2“ verzichtet, da die Aufteilung in die vom G-BA definierten Teilpopulationen der Aufteilung in der Subgruppe entspricht (3).

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine geeignete Studie für einen direkten Vergleich von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (zVT) identifiziert wurde, wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen und auf die Beschreibung verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
KEYNOTE 426	Ja	Ja	Laufend	Geschätzte Dauer: 25 Monate <sup>a</sup>	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal täglich <u>Vergleichsarm:</u> Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause
KEYNOTE 581	Nein	Nein <sup>b</sup>	Laufend	Geschätzte Dauer: 42 Monate <sup>a</sup>	<u>Interventionsarm:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Lenvatinib 20 mg oral einmal täglich</li> <li>• Everolimus 5 mg oral einmal täglich in Kombination mit Lenvatinib 18 mg oral täglich</li> </ul> <u>Vergleichsarm:</u> Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause
KEYNOTE 679	Nein	Nein <sup>b</sup>	Laufend	Geschätzte Dauer: 8 Monate <sup>a</sup>	<u>Interventionsarm:</u> Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Epacadostat 100 mg oral zweimal täglich im 6-wöchigen Zyklus <u>Vergleichsarm:</u> Sunitinib 50 mg oral täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					einer 2-wöchigen Therapiepause oder Pazopanib 800 mg oral täglich im 6-wöchigen Zyklus
MISP 51690	Nein	Nein <sup>c</sup>	Laufend	Geschätzte Dauer: 40 Monate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie (1 x 8 Gy) an Tag 1, dann 10-17 Tage später Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen,</li> <li>• Radiotherapie (5 x 4 Gy) an Tag 1, dann 10-17 Tage später Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</li> <li>• Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1, 7-14 Tage danach Radiotherapie (1 x 8 Gy), 10-17 Tage nach Radiotherapie Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen.</li> <li>• Pembrolizumab 200 mg i. v. an Tag 1, 7-14 Tage danach Radiotherapie (5x 4 Gy), 10-17 Tage nach Radiotherapie Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen</li> </ul>
<p>a: Die Dauer bezieht sich auf die Zeit von Studienbeginn bis zum Erreichen des primären Studienziels / der primären Studienziele.</p> <p>b: MSD ist Collaborator</p> <p>c: Finanzieller Sponsor</p> <p>i. v.: intravenös; mg: Milligramm; Gy: Gray</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 07. Oktober 2019.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 581	Nicht E2
KEYNOTE 679	Nicht E2
MISP 51690	Nicht E2

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebenen bibliografischen Literaturrecherchen wurde am 01. Oktober 2019 in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane auf der Ovid-Plattform durchgeführt.

Die Recherche nach Publikationen mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und der in Abschnitt 4.2.2 genannten zVT, ergab 453 potenziell relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ( $n = 75$ ) wurden die verbliebenen 378 Publikationen gemäß den Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Von diesen wurden 374 Publikationen als nicht themenrelevant klassifiziert (Abbildung 4-3).

Die Publikation der Daten der Studie KEYNOTE 426 von Rini et al. sowie die zugehörigen Registereinträge auf ClinicalTrials.gov und ICTRP erfüllten die Einschlusskriterien für die im vorliegenden Dossier untersuchte Patientenpopulation (59). Die Registereinträge wurden ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert (siehe Abschnitt 4.2.3.3).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind im Anhang 4-A angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

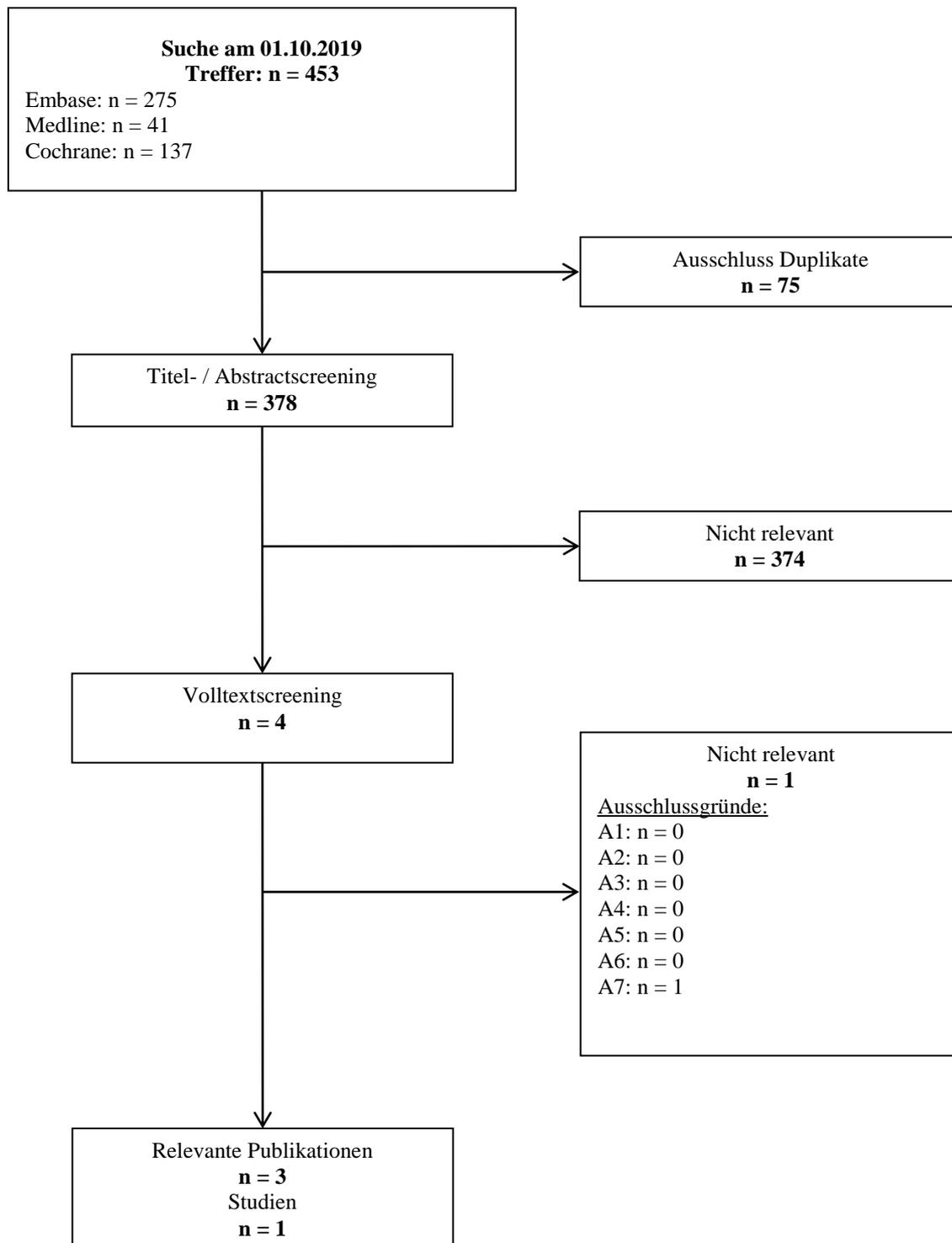


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Die Recherche erfolgte am 02. Oktober 2019 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern. Die identifizierten Studien wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Die Suche für die bewertungsrelevante Population nach erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie ergab eine relevante Studie zu Pembrolizumab (Tabelle 4-10). Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
KEYNOTE 426	ClinicalTrials.gov (65) EU-CTR (66) ICTRP Search Portal (67-69) PharmNet.Bund (70)	ja	ja (59)	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform</p>				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-10 ist der 02. Oktober 2019.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
KEYNOTE 426	ja	ja	nein	ja (60)	ja (65-70)	ja (59)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 426	Randomisiert, Aktivkontrolliert, Phase III, Offen, Multizentrisch	Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom und AJCC Stadium IV	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (N <sup>a</sup> = 432)  Sunitinib (N <sup>a</sup> = 429)	Screening ≤ 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Sunitinib bis zum <ul style="list-style-type: none"> <li>• bestätigten Fortschreiten der Krebs- erkrankung</li> <li>• Auftreten unzumutbarer Toxizität</li> <li>• Erreichen eines vollständigen Ansprechens oder Erreichen der maximalen Behandlungs- dauer<sup>b</sup></li> <li>• Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten</li> </ul>	124 Studienzentren <sup>c</sup> : Brasilien (6), Deutschland (8), Frankreich (13), Großbritannien (4), Irland (3), Japan (23), Kanada (4), Polen (5), Südkorea (2), Russland (6), Spanien (4), Taiwan (3), Tschechien (6), Ukraine (6), Ungarn (7), USA (24)  Beginn: 06. Oktober 2016  Datenschnitt 1 (Interimsanalyse I – präspezifiziert): 24. August 2018 <sup>d</sup>	<u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Überleben ohne Fortschreiten der Kreberkrankung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate, Ansprechdauer Unerwünschte Ereignisse, Krankheitssympto- matik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen EORTC QLQ-C30) <u>Explorative Endpunkte:</u> Krankheitssympto- matik (EQ-5D VAS)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Nachbeobachtung: 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	Datenschnitt 2 (EMA-Datenschnitt – post-hoc): 02. Januar 2019  Die Studie ist noch laufend.	
<p>a: Anzahl der Patienten: ITT-Population</p> <p>b: Die maximale Behandlungsdauer für Pembrolizumab betrug 24 Monate. Bei komplettem, bestätigtem Ansprechen oder nach Erreichen der maximalen Behandlungsdauer bei stabiler Erkrankung konnten die Patienten nach darauffolgender bestätigter Progression die Behandlung mit Pembrolizumab für ein weiteres Jahr wieder aufnehmen („second course phase“). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) betraf dies keinen Patienten. Im Vergleichsarm wurde Sunitinib gemäß den Angaben der Fachinformation angewendet, eine maximale Behandlungsdauer für die Therapie ist hier nicht zu entnehmen (4).</p> <p>c: Anzahl an Studienzentren, in welche mindestens ein Patient randomisiert wurde</p> <p>d: In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (24. August 2018) ergänzend in Anhang 4-G4 dargestellt. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums der zweite Datenschnitts (02. Januar 2019) herangezogen.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; EMA: European Medicines Agency; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; ITT: Intention to Treat; N: Gesamtzahl der Patienten; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib	Sunitinib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 426	<p>Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen für bis zu 24 Monate oder bis zum bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder der maximal erlaubten Behandlungsdauer oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.</p> <p>Axitinib 5 mg oral zweimal täglich bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung, bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität oder bis zum Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten.</p>	<p>Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause</p>	<p><u>Begleitmedikationen</u>, die für das Wohlergehen des Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere antineoplastische Therapien und klinische Prüfmedikationen</li> <li>• Lebendimpfstoffe</li> <li>• Therapien mit proarrhythmischem Potenzial</li> </ul> <p><u>Nicht erlaubte Medikationen</u> während der Screening- und Behandlungsphase <u>ausschließlich für Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhalten haben</u>:</p> <p>Glucokortikoide, falls diese nicht zum Nebenwirkungsmanagement angewendet wurden</p>
i. v.: intravenös; mg: Milligramm			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 426)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 432	Sunitinib N <sup>b</sup> = 429
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	124 (28,7)	109 (25,4)
Männlich	308 (71,3)	320 (74,6)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	61,2 (10,0)	60,8 (10,2)
Median (Q1; Q3)	62,0 (55,0; 68,0)	61,0 (53,0; 68,0)
Min, Max	30,0; 89,0	26,0; 90,0
<b>Alter, n (%)</b>		
< 65 Jahre	260 (60,2)	278 (64,8)
≥ 65 Jahre	172 (39,8)	151 (35,2)
<b>Hautfarbe, n (%)</b>		
Weiß	343 (79,4)	341 (79,5)
Nicht-Weiß	80 (18,5)	83 (19,3)
Fehlend	9 (2,1)	5 (1,2)
<b>Region, n (%)</b>		
Nordamerika	104 (24,1)	103 (24,0)
Westeuropa	106 (24,5)	104 (24,2)
Rest der Welt	222 (51,4)	222 (51,7)
<b>Karnofsky-Leistungsstatus<sup>c</sup>, n (%)</b>		
90/100	347 (80,3)	341 (79,5)
70/80	84 (19,4)	88 (20,5)
Fehlend	1 (0,2)	
<b>IMDC Risikogruppe 1, n (%)</b>		
Günstig	138 (31,9)	131 (30,5)
Intermediär	238 (55,1)	246 (57,3)
Ungünstig	56 (13,0)	52 (12,1)
<b>IMDC Risikogruppe 2, n (%)</b>		
Günstig oder Intermediär	376 (87,0)	377 (87,9)
Ungünstig	56 (13,0)	52 (12,1)
<b>PD-L1 CPS Status, n (%)</b>		
CPS < 1	167 (38,7)	158 (36,8)
CPS ≥ 1	242 (56,0)	254 (59,2)
Nicht verfügbar	4 (0,9)	2 (0,5)
Fehlend	19 (4,4)	15 (3,5)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Lunge, n (%)</b>		
Ja	312 (72,2)	309 (72,0)
Nein	120 (27,8)	120 (28,0)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Lymphknoten, n (%)</b>		
Ja	199 (46,1)	197 (45,9)
Nein	233 (53,9)	232 (54,1)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Knochen, n (%)</b>		
Ja	110 (25,5)	108 (25,2)
Nein	322 (74,5)	321 (74,8)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Nebenniere, n (%)</b>		
Ja	103 (23,8)	103 (24,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 432	Sunitinib N <sup>b</sup> = 429
Nein	329 (76,2)	326 (76,0)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Leber, n (%)</b>		
Ja	67 (15,5)	76 (17,7)
Nein	365 (84,5)	353 (82,3)
<b>Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn betroffen waren, n (%)</b>		
1	114 (26,4)	96 (22,4)
≥2	315 (72,9)	331 (77,2)
Fehlend	3 (0,7)	2 (0,5)
<b>Histologie, n (%)</b>		
Klarzellig	403 (93,3)	401 (93,5)
Klarzellige Komponente	28 (6,5)	27 (6,3)
Andere	1 (0,2)	1 (0,2)
<b>sarkomatoides Nierenzellkarzinom</b>		
Ja	51 (11,8)	54 (12,6)
Nein	234 (54,2)	239 (55,7)
Unbekannt	146 (33,8)	135 (31,5)
Fehlend	1 (0,2)	1 (0,2)
<b>Fuhrman-Grad, n (%)</b>		
Grad 1	23 (5,3)	24 (5,6)
Grad 2	138 (31,9)	127 (29,6)
Grad 3	119 (27,5)	138 (32,2)
Grad 4	104 (24,1)	93 (21,7)
Fehlend	48 (11,1)	47 (11,0)
<b>Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)</b>		
Rezidivierend	238 (55,1)	231 (53,8)
Neu diagnostiziert	194 (44,9)	198 (46,2)
<b>Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)</b>		
I	68 (15,7)	62 (14,5)
II	55 (12,7)	38 (8,9)
III	96 (22,2)	101 (23,5)
IV	209 (48,4)	227 (52,9)
Fehlend	4 (0,9)	1 (0,2)
<b>Vorherige onkologische Radiotherapie, n (%)</b>		
Ja	41 (9,5)	40 (9,3)
Nein	391 (90,5)	389 (90,7)
<b>Vorherige Nephrektomie, n (%)</b>		
Ja	357 (82,6)	358 (83,4)
Nein	75 (17,4)	71 (16,6)
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat  c: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  d: Die dargestellten metastasierten Organe sind die fünf häufigsten metastasierten Organe und werden nach abnehmender Häufigkeit in den beiden Behandlungsarmen dargestellt  CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); SD: Standardabweichung.</p>		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen für Teilpopulation a) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 426)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 376	Sunitinib N <sup>b</sup> = 377
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	112 (29,8)	94 (24,9)
Männlich	264 (70,2)	283 (75,1)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	61,5 (10,1)	61,1 (10,1)
Median (Q1; Q3)	62,0 (55,0; 69,0)	61,0 (54,0; 68,0)
Min, Max	30,0; 89,0	27,0; 90,0
<b>Alter, n (%)</b>		
< 65 Jahre	222 (59,0)	240 (63,7)
≥ 65 Jahre	154 (41,0)	137 (36,3)
<b>Hautfarbe, n (%)</b>		
Weiß	298 (79,3)	297 (78,8)
Nicht-Weiß	71 (18,9)	75 (19,9)
Fehlend	7 (1,9)	5 (1,3)
<b>Region, n (%)</b>		
Nordamerika	93 (24,7)	90 (23,9)
Westeuropa	87 (23,1)	89 (23,6)
Rest der Welt	196 (52,1)	198 (52,5)
<b>Karnofsky-Leistungsstatus<sup>c</sup>, n (%)</b>		
90/100	313 (83,2)	313 (83,0)
70/80	62 (16,5)	64 (17,0)
Fehlend	1 (0,3)	
<b>IMDC Risikogruppe 1, n (%)</b>		
Günstig	138 (36,7)	131 (34,7)
Intermediär	238 (63,3)	246 (65,3)
<b>PD-L1 CPS Status, n (%)</b>		
CPS < 1	148 (39,4)	143 (37,9)
CPS ≥ 1	209 (55,6)	221 (58,6)
Nicht verfügbar	3 (0,8)	1 (0,3)
Fehlend	16 (4,3)	12 (3,2)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Lunge, n (%)</b>		
Ja	270 (71,8)	268 (71,1)
Nein	106 (28,2)	109 (28,9)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Lymphknoten, n (%)</b>		
Ja	165 (43,9)	160 (42,4)
Nein	211 (56,1)	217 (57,6)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Knochen, n (%)</b>		
Ja	82 (21,8)	85 (22,5)
Nein	294 (78,2)	292 (77,5)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Nebenniere, n (%)</b>		
Ja	79 (21,0)	82 (21,8)
Nein	297 (79,0)	295 (78,2)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Leber, n (%)</b>		
Ja	59 (15,7)	68 (18,0)
Nein	317 (84,3)	309 (82,0)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 376	Sunitinib N <sup>b</sup> = 377
<b>Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn betroffen waren, n (%)</b>		
I	109 (29,0)	88 (23,3)
≥2	264 (70,2)	287 (76,1)
Fehlend	3 (0,8)	2 (0,5)
<b>Histologie, n (%)</b>		
Klarzellig	349 (92,8)	350 (92,8)
Klarzellige Komponente	26 (6,9)	26 (6,9)
Andere	1 (0,3)	1 (0,3)
<b>sarkomatoides Nierenzellkarzinom</b>		
Ja	41 (10,9)	48 (12,7)
Nein	209 (55,6)	218 (57,8)
Unbekannt	125 (33,2)	111 (29,4)
Fehlend	1 (0,3)	
<b>Fuhrman-Grad, n (%)</b>		
Grad 1	21 (5,6)	21 (5,6)
Grad 2	125 (33,2)	115 (30,5)
Grad 3	105 (27,9)	124 (32,9)
Grad 4	87 (23,1)	81 (21,5)
Fehlend	38 (10,1)	36 (9,5)
<b>Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)</b>		
Rezidivierend	230 (61,2)	217 (57,6)
Neu diagnostiziert	146 (38,8)	160 (42,4)
<b>Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)</b>		
I	65 (17,3)	60 (15,9)
II	53 (14,1)	35 (9,3)
III	93 (24,7)	94 (24,9)
IV	161 (42,8)	187 (49,6)
Fehlend	4 (1,1)	1 (0,3)
<b>Vorherige onkologische Radiotherapie, n (%)</b>		
Ja	35 (9,3)	36 (9,5)
Nein	341 (90,7)	341 (90,5)
<b>Vorherige Nephrektomie, n (%)</b>		
Ja	327 (87,0)	327 (86,7)
Nein	49 (13,0)	50 (13,3)
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1		
d: Die dargestellten metastasierten Organe sind die fünf häufigsten metastasierten Organe und werden nach abnehmender Häufigkeit in den beiden Behandlungsarmen dargestellt		
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der ITT-Studienpopulationen für Teilpopulation b) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (KEYNOTE 426)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 56	Sunitinib N <sup>b</sup> = 52
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Weiblich	12 (21,4)	15 (28,8)
Männlich	44 (78,6)	37 (71,2)
<b>Alter (Jahre)</b>		
Mittelwert (SD)	59,0 (9,3)	58,5 (10,5)
Median (Q1; Q3)	58,5 (52,5; 67,0)	58,0 (51,0; 67,0)
Min, Max	34,0; 78,0	26,0; 77,0
<b>Alter, n (%)</b>		
< 65 Jahre	38 (67,9)	38 (73,1)
≥ 65 Jahre	18 (32,1)	14 (26,9)
<b>Hautfarbe, n (%)</b>		
Weiß	45 (80,4)	44 (84,6)
Nicht-Weiß	9 (16,1)	8 (15,4)
Fehlend	2 (3,6)	
<b>Region, n (%)</b>		
Nordamerika	11 (19,6)	13 (25,0)
Westeuropa	19 (33,9)	15 (28,8)
Rest der Welt	26 (46,4)	24 (46,2)
<b>Karnofsky-Leistungsstatus<sup>c</sup>, n (%)</b>		
90/100	34 (60,7)	28 (53,8)
70/80	22 (39,3)	24 (46,2)
<b>PD-L1 CPS Status, n (%)</b>		
CPS < 1	19 (33,9)	15 (28,8)
CPS ≥ 1	33 (58,9)	33 (63,5)
Nicht verfügbar	1 (1,8)	1 (1,9)
Fehlend	3 (5,4)	3 (5,8)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Lunge, n (%)</b>		
Ja	42 (75,0)	41 (78,8)
Nein	14 (25,0)	11 (21,2)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Lymphknoten, n (%)</b>		
Ja	34 (60,7)	37 (71,2)
Nein	22 (39,3)	15 (28,8)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Knochen, n (%)</b>		
Ja	28 (50,0)	23 (44,2)
Nein	28 (50,0)	29 (55,8)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Nebenniere, n (%)</b>		
Ja	24 (42,9)	21 (40,4)
Nein	32 (57,1)	31 (59,6)
<b>Metastasierte Organe<sup>d</sup> - Leber, n (%)</b>		
Ja	8 (14,3)	8 (15,4)
Nein	48 (85,7)	44 (84,6)
<b>Anzahl der Organe, die zu Studienbeginn betroffen waren, n (%)</b>		
1	5 (8,9)	8 (15,4)
≥2	51 (91,1)	44 (84,6)

Charakteristikum	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 56	Sunitinib N <sup>b</sup> = 52
<b>Histologie, n (%)</b>		
Klarzellig	54 (96,4)	51 (98,1)
Klarzellige Komponente	2 (3,6)	1 (1,9)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>sarkomatoides Nierenzellkarzinom</b>		
Ja	10 (17,9)	6 (11,5)
Nein	25 (44,6)	21 (40,4)
Unbekannt	21 (37,5)	24 (46,2)
Fehlend		1 (1,9)
<b>Fuhrman-Grad, n (%)</b>		
Grad 1	2 (3,6)	3 (5,8)
Grad 2	13 (23,2)	12 (23,1)
Grad 3	14 (25,0)	14 (26,9)
Grad 4	17 (30,4)	12 (23,1)
Fehlend	10 (17,9)	11 (21,2)
<b>Krankheitsstadium zu Studienbeginn, n (%)</b>		
Rezidivierend	8 (14,3)	14 (26,9)
Neu diagnostiziert	48 (85,7)	38 (73,1)
<b>Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)</b>		
I	3 (5,4)	2 (3,8)
II	2 (3,6)	3 (5,8)
III	3 (5,4)	7 (13,5)
IV	48 (85,7)	40 (76,9)
<b>Vorherige onkologische Radiotherapie, n (%)</b>		
Ja	6 (10,7)	4 (7,7)
Nein	50 (89,3)	48 (92,3)
<b>Vorherige Nephrektomie, n (%)</b>		
Ja	30 (53,6)	31 (59,6)
Nein	26 (46,4)	21 (40,4)
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1		
d: Die dargestellten metastasierten Organe sind die fünf häufigsten metastasierten Organe und werden nach abnehmender Häufigkeit in den beiden Behandlungsarmen dargestellt		
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; Max: Maximum; Min: Minimum; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCC: Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom); SD: Standardabweichung.		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### Studiendesign

Bei der KEYNOTE 426 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen

Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Primäre Ziele der Studie waren zum einen, zu untersuchen, ob die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib das Fortschreiten der Krebserkrankung per RECIST 1.1 untersucht durch BICR hinauszögert und zum anderen, das Gesamtüberleben zwischen den zwei Behandlungsarmen zu vergleichen.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte bis zu 24 Monate oder bis zum bestätigten Fortschreiten der Krebserkrankung, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Erreichen eines vollständigen Ansprechens, Erreichen der maximalen Behandlungsdauer oder Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten. Die Patienten, die entweder 24 Monate Behandlung oder ein vollständiges Ansprechen nach mindestens zwei Behandlungszyklen mit Pembrolizumab erreicht haben, durften die Behandlung mit Pembrolizumab unterbrechen. Im Falle eines späteren bestätigten Fortschreitens der Krebserkrankung konnte die Behandlung mit Pembrolizumab fortgesetzt werden („second course phase“). Dies betraf zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) keinen Patienten. In der gesamten Studienpopulation brachen 216 Patienten (50,3 %) die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 280 Patienten (65,9 %) die Therapie mit Sunitinib ab. Für die beiden Teilpopulationen a) und b) ergibt sich folgendes Bild: bei den Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) brachen 178 Patienten (47,6 %) die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 232 Patienten (62,2 %) die Therapie mit Sunitinib ab. Bei den Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) brachen 38 Patienten (69,1 %) die Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und 48 Patienten (92,3 %) die Therapie mit Sunitinib ab. Die häufigsten Gründe für einen Abbruch der Studienmedikation in der Gesamtpopulation sowie in den Teilpopulationen a) und b) waren Krankheitsprogression, unerwünschte Ereignisse, Widerruf der Einwilligung, klinische Progression, komplettes Ansprechen und Entscheidung des Prüfarztes. In der vorliegenden Studie war gemäß Studienprotokoll ein Wechsel („Cross-over“) zwischen den Behandlungsarmen nicht erlaubt.

### **Patientencharakteristika**

Insgesamt wurden in der Studie KEYNOTE 426 861 Patienten randomisiert, davon 432 Patienten in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) und 429 Patienten in den Vergleichsarm (Sunitinib). Von den 432 Patienten im Interventionsarm erhielten 429 Patienten tatsächlich die Studienmedikation und wurden daher in die ASaT-Population eingeschlossen. Im Vergleichsarm waren 425 Patienten in der ASaT-Population.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig) und Region (Nordamerika, Westeuropa, Rest der Welt).

Das mittlere Alter der Patienten war 61,2 Jahre im Interventionsarm und 60,8 Jahre im Vergleichsarm. Im Hinblick auf das Geschlecht der Patienten gab es nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (weiblich: 28,7 % im Interventionsarm und 25,4 % im Vergleichsarm; männlich: 71,3 % im Interventionsarm und 74,6 % im Vergleichsarm). Auch in Bezug auf die Region waren die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die

Patienten befanden sich im Interventionsarm zu 24,5 % in Westeuropa, 24,1 % in Nordamerika und 51,4 % im Rest der Welt, im Vergleichsarm zu 24,2 % in Westeuropa, 24,0 % in Nordamerika und 51,7 % im Rest der Welt. Entsprechend war der Anteil an Patienten mit weißer Hautfarbe 79,4 % im Interventionsarm und 79,5 % im Vergleichsarm. Auch in Bezug auf die IMDC Risikogruppe 1 waren die Patienten in beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen (im Interventionsarm hatten 31,9 % eine günstige Prognose, 55,1 % eine intermediäre Prognose und 13,0 % eine ungünstige Prognose; im Vergleichsarm hatten 30,5 % eine günstige Prognose, 57,3 % eine intermediäre Prognose und 12,1 % eine ungünstige Prognose). Für die Aufteilung der IMDC Risikogruppen 2 (günstige oder intermediäre vs. ungünstige Prognose) gemäß den vom G-BA definierten (3). Teilpopulationen a) und b) zeigt sich ein ähnliches Bild (im Interventionsarm hatten 87,0 % eine günstige oder intermediäre Prognose, 13 % eine ungünstige Prognose; im Vergleichsarm hatten 87,9 % eine günstige oder intermediäre Prognose, 12,1 % eine ungünstige Prognose). Insgesamt betrachtet zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in Bezug auf die untersuchten Patientenmerkmale (siehe Tabelle 4-14).

Für die beiden Teilpopulationen a) und b) ergibt sich ein konsistentes Bild. Es zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und auch bei der Teilpopulation a), bzw. b) im Vergleich zur Gesamtpopulation sind aufgrund der Stratifizierung nach IMDC Risikogruppe keine großen Abweichungen zu erkennen (siehe Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16).

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch ungleiche Verteilung von Patienten unterschiedlicher Merkmalsausprägung in die beiden Behandlungsgruppen kann daher ausgeschlossen werden.

### **Bewertung auf Grundlage der Gesamtstudienpopulation**

Da im Rahmen der Zulassung keine Einschränkungen hinsichtlich der Studienpopulation der Studie KEYNOTE 426 erfolgt sind, die Verwendung des zu bewertenden Arzneimittels zulassungskonform erfolgte und auch die zVT mit Sunitinib im Vergleichsarm vollständig abgebildet wird, wird die gesamte Studienpopulation als Grundlage für den Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Die Zulassung der vom G-BA definierten Teilpopulationen basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426.
- In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib geprüft.

- Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.
- Im Dossier werden die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikogruppe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Ergänzend werden die Ergebnisse für die Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib dargestellt.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 426 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Schließlich zeigt sich auch in den Subgruppen nach Region kein Hinweis auf eine abweichende Wirksamkeit oder Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<b>KEYNOTE 426</b>							
Studienebene	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Zulassungsstudie KEYNOTE 426 basiert auf den Ergebnissen der unter Anhang 4-F durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie KEYNOTE 426 adäquat durchgeführt, die Gruppeneinteilung fand verdeckt statt. In dieser offenen Studie waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 426 auf Studienebene als niedrig eingestuft.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität <sup>a</sup>	Morbidität <sup>b</sup>	Gesundheits- bezogene Lebensqualität <sup>c</sup>	Nebenwirkungen <sup>d</sup>
KEYNOTE 426	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität: Gesamtüberleben und ergänzend Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechraten, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens b: Morbidität: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und ergänzend Zeit bis zur ersten Folgetherapie; Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS); Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); c: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) d: Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) AEOSI: Adverse Events of Special Interest; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms; SOC: Systemorganklasse; VAS: Visuelle Analogskala				

##### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

#### **4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

In der Endpunktkategorie Mortalität werden der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben sowie weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte dargestellt (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechraten, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens).

**4.3.1.3.1.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 426	<p>Das <u>Gesamtüberleben</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 02. Januar 2019 noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Nach Abbruch der Studienmedikation wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod, dem Widerruf der Einwilligung oder dem Studienende nachbeobachtet, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte sind wie folgt operationalisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u>, im Folgenden nur noch als <u>Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung</u> bezeichnet, ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, welches direkt nach mindestens zwei fehlenden Krankheitsbewertungen auftrat oder nach dem Wechsel auf eine Folgetherapie auftrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den zwei fehlenden Krankheitsbewertungen bzw. vor dem Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod) und auf eine Folgetherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert. Falls das Fortschreiten der Krebserkrankung zwischen zwei Beobachtungszeitpunkten auftritt, wird der „wahre“ Zeitpunkt näherungsweise durch den Zeitpunkt der ersten Untersuchung bestimmt, in der ein Progress dokumentiert wird. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</li> <li>• <u>Objektive Ansprechrare</u> ist definiert als der Anteil der Patienten mit einem kompletten oder partiellen Ansprechen während des Studienverlaufs. Die Bewertung des Ansprechens erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1).</li> <li>• <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten kompletten oder partiellen Ansprechen. Die <u>Dauer des Ansprechens</u> ist definiert als der Zeitraum vom ersten dokumentierten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zum ersten Progress oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Patienten, die ein Ereignis (Progression oder Tod) hatten, welches direkt nach mindestens zwei fehlenden Krankheitsbewertungen auftrat oder nach dem Wechsel auf eine Folgetherapie auftrat, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor den zwei fehlenden Krankheitsbewertungen bzw. vor dem Wechsel auf eine Folgetherapie zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod), wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung zensiert. Patienten, die im Verlauf der Studie kein Ereignis hatten (Progression oder Tod) und auf eine Folgetherapie wechselten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbewertung vor Beginn der Folgetherapie zensiert. Die Auswertung erfolgt durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Es werden die Patienten ausgewertet, die ein komplettes oder partielles Ansprechen gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) hatten.</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) verwendet. Die Auswertungen von der Interimsanalyse 1 (24. August 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4.  Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.
ITT: Intention to Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 426</b>						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 426 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (9). Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Auch war in der vorliegenden Studie laut Studienprotokoll ein Wechsel („Cross-over“) zwischen den Behandlungsarmen nicht erlaubt, sondern es fand lediglich ein bedarfsgesteuerter Wechsel auf andere onkologische Therapien und/oder eine Radiotherapie statt (vgl. hierzu auch Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1, Tabelle 4-38 bis Tabelle 4-43). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) hat kein Patient vom Vergleichsarm in den Interventionsarm

gewechselt. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist somit als niedrig anzusehen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	432	84 (19,4)	Nicht erreicht [25,2; -]	429	122 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,45; 0,78]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	376	58 (15,4)	Nicht erreicht [-; -]	377	90 (23,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,41; 0,80]	0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

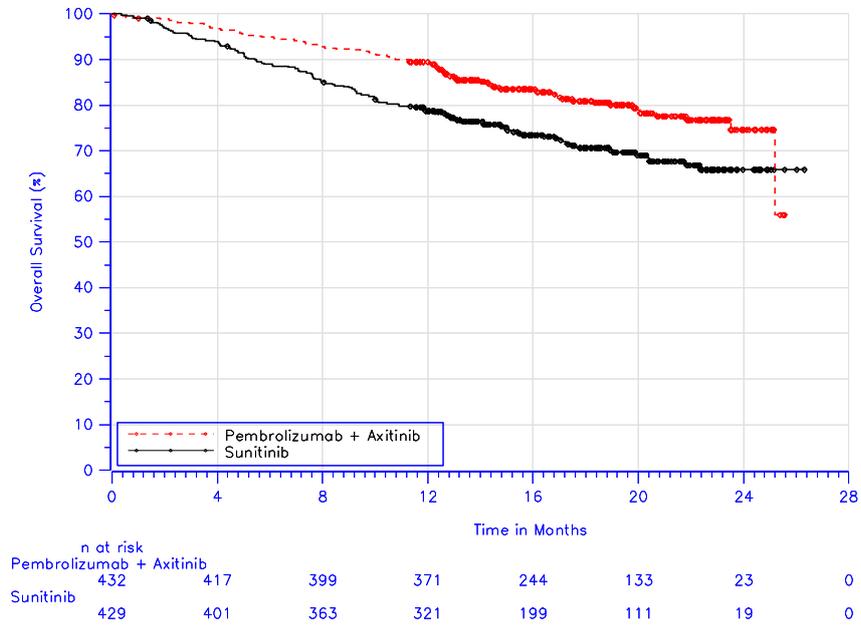
Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gesamtüberleben	56	26 (46,4)	21,8 [14,7; 25,2]	52	32 (61,5)	10,1 [7,0; 17,6]	0,50 [0,29; 0,87]	0,015

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Der Endpunkt Gesamtüberleben weist in der ITT-Analyse ein HR von 0,59 und somit eine Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom auf. Die signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib konnte statistisch nachgewiesen werden (HR [95 % KI]: 0,59 [0,45; 0,78];  $p < 0,001$ ). Das entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm um 41 % (Tabelle 4-21 und Abbildung 4-4). Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 89,54 % im Interventionsarm und 78,85 % im Vergleichsarm. Die mediane Beobachtungszeit, definiert als Zeitpunkt von der Randomisierung bis zum Tod, bis zum letzten Studienkontakt oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (02. Januar 2019), betrug bei Patienten, die Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhielten, 17,23 Monate und 15,51 Monate bei Patienten die Sunitinib erhielten.

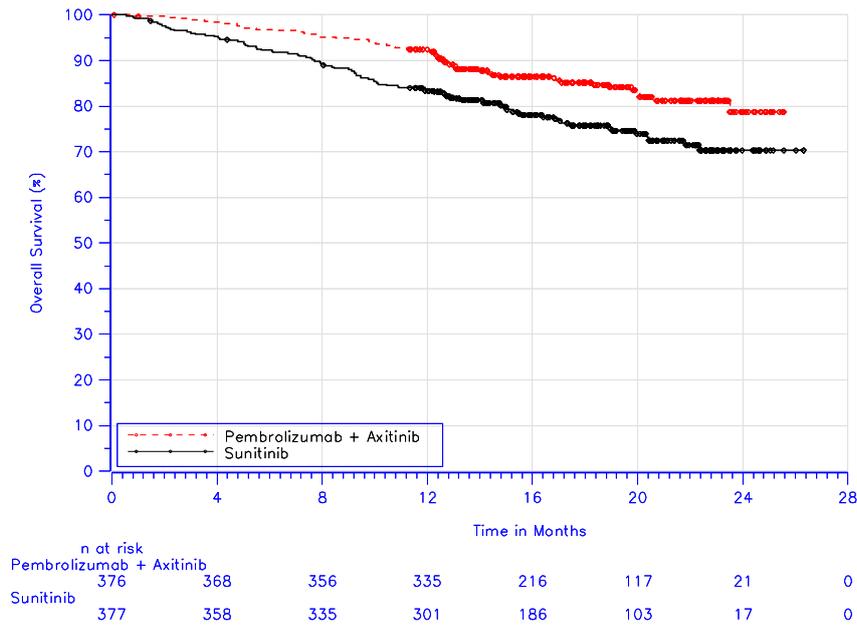
Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben folgendes Bild: sowohl bei den Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) (HR [95 % KI]: 0,57 [0,41; 0,80];  $p = 0,001$ ) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) (HR [95 % KI]: 0,50 [0,29; 0,87];  $p = 0,015$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 sowie Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6). Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt für Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) 92,51 % im Interventionsarm und 83,45 % im Vergleichsarm, bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) 69,64 % im Interventionsarm und 44,79 % im Vergleichsarm. Die mediane Beobachtungszeit, definiert als Zeitpunkt von der Randomisierung bis zum Tod, bis zum letzten Studienkontakt oder bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts (02. Januar 2019), betrug bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)), die Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib erhalten haben, 17,51 Monate und 15,93 Monate bei Patienten, die Sunitinib erhielten. Bei Patienten mit

ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) betrug die mediane Beobachtungszeit 15,38 Monate für Patienten im Interventionsarm und 10,02 Monate, bei Patienten die Vergleichsarm.



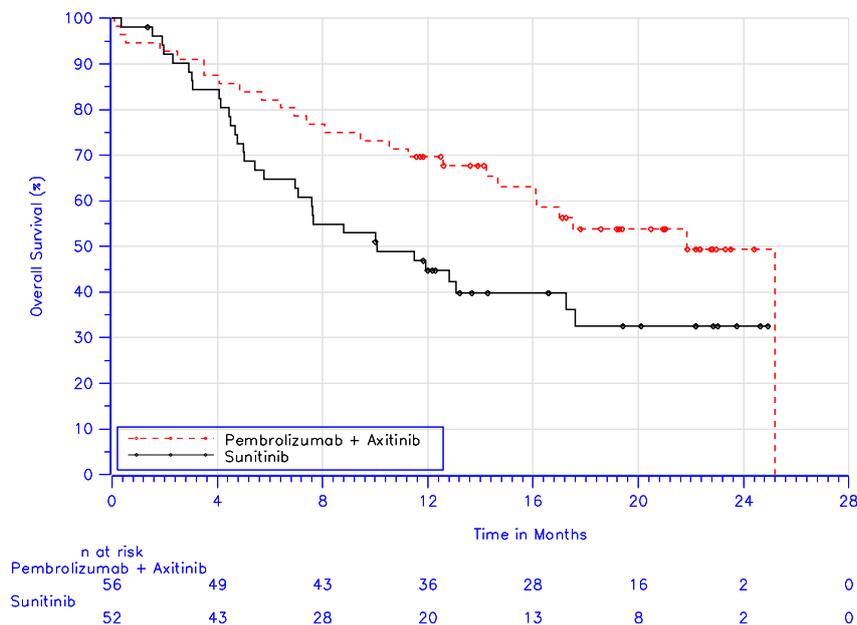
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-4: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-5: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-6: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

**Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte*****Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung***

Der Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung entspricht, wie in der Operationalisierung beschrieben (siehe Tabelle 4-19), dem progressionsfreien Überleben (PFS).

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	432 207 (47,9)	17,1 [13,6; 18,9]	429 232 (54,1)	11,1 [8,7; 12,5]	0,69 [0,57; 0,83]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	376 169 (44,9)	18,0 [15,0; 23,5]	377 193 (51,2)	12,5 [10,2; 15,2]	0,70 [0,57; 0,86]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

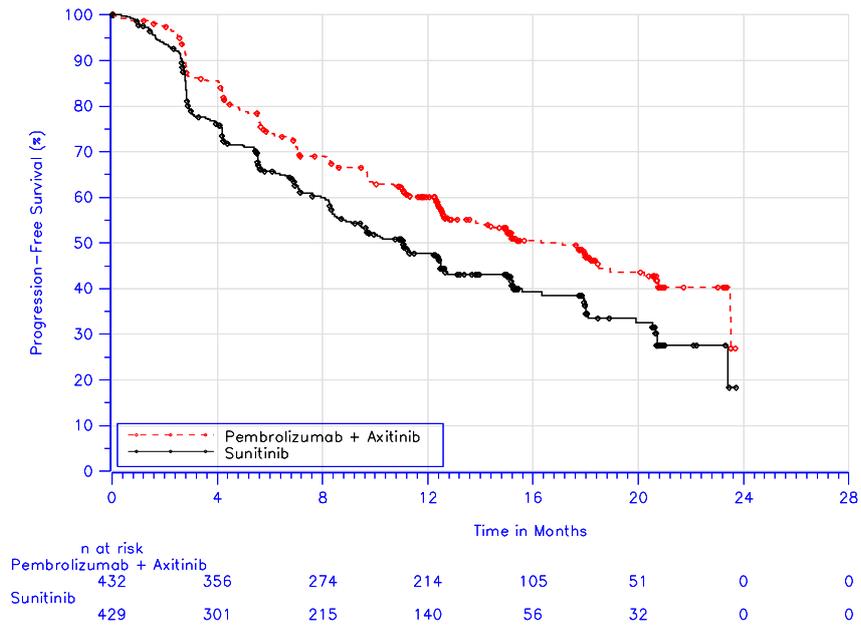
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung	56 38 (67,9)	4,9 [2,9; 12,6]	52 39 (75,0)	2,9 [2,7; 4,2]	0,57 [0,35; 0,92]	0,022

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

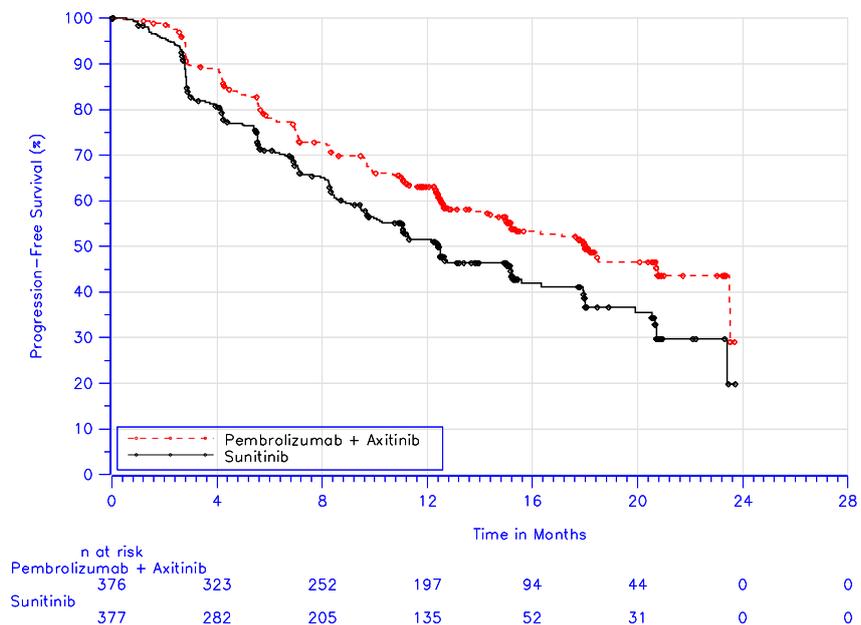
Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung ist neben dem Gesamtüberleben primärer Endpunkt der Studie KEYNOTE 426. Die Erhebung erfolgt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch ein verblindetes, unabhängiges, zentrales Review-Komitee. Die Analyse der ITT-Population zeigt mit einem HR von 0,69 (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,57; 0,83];  $p < 0,001$ ) die statistisch signifikante Überlegenheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das mediane Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung beträgt 17,1 Monate im Interventionsarm und 11,1 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-24 und Abbildung 4-7).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgendes Bild: sowohl für Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,57; 0,86];  $p < 0,001$ ) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,35; 0,92];  $p = 0,022$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-25 und Tabelle 4-26 sowie Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9).



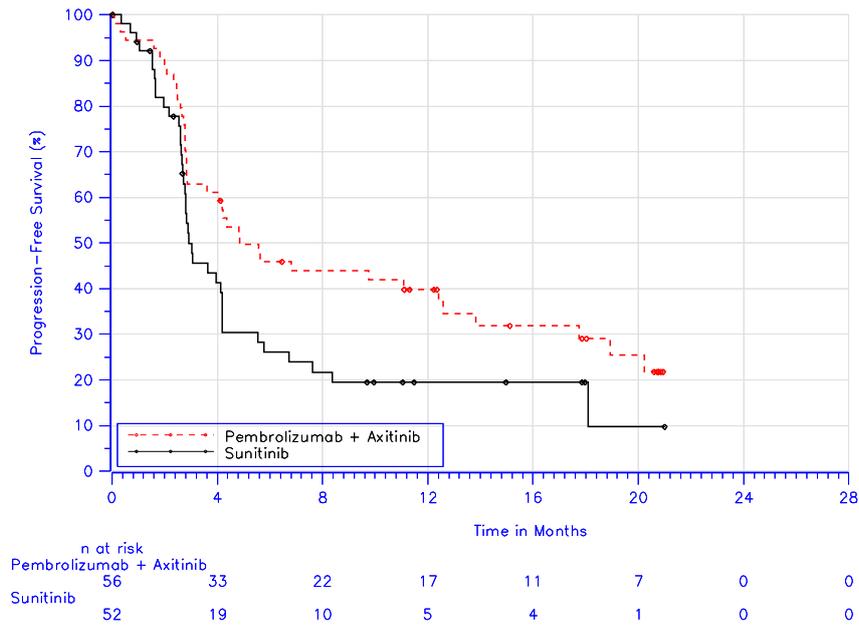
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-7: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-8: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation a) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-9: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

### Objektive Ansprechrare und Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrare aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
	Patienten mit Ereignis		Patienten mit Ereignis		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Adjustierte Risikodifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)			
Objektive Ansprechrare <sup>f</sup>	432	259 (60,0)	429	165 (38,5)	1,56 [1,36; 1,80]	< 0,001	21,54 [15,05; 27,83]

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
 b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat  
 c: Peto-Odds Ratio wird anstelle des Mantel-Haenszel Relativen Risikos dargestellt, wenn die Inzidenz ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle ist, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
 d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
 e: Miettinen und Nurminen Methode stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
 f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Konfirmation.  
 BICR: Blinded Independent Central Review; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
 KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Adjustierte Risikodifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)			
Objektive Ansprechrates <sup>f</sup>	376	237 (63,0)	377	158 (41,9)	1,50 [1,30; 1,73]	< 0,001	21,09 [14,04; 27,94]

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Peto-Odds Ratio wird anstelle des Mantel-Haenszel Relativen Risikos dargestellt, wenn die Inzidenz  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle ist, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
e: Mietinen und Nurminen Methode stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Konfirmation.  
BICR: Blinded Independent Central Review; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Objektive Ansprechrates (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
	Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)		Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d</sup>	Adjustierte Risikodifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]
	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)			
Objektive Ansprechrates <sup>f</sup>	56	22 (39,3)	52	7 (13,5)	3,07 [1,38; 6,83]	0,006	26,82 [9,82; 42,49]

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Peto-Odds Ratio wird anstelle des Mantel-Haenszel Relativen Risikos dargestellt; wenn die Inzidenz  $\leq 1\%$  oder  $\geq 99\%$  in mindestens einer Zelle ist, stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)  
d: Zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)  
e: Mietinen und Nurminen Methode stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)  
f: Antworten basieren auf der BICR Erfassung per RECIST 1.1 mit Konfirmation.  
BICR: Blinded Independent Central Review; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
KI: Konfidenzintervall; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

Die Objektive Ansprechrates ist mit 60,0 % im Interventionsarm gegenüber 38,5 % im Vergleichsarm signifikant höher. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt 21,54 (adjustierte Differenz: [95 %-KI:] 21,54 [15,05; 27,83]), das Relative Risiko 1,56 (RR: [95 %-KI:] 1,56 [1,36; 1,80];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-27).

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) betrug die mediane Dauer des Ansprechens 20,9 Monate im Interventionsarm und 15,2 Monate im Vergleichsarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,8 Monate im Interventionsarm und 3,0 Monate im Vergleichsarm. Während im Interventionsarm 30 Patienten (6,94 %) ein komplettes und 229 Patienten (53,01 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Vergleichsarm 8 Patienten (1,86 %) mit komplettem und 157 Patienten (36,60 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 6$  Monate ist mit 208 Patienten (87,6 %) im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm mit 107 Patienten (79,8 %).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Endpunkte Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) ist die Objektive Ansprechrates mit 63,0 % im Interventionsarm im Vergleich zu 41,9 % im Vergleichsarm signifikant höher. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) 21,09 (adjustierte Differenz: [95 %-KI:] 21,09 [14,04; 27,94]), das Relative Risiko 1,50 (RR: [95 %-KI:] 1,50 [1,30; 1,73];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-28). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) betrug die mediane Dauer des Ansprechens bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) 20,9 Monate im Interventionsarm und 15,2 Monate im Vergleichsarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen beträgt 2,8 Monate im Interventionsarm und 2,9 Monate im Vergleichsarm. Während im Interventionsarm 28 Patienten (7,45 %) ein komplettes und 209 Patienten (55,59 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Vergleichsarm 7 Patienten (1,86 %) mit komplettem und 151 Patienten (40,05 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 6$  Monate ist mit 190 Patienten (87,3 %) im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm mit 102 Patienten (79,6 %).

Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) ist die Objektive Ansprechrates mit 39,3 % im Interventionsarm im Vergleich zu 13,5 % im Vergleichsarm signifikant höher. Die adjustierte Risikodifferenz zwischen den Behandlungsgruppen beträgt bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) 26,82 (adjustierte Differenz: [95 %-KI:] 26,82 [9,82; 42,49]), das Relative Risiko 3,07 (RR: [95 %-KI:] 3,07 [1,38; 6,83];  $p = 0,006$ ) (Tabelle 4-29). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) betrug die mediane Dauer des Ansprechens bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) 17,5 Monate im Interventionsarm, im Vergleichsarm wurde diese nicht erreicht. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,8 Monate im Interventionsarm und 5,5 Monate im Vergleichsarm. Während im Interventionsarm 2 Patienten (3,57 %) ein komplettes und 20 Patienten (35,71 %) ein partielles Ansprechen erreichten, waren es im Vergleichsarm 1 Patient (1,92 %) mit komplettem und 6 Patienten (11,54 %) mit partiellem Ansprechen. Die Anzahl an Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) mit einer Dauer des Ansprechens  $\geq 6$  Monate ist mit 18 Patienten (90,7 %) im Interventionsarm höher als im Vergleichsarm mit 5 Patienten (85,7 %).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

In der Endpunktkategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und ergänzend Zeit bis zur ersten Folgetherapie sowie die Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und der Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt.

##### 4.3.1.3.1.2.1 Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 426	<p>Die <u>Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod</u> ist definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt. Die onkologische Folgetherapie kann eine systemische Therapie und/oder eine Radiotherapie sein. Patienten ohne onkologische Folgetherapie oder Tod werden zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Patienten ohne Ereignis (onkologische Folgetherapie oder Tod) zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes und Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 02. Januar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Onkologische Therapien mit fehlendem Startdatum oder bei denen das Startdatum vor dem Ende der letzten Studienmedikation liegen, werden nicht als Folgetherapien betrachtet.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ergänzend zur oben genannten Operationalisierung, die Zeit bis zur ersten Folgetherapie definiert als Zeitraum (in Monaten) von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten onkologischen Folgetherapie, dargestellt. Patienten ohne onkologische Folgetherapie werden zum Zeitpunkt des Todes, oder wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes, zensiert. Patienten, die nach dem Datenschnitt vom 02. Januar 2019 noch lebten, werden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 1 (24. August 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der ITT-Population.</p>
ITT: Intention to Treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 426</b>						
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention to Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde innerhalb der ITT Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 426 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (71). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. Zeit bis zur ersten Folgetherapie als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Endpunktkategorie Morbidität erfolgte neben der Auswertung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands auch eine Auswertung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und ergänzend dazu die Auswertung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert auf den Ergebnissen der primären Analyse (Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie oder Tod	432	167 (38,7)	Nicht erreicht [23,5; -]	429	244 (56,9)	13,9 [11,7; 16,4]	0,53 [0,43; 0,64]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie oder Tod	376	134 (35,6)	Nicht erreicht [23,5; -]	377	201 (53,3)	16,2 [13,1; 19,0]	0,53 [0,43; 0,66]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

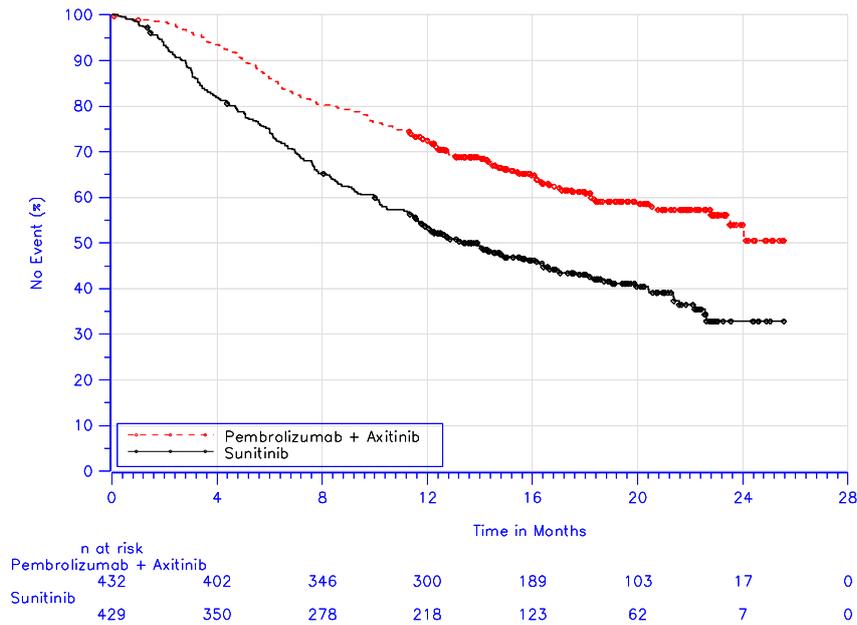
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie oder Tod	56	33 (58,9)	11,8 [5,6; -]	52	43 (82,7)	4,4 [3,1; 7,6]	0,46 [0,28; 0,75]	0,002

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

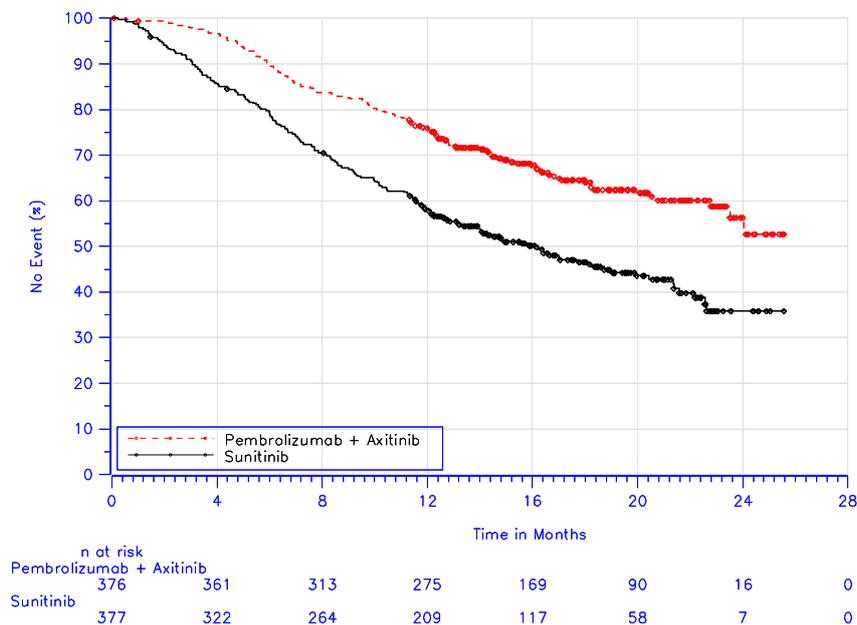
Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,64];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die Sunitinib erhalten haben, bei 13,9 Monaten und bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, wurde der Median zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) noch nicht erreicht (Tabelle 4-32 und Abbildung 4-10; für die Übersicht der ersten Folgetherapie siehe Tabelle 4-38 und Tabelle 4-41).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod folgendes Bild: sowohl bei den Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) (HR [95 % KI]: 0,53 [0,43; 0,66];  $p < 0,001$ ) als auch für Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) (HR [95 % KI]: 0,46 [0,28; 0,75];  $p = 0,002$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)), die Sunitinib erhalten haben, bei 16,2 Monaten und bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, wurde der Median zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) noch nicht erreicht (Tabelle 4-33 und Abbildung 4-11; für die Übersicht der ersten Folgetherapie siehe Tabelle 4-39 und Tabelle 4-42). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)), die Sunitinib erhalten haben, bei 4,4 Monaten und bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, bei 11,8 Monaten (Tabelle 4-34 und Abbildung 4-12; für die Übersicht der ersten Folgetherapie siehe Tabelle 4-40 und Tabelle 4-43).



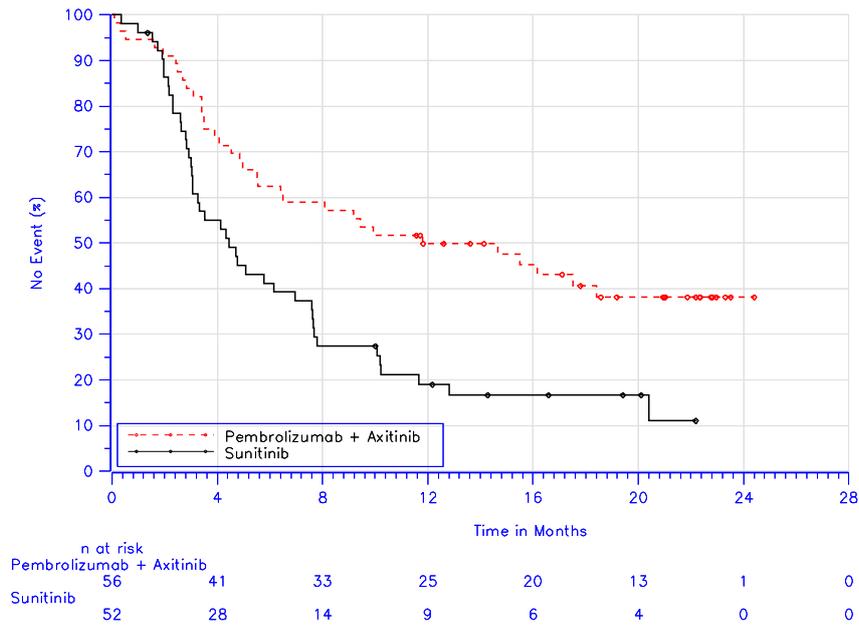
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup> n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	432 117 (27,1)	Nicht erreicht [-; -]	429 187 (43,6)	19,0 [16,2; 22,6]	0,48 [0,38; 0,61]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	376	96 (25,5)	Nicht erreicht [-; -]	377	160 (42,4)	21,4 [16,7; -]	0,48 [0,37; 0,62]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate, stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. West-Europa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

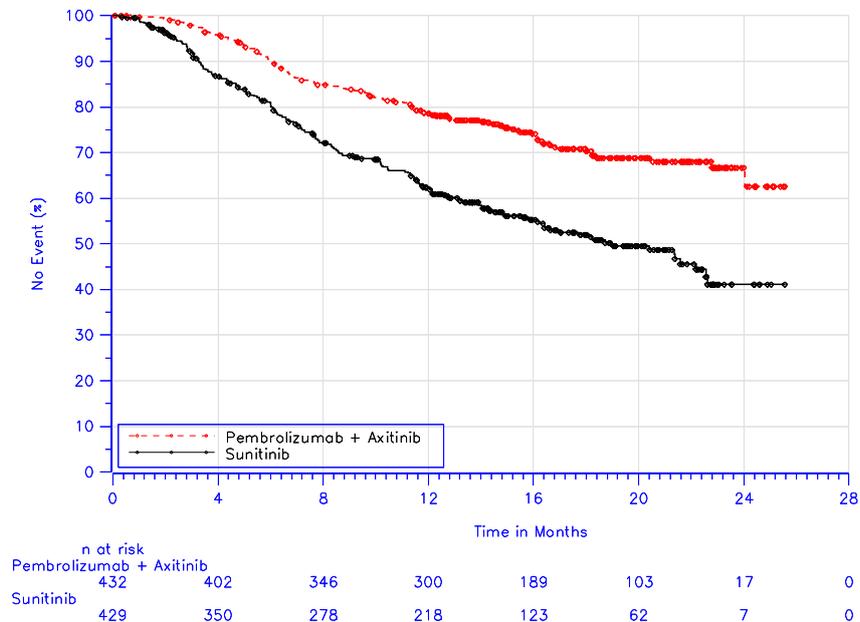
Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Onkologische Folgetherapie	56	21 (37,5)	Nicht erreicht [11,8; -]	52	27 (51,9)	7,7 [4,1; 20,4]	0,50 [0,27; 0,94]	0,030

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,38; 0,61];  $p < 0,001$ ) bestätigt die Ergebnisse (Tabelle 4-35). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod lag bei Patienten, die Sunitinib erhalten haben, bei 19,0 Monaten und bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, wurde der Median zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) noch nicht erreicht (Tabelle 4-35 und Abbildung 4-13).

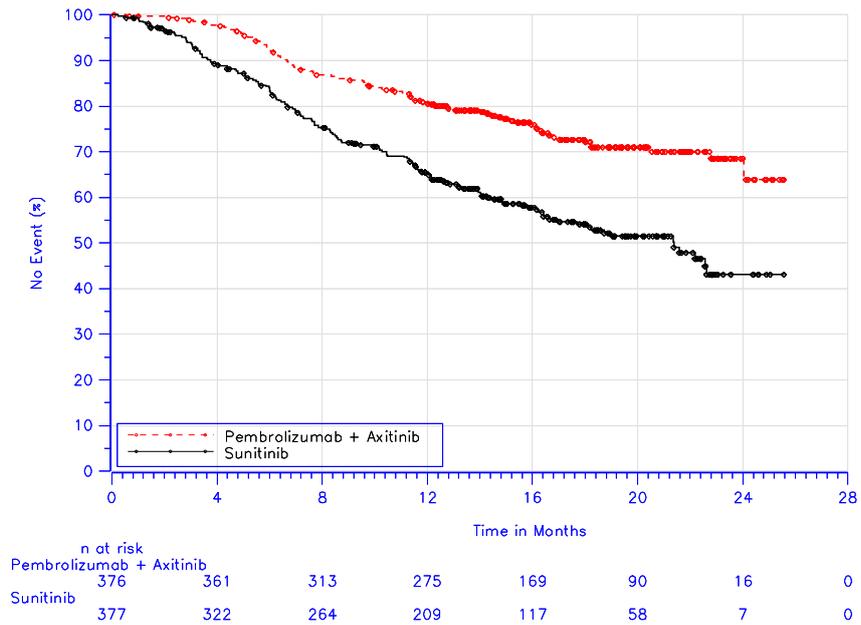
Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie folgendes Bild: Die ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie bestätigt die Ergebnisse für Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) (HR [95 %-KI]: 0,48 [0,37; 0,62];  $p < 0,001$ ) und für Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) (HR [95 %-KI]: 0,50 [0,27; 0,94];  $p = 0,030$ ). Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie lag bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)), die Sunitinib erhalten haben, bei 21,4 Monaten und bei Patienten mit

ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)), die Sunitinib erhalten haben, bei 7,7 Monaten. Für Patienten in beiden Teilpopulationen, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, wurde der Median zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (02. Januar 2019) noch nicht erreicht (Tabelle 4-36 und Tabelle 4-37; Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15).



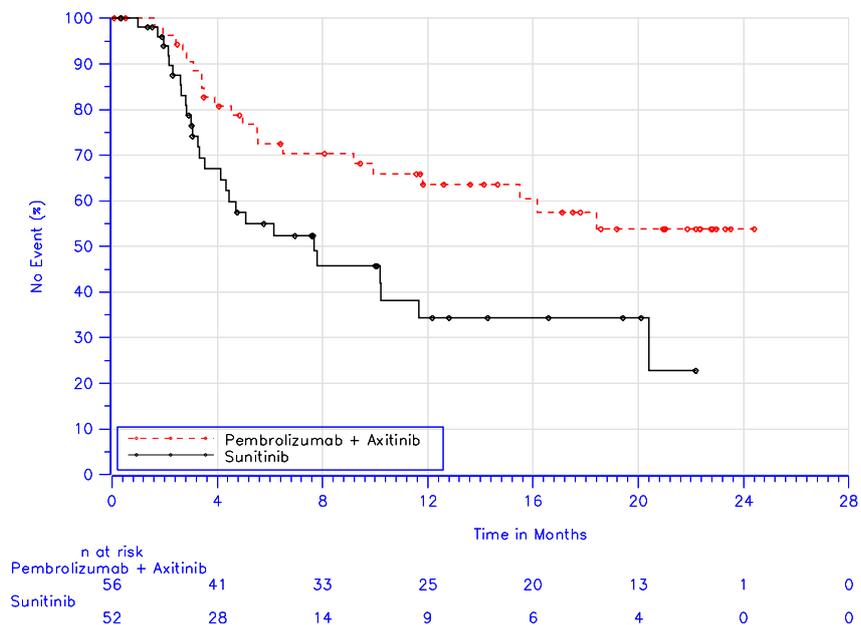
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

Nachfolgend sind die jeweiligen ersten onkologischen Folgetherapien (Tabelle 4-38 bis Tabelle 4-40) und die ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Tabelle 4-41 bis Tabelle 4-43) für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod bzw. für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie sowohl für die Gesamtpopulation und ergänzend für die beiden Teilpopulationen a) (günstige oder intermediäre Prognose) und b) (ungünstige Prognose) aufgeführt.

Tabelle 4-38: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 432	Sunitinib N <sup>b</sup> = 429
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	100 (23,1)	161 (37,5)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	16 (3,7)	26 (6,1)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie	1 (0,2)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	50 (11,6)	57 (13,3)
Haben keine Folgetherapie erhalten	265 (61,3)	185 (43,1)
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl an Patienten: Intention to Treat.		

Tabelle 4-39: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 376	Sunitinib N <sup>b</sup> = 377
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	82 (21,8)	138 (36,6)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	14 (3,7)	22 (5,8)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	38 (10,1)	41 (10,9)
Haben keine Folgetherapie erhalten	242 (64,4)	176 (46,7)
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

Tabelle 4-40: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426

Erste onkologische Folgetherapie	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 56	Sunitinib N <sup>b</sup> = 52
<b>Erste onkologische Folgetherapie, n (%)</b>		
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie	18 (32,1)	23 (44,2)
Erste Folgetherapie war eine Radiotherapie	2 (3,6)	4 (7,7)
Erste Folgetherapie war eine systemische Therapie und Radiotherapie	1 (1,8)	0 (0,0)
Verstorben ohne eine Folgetherapie erhalten zu haben	12 (21,4)	16 (30,8)
Haben keine Folgetherapie erhalten	23 (41,1)	9 (17,3)
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

Tabelle 4-41: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> Kategorie <sup>b</sup> Unterkategorie <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>d</sup> = 432	Sunitinib N <sup>d</sup> = 429
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	101 (23,4)	161 (37,5)
PD1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren	7 (1,6)	79 (18,4)
Nivolumab	7 (1,6)	75 (17,5)
Durvalumab	0 (0,0)	3 (0,7)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (0,2)
VEGF/ VEGFR Inhibitoren	86 (19,9)	77 (17,9)
Sunitinib	30 (6,9)	22 (5,1)
Cabozantinib	32 (7,4)	9 (2,1)
Pazopanib	15 (3,5)	21 (4,9)
Axitinib	6 (1,4)	20 (4,7)
Lenvatinib	3 (0,7)	3 (0,7)
Bevacizumab	0 (0,0)	1 (0,2)
Sorafenib	1 (0,2)	1 (0,2)
Andere	13 (3,0)	15 (3,5)
Everolimus	10 (2,3)	8 (1,9)
ibrutinib	0 (0,0)	1 (0,2)
Interferon (nicht spezifiziert)	1 (0,2)	1 (0,2)
Interferon Gamma	1 (0,2)	0 (0,0)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	0 (0,0)	2 (0,5)
Ipilimumab	1 (0,2)	2 (0,5)
Savolitinib	0 (0,0)	2 (0,5)
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Eine spezifische Kategorie erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten nach dem Runden die Inzidenzkriterien im Titel erfüllt. Ein Patient mit mehreren ersten systemischen Folgetherapien innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in der Kategorie gewertet		
c: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet		
d: Anzahl an Patienten: Intention to Treat.		

Tabelle 4-42: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> Kategorie <sup>b</sup> Unterkategorie <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>d</sup> = 376	Sunitinib N <sup>d</sup> = 377
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	82 (21,8)	138 (36,6)
PD1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren		
Nivolumab	5 (1,3)	64 (17,0)
Durvalumab	5 (1,3)	60 (15,9)
Atezolizumab	0 (0,0)	3 (0,8)
Atezolizumab	0 (0,0)	1 (0,3)
VEGF/ VEGFR Inhibitoren	70 (18,6)	70 (18,6)
Sunitinib	27 (7,2)	22 (5,8)
Pazopanib	14 (3,7)	18 (4,8)
Cabozantinib	23 (6,1)	8 (2,1)
Axitinib	5 (1,3)	17 (4,5)
Lenvatinib	2 (0,5)	3 (0,8)
Bevacizumab	0 (0,0)	1 (0,3)
Sorafenib	0 (0,0)	1 (0,3)
Andere	11 (2,9)	14 (3,7)
Everolimus	8 (2,1)	7 (1,9)
Prüfpräparat (unspezifiziert)	0 (0,0)	2 (0,5)
Ipilimumab	1 (0,3)	2 (0,5)
Savolitinib	0 (0,0)	2 (0,5)
ibrutinib	0 (0,0)	1 (0,3)
Interferon (nicht spezifiziert)	1 (0,3)	1 (0,3)
Interferon Gamma	1 (0,3)	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Eine spezifische Kategorie erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten nach dem Runden die Inzidenzkriterien im Titel erfüllt. Ein Patient mit mehreren ersten systemischen Folgetherapien innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in der Kategorie gewertet  
c: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

Tabelle 4-43: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> Kategorie <sup>b</sup> Unterkategorie <sup>c</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>d</sup> = 56	Sunitinib N <sup>d</sup> = 52
Patienten, die als erstes eine systemische Folgetherapie erhalten haben	19 (33,9)	23 (44,2)
PD1/PD-L1 Immun-Checkpoint-Inhibitoren		
Nivolumab	2 (3,6)	15 (28,8)
VEGF/ VEGFR Inhibitoren	2 (3,6)	15 (28,8)
Cabozantinib	16 (28,6)	7 (13,5)
Axitinib	9 (16,1)	1 (1,9)
Pazopanib	1 (1,8)	3 (5,8)
Sunitinib	1 (1,8)	3 (5,8)
Lenvatinib	3 (5,4)	0 (0,0)
Sorafenib	1 (1,8)	0 (0,0)
Andere	1 (1,8)	0 (0,0)
Everolimus	2 (3,6)	1 (1,9)
	2 (3,6)	1 (1,9)

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Eine spezifische Kategorie erscheint nur, wenn die Inzidenz in einer oder mehreren Spalten nach dem Runden die Inzidenzkriterien im Titel erfüllt. Ein Patient mit mehreren ersten systemischen Folgetherapien innerhalb einer Kategorie wird nur einmal in der Kategorie gewertet  
c: Jeder Patient wird nur einmal in der Kategorie der systemischen Therapien, in denen er ein Ereignis hatte, gewertet  
d: Anzahl der Patienten: Intention to Treat Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.2 Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-44: Operationalisierung der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 426	<b>Krankheitssymptomatik:</b> Zur Einschätzung der Krankheitssymptomatik werden die 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und der Gesamtscore aus den 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom anhand des FKSI-DRS herangezogen.

Studie	Operationalisierung
	<p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Zu den Symptomskalen gehören: Erschöpfung (Fatigue), Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot (Dyspnoe), Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Symptomskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (72) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Symptomskalen kann aus niedrigeren (abnehmenden) Werten eine weniger ausgeprägte Symptomatik abgeleitet werden.</p> <p>Der <u>FKSI-DRS</u> umfasst 9 Fragen zu spezifischen Symptomen beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom, die auch Teil des 15 Fragen umfassenden FKSI-15 Fragebogens sind: Energielosigkeit, Schmerzen, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen, Erschöpfung (Fatigue), Kurzatmigkeit, Husten, Hämaturie und Einschränkungen durch Fieber.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 0), „etwas“ (= 1), „mäßig“ (= 2), „ziemlich“ (= 3) und „sehr“ (= 4) zur Verfügung.</p> <p>Beim FKSI-DRS-Score bilden hohe Werte eine niedrige Belastung, und niedrige Werte eine hohe Belastung durch krankheitsspezifische Symptome ab.</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes wird die VAS des EQ-5D herangezogen.</p> <p>Der <u>EQ-5D</u> ist ein krankheitsübergreifender, validierter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (14). Er besteht aus zwei Teilen – dem deskriptiven System und der VAS.</p> <p>Dimensionen: Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit. Jede Dimension lässt sich über die 3 Kategorien „keine Probleme“, „mäßige Probleme“ und „extreme Probleme“ beantworten. Der über die 5 Dimensionen des EQ-5D beschriebene Gesundheitszustand kann unter Verwendung einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe über den Time-Trade-Off-Ansatz in einen gemeinsamen Nutzwert, der zwischen 0 und 1 liegt, konvertiert werden (73).</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein.</p> <p><b>Hauptanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b></p> <p>Die Änderung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und eine Verbesserung für den FKSI-DRS und die EQ-5D VAS.</p> <p>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet, wenn die mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert <math>p &lt; 0,05</math> erreicht hat. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Ergänzend wird der zeitliche Verlauf des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5 VAS dargestellt (ANCOVA-Modell).</p> <p><b>Nebenanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, des Gesamtscores des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inklusive Standardfehler) über den Zeitverlauf.</p> <p>Die EORTC QLQ-C30-, FKSI-DRS- und EQ-5D-Fragebögen wurden gemäß Studienprotokoll zu Baseline, danach für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib alle drei Wochen bis zu Woche 24 (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und für Sunitinib gemäß dem Sunitinib-Behandlungsschema in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge bis zu Woche 24 (zu Woche 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24), danach in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 (zu Woche 30, 36, 42, 48, 54), danach alle 12 Wochen (zu Woche 66, 78, 90, 102) bis zum Therapieabbruch erhoben. Die letztmögliche Erhebung der Nachverfolgung findet bei Therapieabbruch, bzw. 30-day Safety Follow-up statt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 1 (24. August 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.</p>
	<p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SMD: Standardisierte mittlere Differenz; VAS: Visuelle Analogskala</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 426</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
FKSI-DRS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
EQ-5D VAS	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung der neun Symptomskalen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; FAS: Full Analysis Set; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index- Disease-Related Symptoms; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Endpunkte Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wurden innerhalb der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die Rücklaufquoten sowie die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema.

Die Einschätzung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustands erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Rücklaufquoten betragen sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15/16 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 30 betragen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der

EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich hinsichtlich der Rücklaufquoten folgendes Bild: Die Rücklaufquoten betragen bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 18 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 21/22 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 36 betragen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Die Rücklaufquoten betragen bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) sowohl beim EORTC QLQ-C30 als auch beim FKSI-DRS und bei der EQ-5D VAS bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 9/10 betragen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, Rücklaufquoten des FKSI-DRS und Rücklaufquoten der EQ-5D VAS).

Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS (siehe Abbildung 4-1):

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.
- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen
- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die hohe Verzerrung der Ergebnisse zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1.3.1), die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen (60).

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden wird für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand als Hauptanalyse die Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum und der zeitliche Verlauf dargestellt. Ergänzend erfolgt eine Nebenanalyse der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, des Gesamtscores des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg, dargestellt in einer deskriptiven Übersicht. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse der Hauptanalyse (Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum) relevant.

Der Vollständigkeit halber werden die Ergebnisse zu allen EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt, auch wenn die Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten nicht als Morbiditätsendpunkt betrachtet wird und somit in der vorliegenden Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

#### ***Hauptanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Im Folgenden wird die Ergebnisübersicht der Hauptanalyse der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) dargestellt (Tabelle 4-46 bis Tabelle 4-48).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen</b>							
Erschöpfung							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	21,6 (20,63)	8,9 (0,87)	-0,24	0,815	-
Sunitinib	423	386	22,5 (21,75)	9,1 (0,90)	[-2,28; 1,80]		[-;-]
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	3,2 (10,98)	4,2 (0,50)	-2,36	< 0,001	-0,18
Sunitinib	423	386	2,7 (9,18)	6,6 (0,51)	[-3,52; -1,20]		[-0,28; -0,09]
Schmerzen							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	17,3 (22,54)	2,7 (0,87)	-0,67	0,521	-
Sunitinib	423	386	18,7 (23,91)	3,4 (0,91)	[-2,73; 1,39]		[-;-]
Dyspnoe							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	12,4 (21,18)	5,1 (0,90)	-2,49	0,021	-0,13
Sunitinib	423	386	12,3 (20,65)	7,6 (0,92)	[-4,61; -0,37]		[-0,23; -0,02]
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	20,1 (24,67)	-0,0 (0,86)	-1,71	0,098	-
Sunitinib	423	386	20,7 (27,22)	1,7 (0,89)	[-3,74; 0,32]		[-;-]
Appetitverlust							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	9,6 (20,42)	9,1 (1,00)	-2,82	0,019	-0,12
Sunitinib	423	386	11,1 (21,75)	11,9 (1,04)	[-5,16; -0,47]		[-0,21; -0,02]
Verstopfung							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	11,1 (22,69)	1,4 (0,78)	-0,56	0,550	-
Sunitinib	423	386	9,8 (19,51)	2,0 (0,80)	[-2,39; 1,27]		[-;-]
Diarrhö							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	4,2 (12,04)	13,4 (0,88)	0,91	0,389	-
Sunitinib	423	386	4,6 (12,91)	12,5 (0,91)	[-1,16; 2,97]		[-;-]
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	12,4 (22,49)	2,2 (0,99)	-1,05	0,383	-
Sunitinib	423	386	15,8 (25,33)	3,2 (1,02)	[-3,41; 1,31]		[-;-]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>FKSI-DRS</b>							
FKSI-DRS-Score							
Pembrolizumab + Axitinib	428	397	31,5 (4,19)	-1,2 (0,17)	0,00	0,990	-
Sunitinib	423	386	31,5 (4,16)	-1,2 (0,18)	[-0,40; 0,40]		[-;-]
<b>EuroQol Visuelle Analogskala</b>							
EuroQol Visuelle Analogskala							
Pembrolizumab + Axitinib	428	387	73,8 (18,69)	-3,5 (0,73)	1,47	0,093	-
Sunitinib	421	384	75,3 (19,05)	-5,0 (0,74)	[-0,25; 3,19]		[-;-]
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.</p> <p>d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz &lt; 0,05 ist.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: mixed-effect model repeated measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Teilpopulation a)) – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen</b>							
Erschöpfung							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	20,1 (19,15)	11,5 (1,52)	1,04	0,333	-
Sunitinib	372	344	20,9 (20,55)	10,5 (1,57)	[-1,07; 3,14]		[-;-]
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	2,6 (9,31)	4,1 (0,84)	-1,86	0,002	-0,15
Sunitinib	372	344	2,0 (7,58)	6,0 (0,87)	[-3,02; -0,69]		[-0,24; -0,06]
Schmerzen							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	16,1 (21,05)	5,3 (1,55)	-0,07	0,949	-
Sunitinib	372	344	17,1 (22,15)	5,4 (1,60)	[-2,22; 2,08]		[-;-]
Dyspnoe							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	12,1 (20,51)	6,0 (1,58)	-1,29	0,249	-
Sunitinib	372	344	11,2 (19,79)	7,3 (1,63)	[-3,47; 0,90]		[-;-]
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	19,8 (24,76)	1,8 (1,53)	-1,17	0,277	-
Sunitinib	372	344	20,3 (26,58)	3,0 (1,58)	[-3,28; 0,94]		[-;-]
Appetitverlust							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	7,6 (17,12)	10,1 (1,76)	-2,40	0,054	-
Sunitinib	372	344	8,9 (18,48)	12,5 (1,82)	[-4,84; 0,04]		[-;-]
Verstopfung							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	9,6 (20,43)	1,4 (1,34)	0,10	0,913	-
Sunitinib	372	344	9,3 (19,15)	1,3 (1,39)	[-1,76; 1,96]		[-;-]
Diarrhö							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	4,6 (12,56)	13,1 (1,58)	0,98	0,378	-
Sunitinib	372	344	4,8 (13,07)	12,2 (1,64)	[-1,21; 3,17]		[-;-]
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	12,1 (22,74)	6,4 (1,77)	-0,14	0,910	-
Sunitinib	372	344	15,6 (25,18)	6,5 (1,82)	[-2,60; 2,32]		[-;-]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>FKSI-DRS</b>							
FKSI-DRS Gesamtscore							
Pembrolizumab + Axitinib	373	349	31,8 (4,02)	-1,4 (0,29)	-0,28	0,166	-
Sunitinib	372	344	31,9 (3,81)	-1,2 (0,30)	[-0,68; 0,12]		[-;-]
<b>EuroQol Visuelle Analogskala</b>							
EuroQol Visuelle Analogskala							
Pembrolizumab + Axitinib	373	340	75,3 (18,09)	-3,6 (1,28)	0,48	0,593	-
Sunitinib	371	342	76,9 (18,08)	-4,1 (1,31)	[-1,29; 2,25]		[-;-]
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC)) c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Teilpopulation b)) – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>f</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Symptomsubskalen</b>							
Erschöpfung							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	32,6 (26,87)	0,3 (3,15)	-12,71	0,001	-0,57
Sunitinib	51	42	35,7 (26,61)	13,0 (3,50)	[-20,20; -5,22]		[-0,90; -0,23]
Übelkeit und Erbrechen							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	8,0 (18,51)	1,2 (2,26)	-7,83	0,005	-0,47
Sunitinib	51	42	8,3 (16,56)	9,1 (2,47)	[-13,19; -2,47]		[-0,80; -0,15]
Schmerzen							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	26,4 (29,94)	-3,5 (3,02)	-6,34	0,086	-
Sunitinib	51	42	31,7 (32,68)	2,9 (3,34)	[-13,59; 0,91]		[-;-]
Dyspnoe							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	14,6 (25,64)	0,2 (3,36)	-13,64	0,001	-0,61
Sunitinib	51	42	20,6 (25,45)	13,8 (3,67)	[-21,68; -5,59]		[-0,96; -0,25]
Schlaflosigkeit							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	22,2 (24,15)	-2,0 (2,98)	-7,71	0,034	-0,35
Sunitinib	51	42	24,6 (32,14)	5,7 (3,26)	[-14,82; -0,60]		[-0,67; -0,03]
Appetitverlust							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	24,3 (32,79)	-0,0 (3,53)	-6,01	0,159	-
Sunitinib	51	42	29,4 (34,69)	6,0 (3,87)	[-14,41; 2,40]		[-;-]
Verstopfung							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	21,5 (33,33)	-3,2 (3,15)	-6,03	0,111	-
Sunitinib	51	42	13,5 (22,16)	2,9 (3,42)	[-13,49; 1,43]		[-;-]
Diarrhö							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	1,4 (6,73)	10,1 (2,77)	0,59	0,859	-
Sunitinib	51	42	2,4 (11,39)	9,5 (3,04)	[-5,98; 7,17]		[-;-]
Finanzielle Schwierigkeiten							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	15,3 (20,58)	-2,7 (3,32)	-8,64	0,032	-0,39
Sunitinib	51	42	17,5 (26,79)	6,0 (3,61)	[-16,51; -0,78]		[-0,74; -0,04]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>FKSI-DRS</b>							
FKSI-DRS Gesamtscore							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	29,1 (4,67)	0,9 (0,69)	2,74	0,001	0,60
Sunitinib	51	42	28,1 (5,27)	-1,8 (0,76)	[1,09; 4,39]		[0,24; 0,96]
<b>EuroQol Visuelle Analogskala</b>							
EuroQol Visuelle Analogskala							
Pembrolizumab + Axitinib	55	47	63,3 (19,85)	4,5 (2,79)	9,90	0,003	0,55
Sunitinib	50	42	62,1 (21,73)	-5,4 (2,98)	[3,52; 16,28]		[0,20; 0,91]
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))</p> <p>c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.</p> <p>d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz &lt; 0,05 ist.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

### EORTC QLQ-C30

Bei der Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum insgesamt in den drei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-46 und Abbildung 4-16 bis Abbildung 4-24). Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe), Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum insgesamt folgendes Bild: Für Teilpopulation a) zeigt sich in der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-47 und Abbildung 4-25 bis Abbildung 4-33). Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Teilpopulation a) kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden. Für Teilpopulation b) zeigt sich in folgenden Symptomskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-48 und Abbildung 4-34 bis Abbildung 4-42):

- Erschöpfung (Fatigue), Atemnot (Dyspnoe): Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert -0,2 nicht mit ein, so dass von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann. In der Teilpopulation b) kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der beiden Symptomskalen Erschöpfung (Fatigue) (SMD = -0,57 [95 %-KI: -0,90; -0,23]) und Atemnot (Dyspnoe) (SMD = -0,61 [95 %-KI: -0,96; -0,25]) des EORTC QLQ-C30 von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.
- Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit: Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Teilpopulation b) kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der beiden Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen und Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

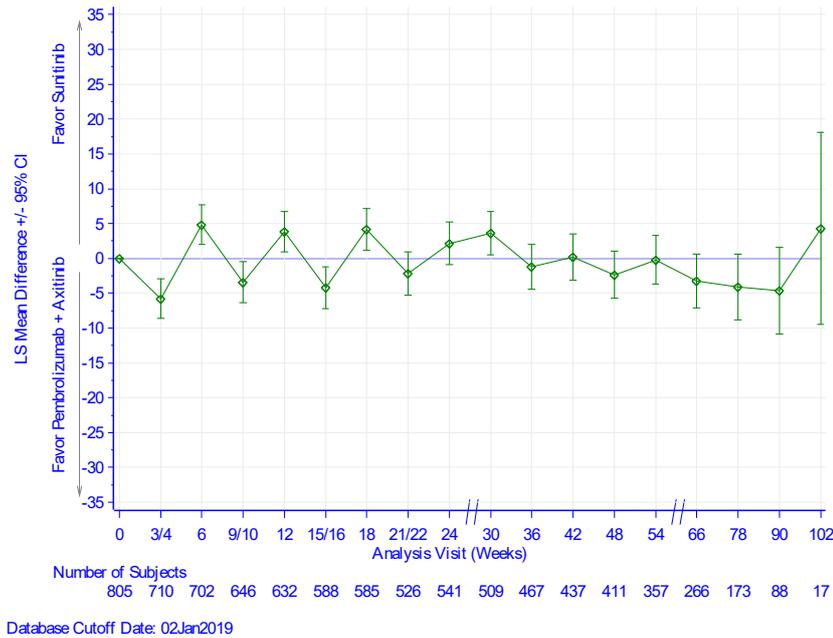


Abbildung 4-16: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

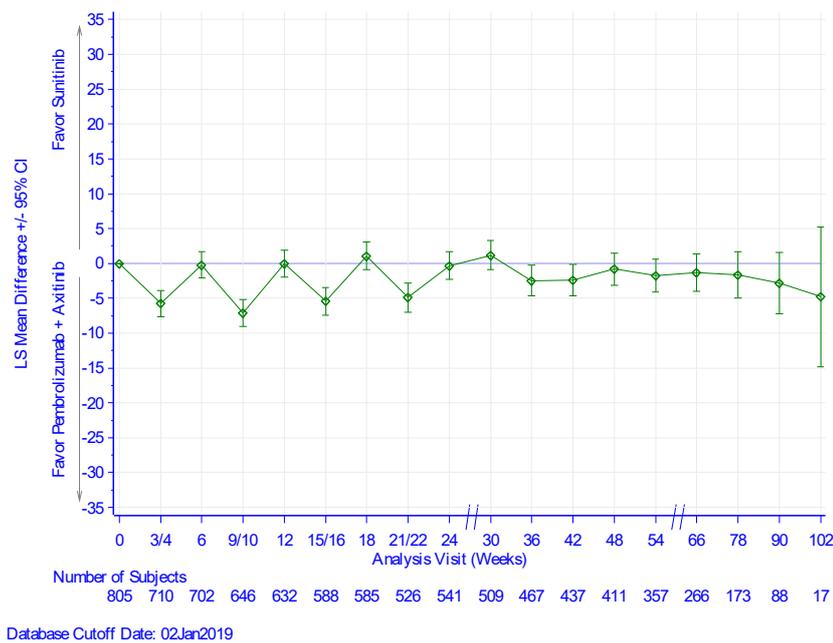


Abbildung 4-17: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

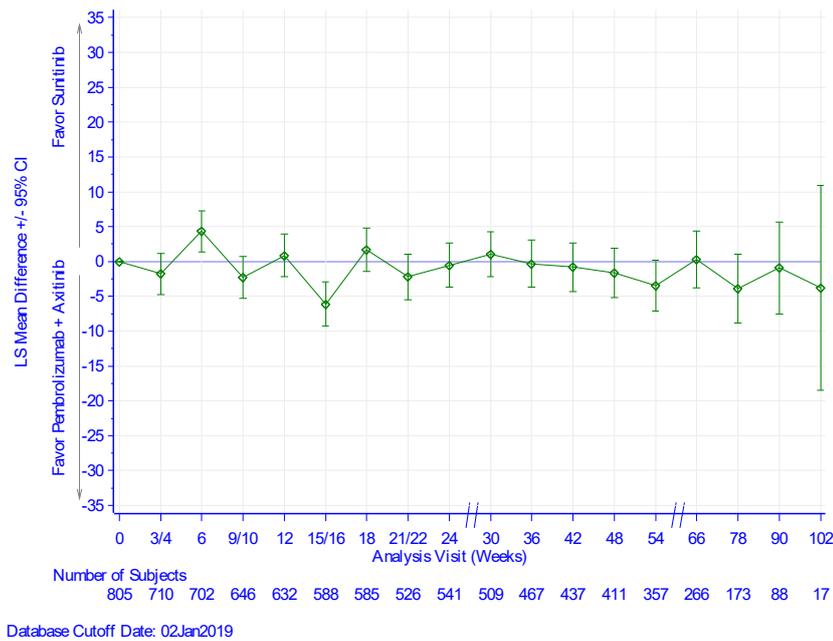


Abbildung 4-18: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

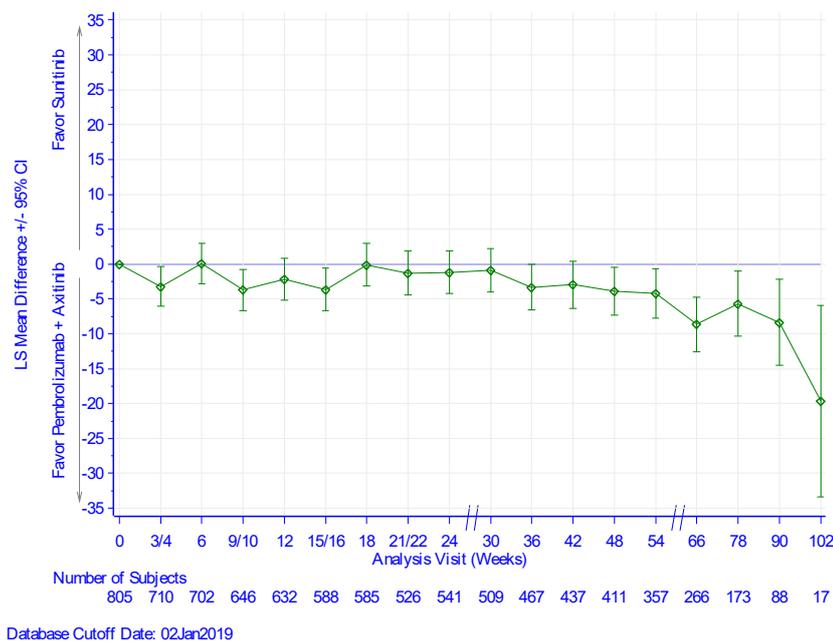


Abbildung 4-19: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

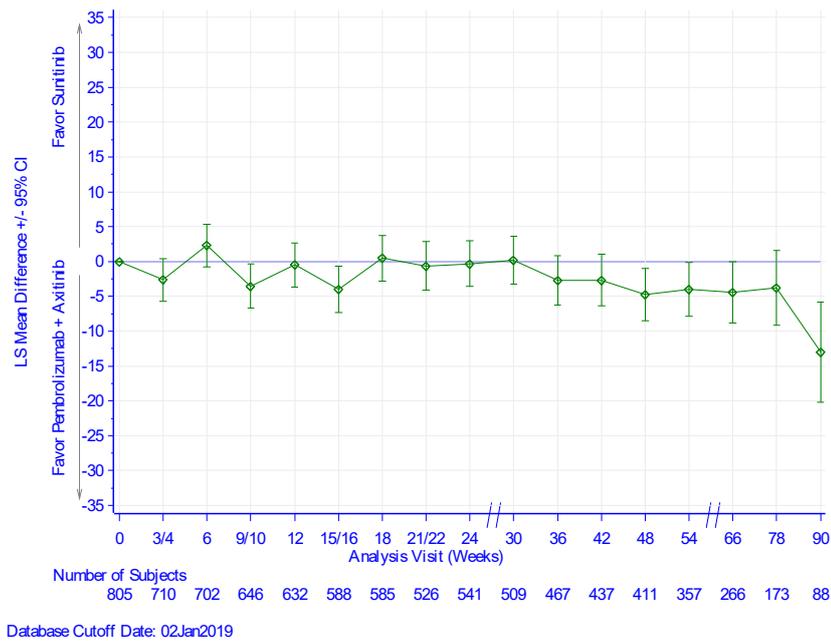


Abbildung 4-20: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

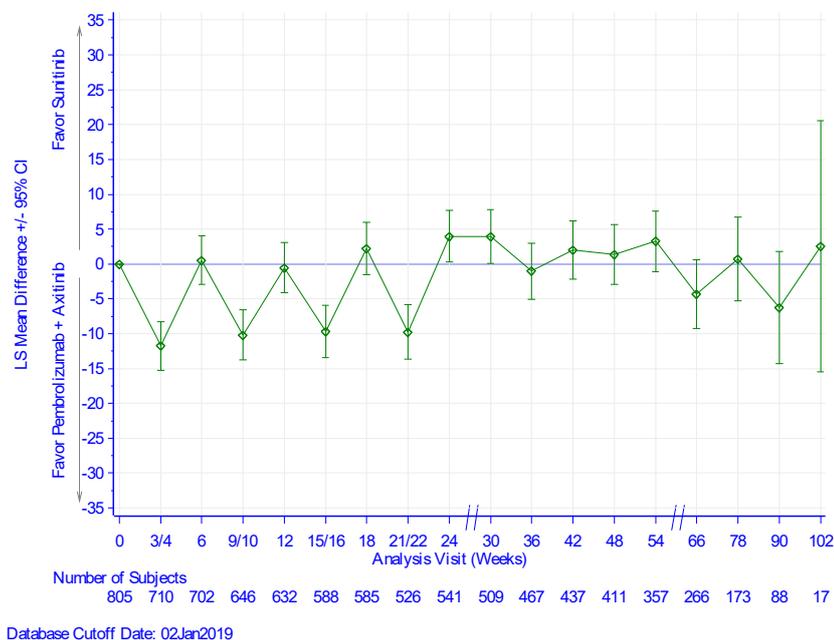


Abbildung 4-21: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

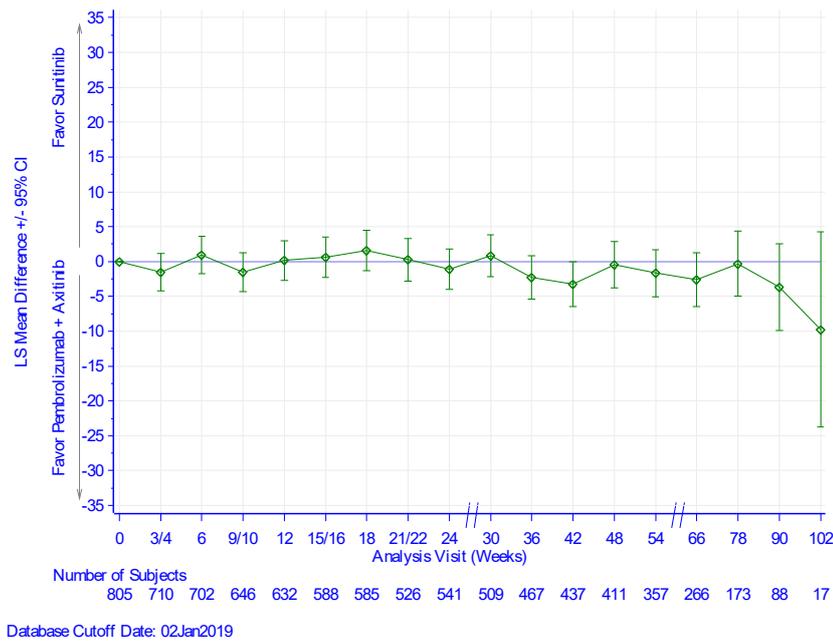


Abbildung 4-22: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

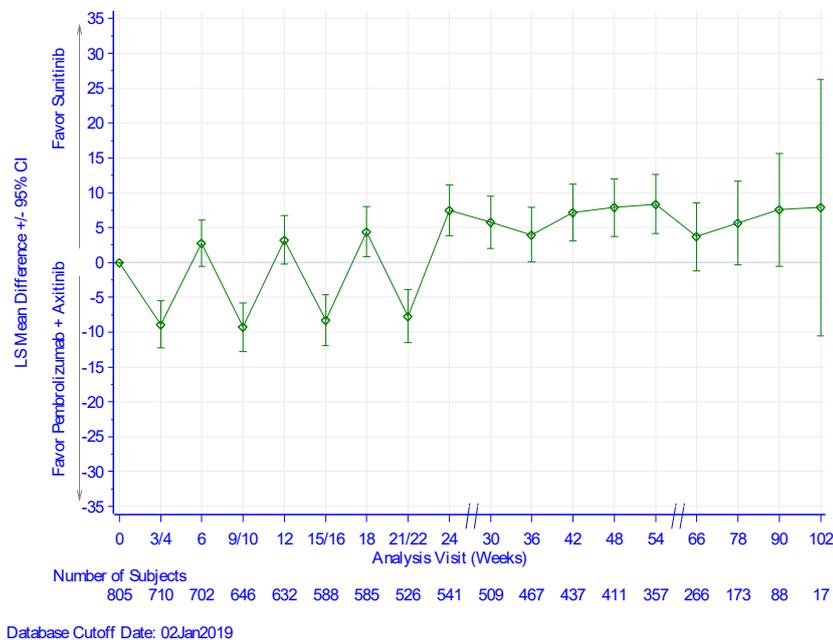


Abbildung 4-23: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

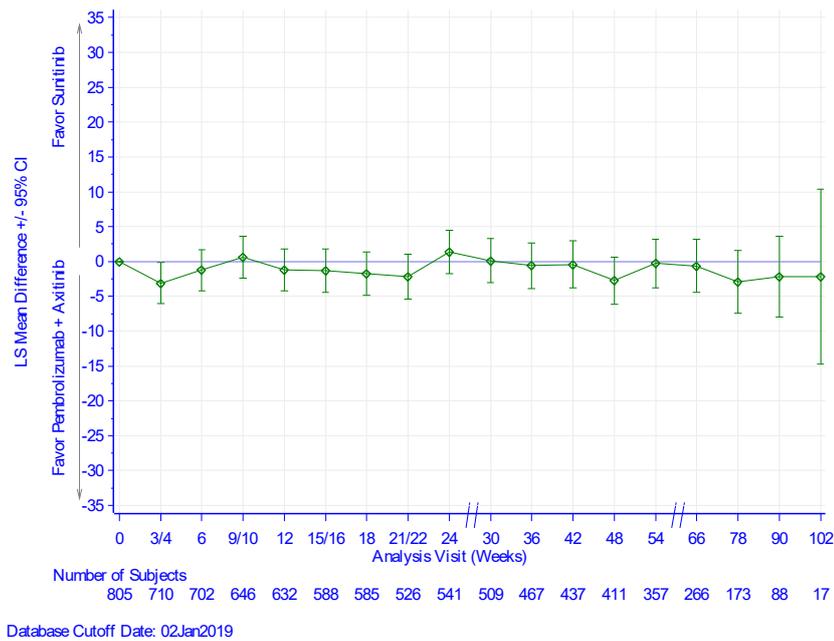


Abbildung 4-24: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

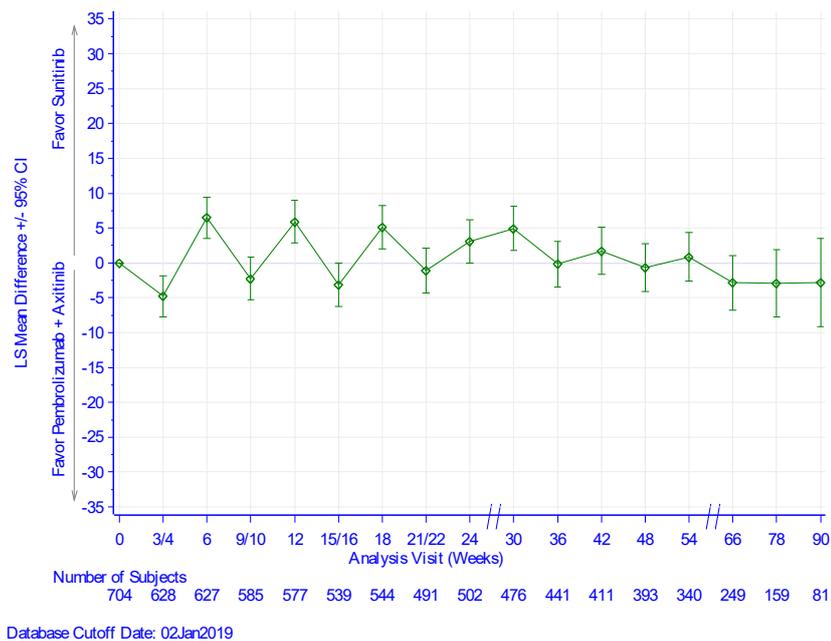
*EORTC QLQ-C30: Teilpopulation a)*

Abbildung 4-25: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

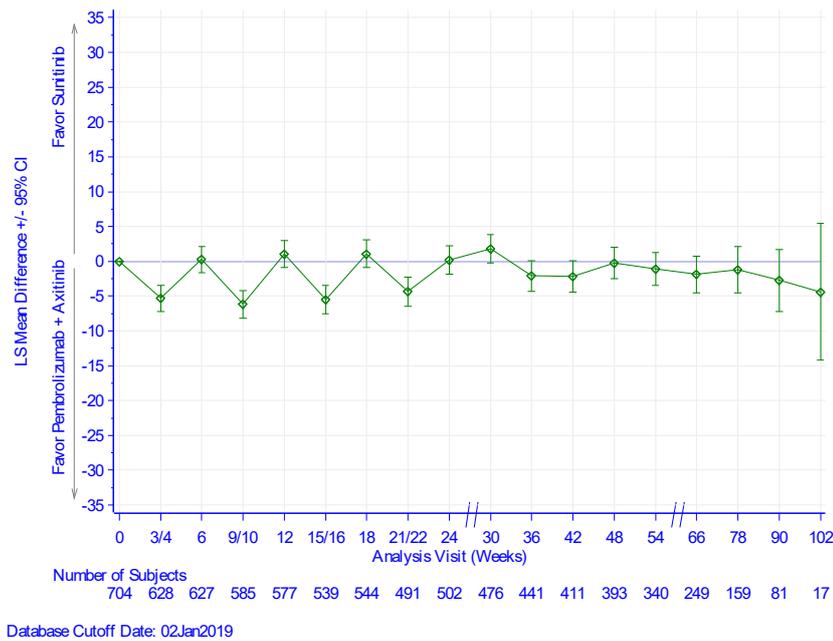


Abbildung 4-26: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

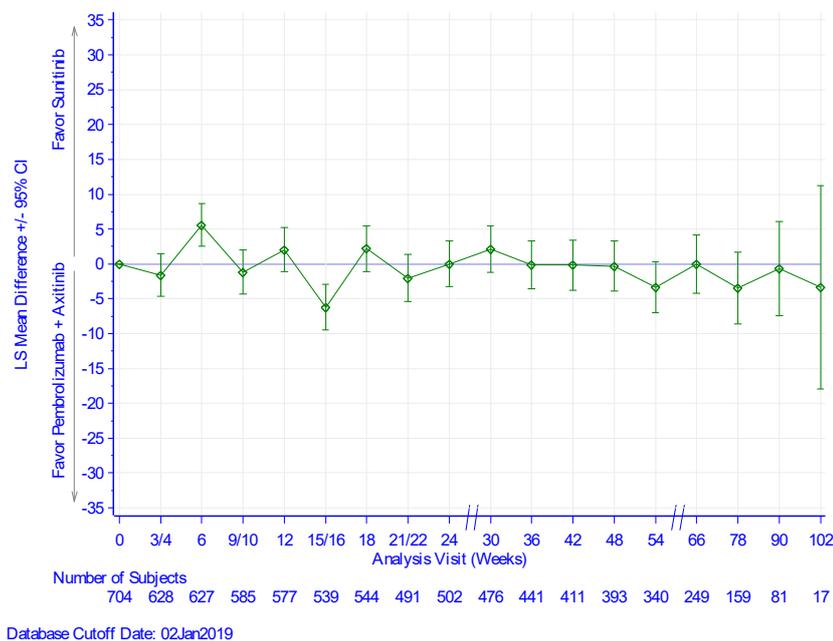


Abbildung 4-27: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

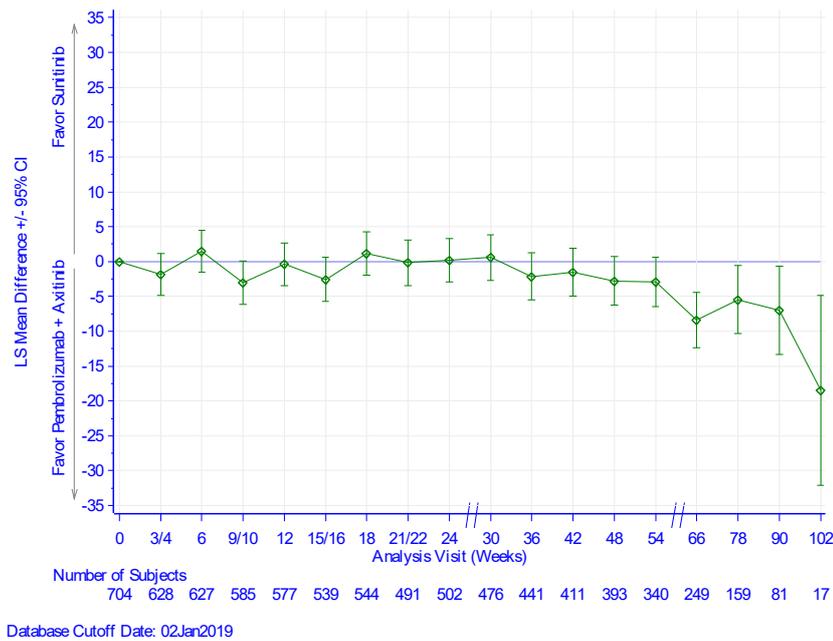


Abbildung 4-28: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

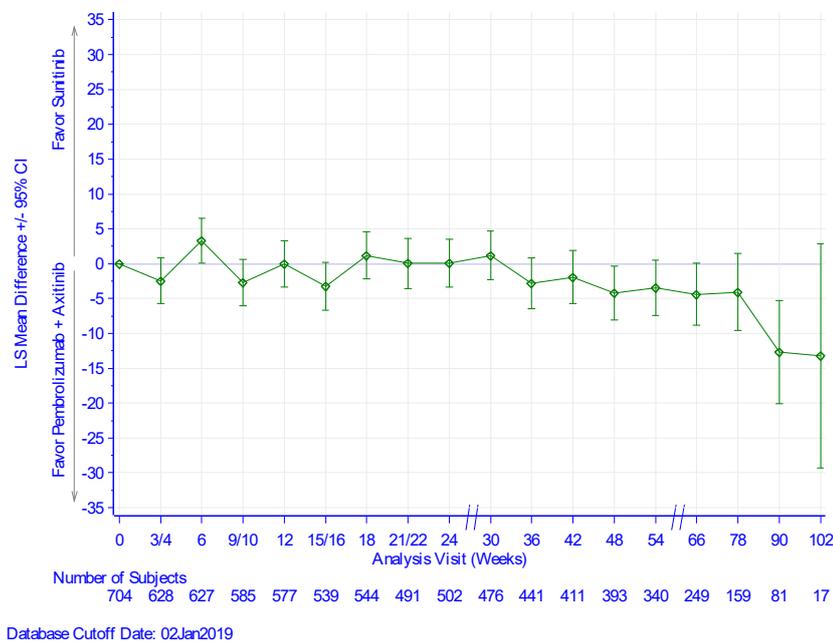


Abbildung 4-29: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

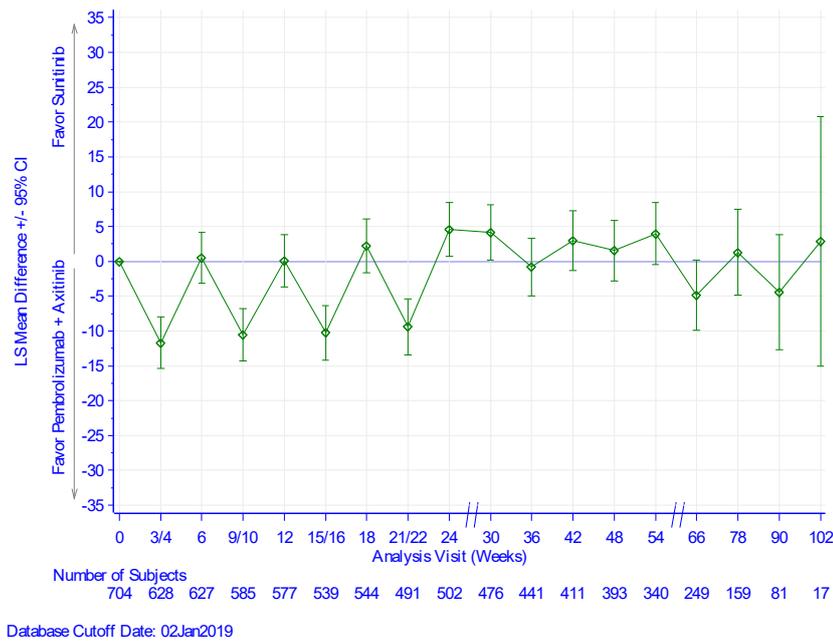


Abbildung 4-30: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

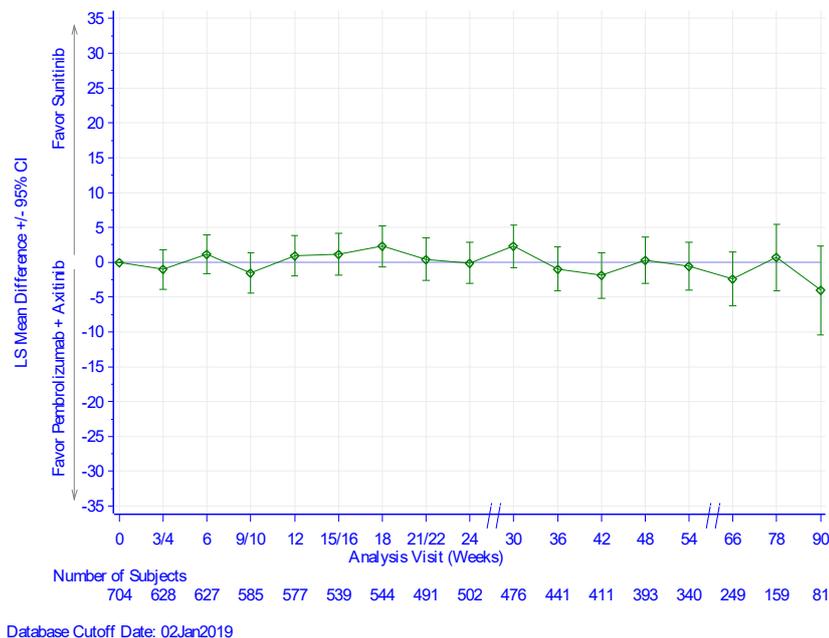


Abbildung 4-31: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

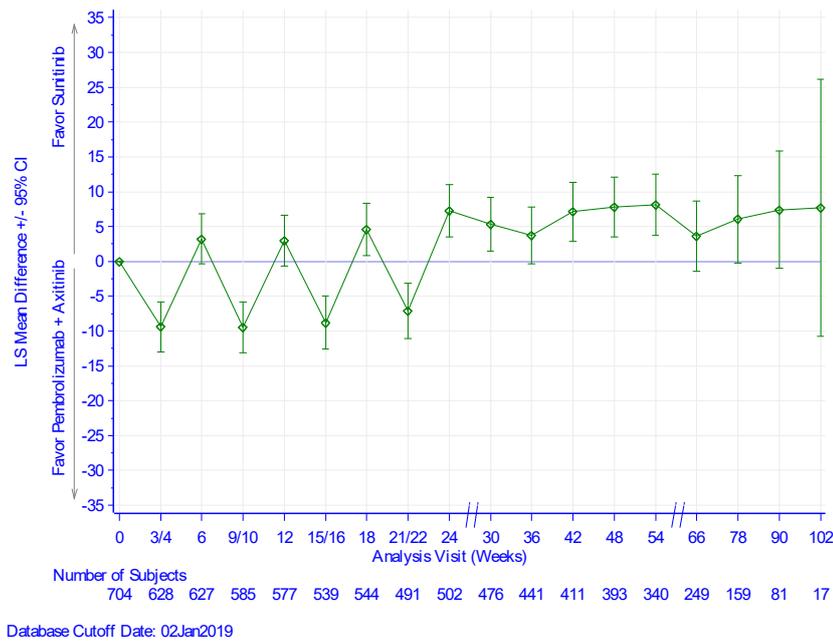


Abbildung 4-32: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

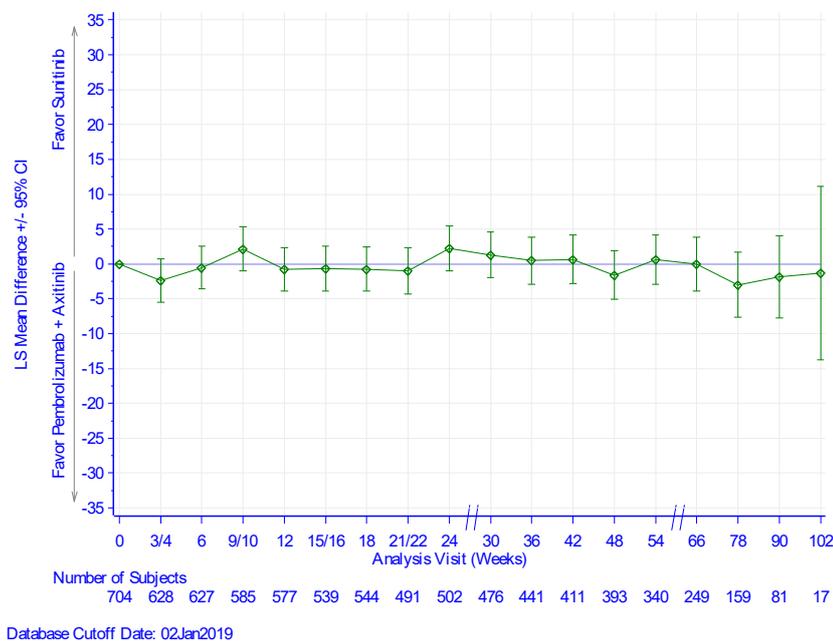


Abbildung 4-33: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

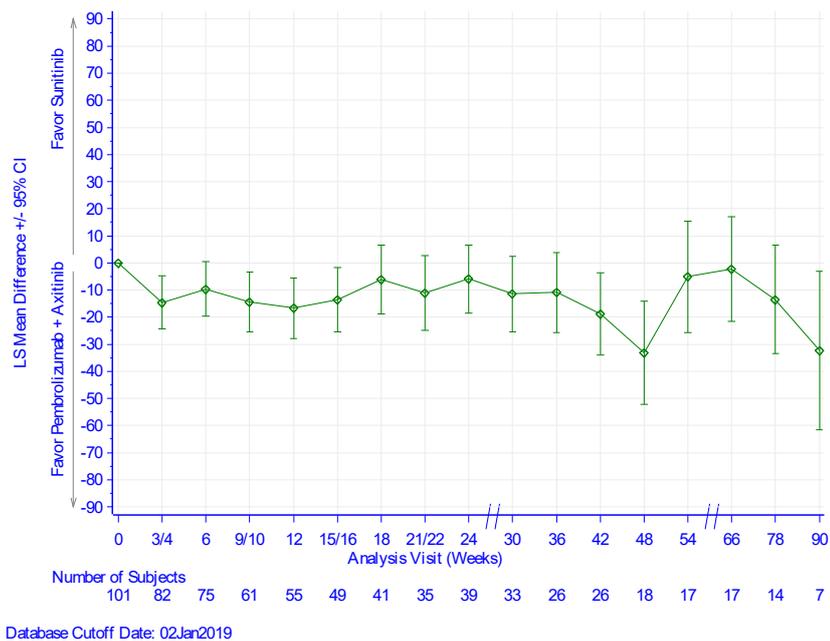
*EORTC QLQ-C30: Teilpopulation b)*

Abbildung 4-34: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

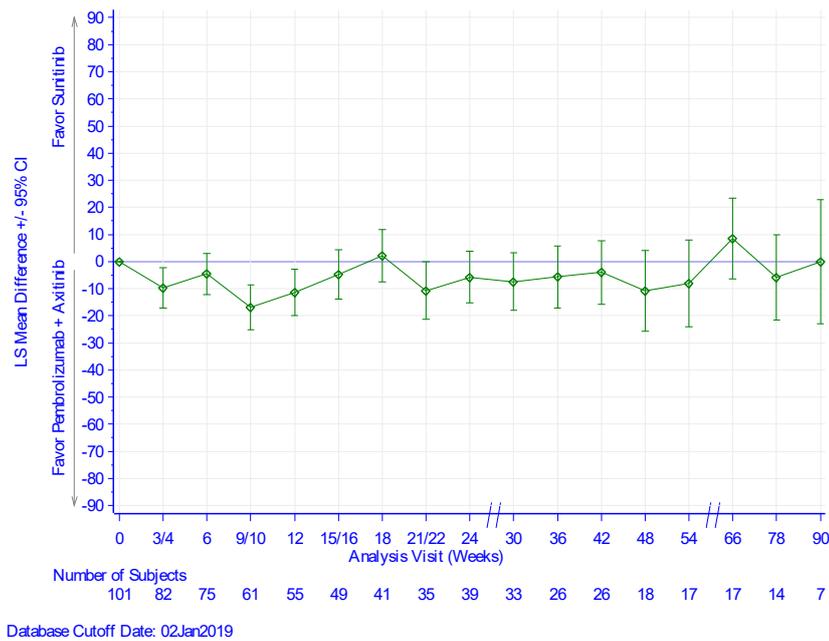


Abbildung 4-35: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

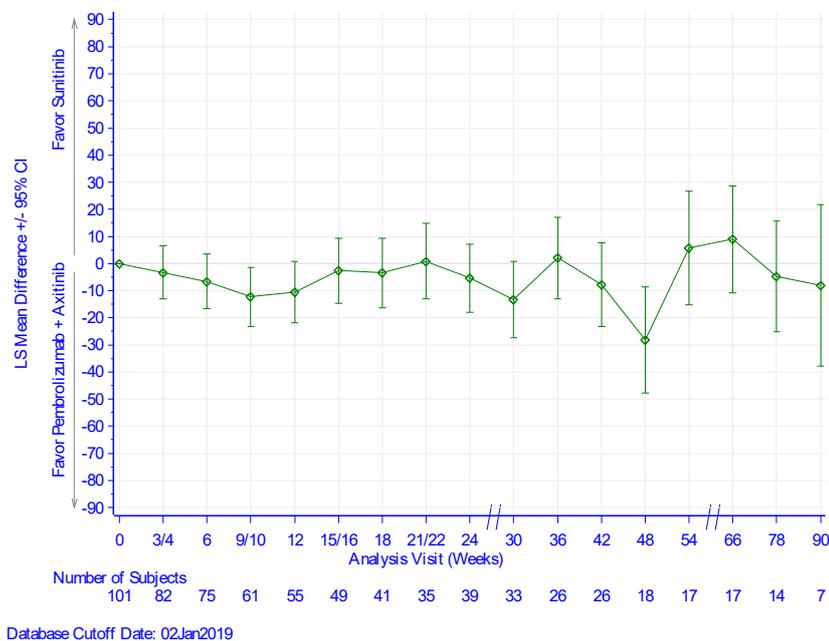


Abbildung 4-36: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

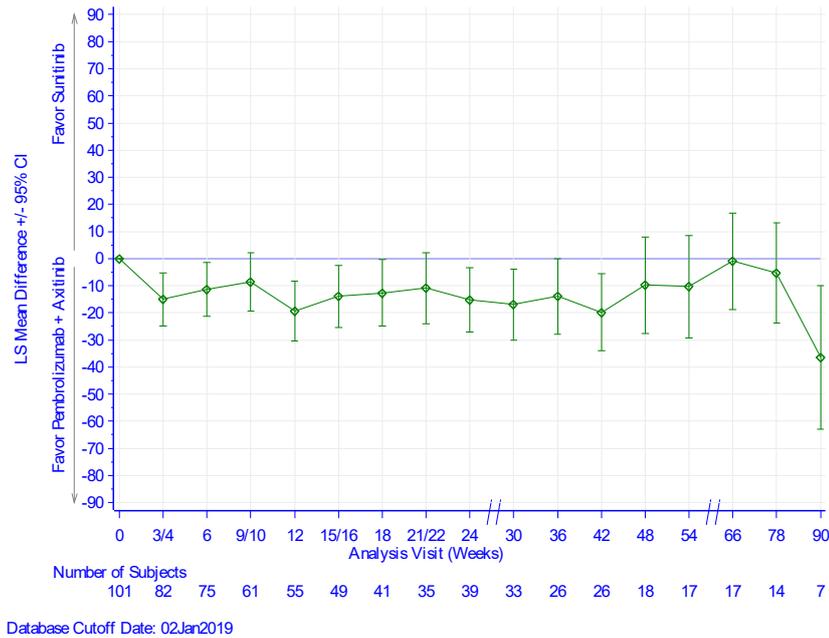


Abbildung 4-37: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

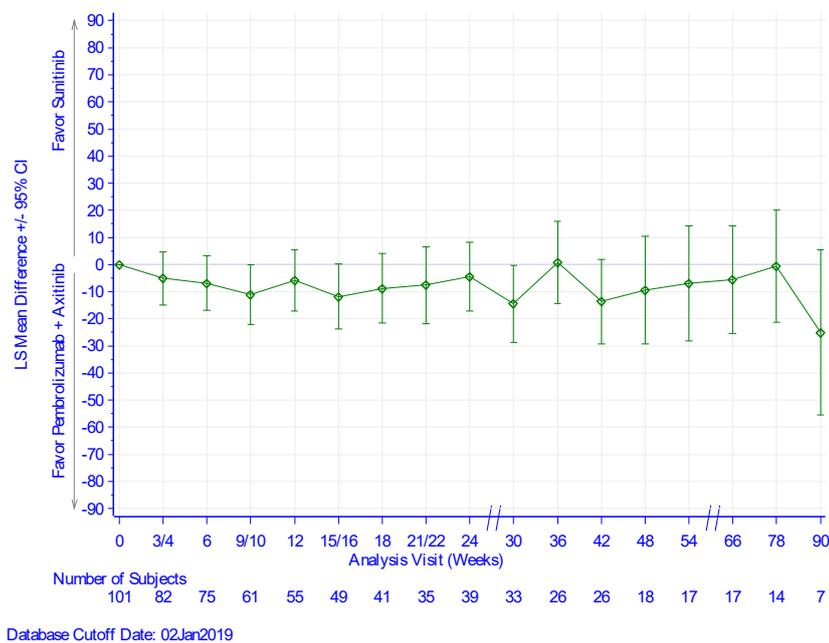


Abbildung 4-38: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

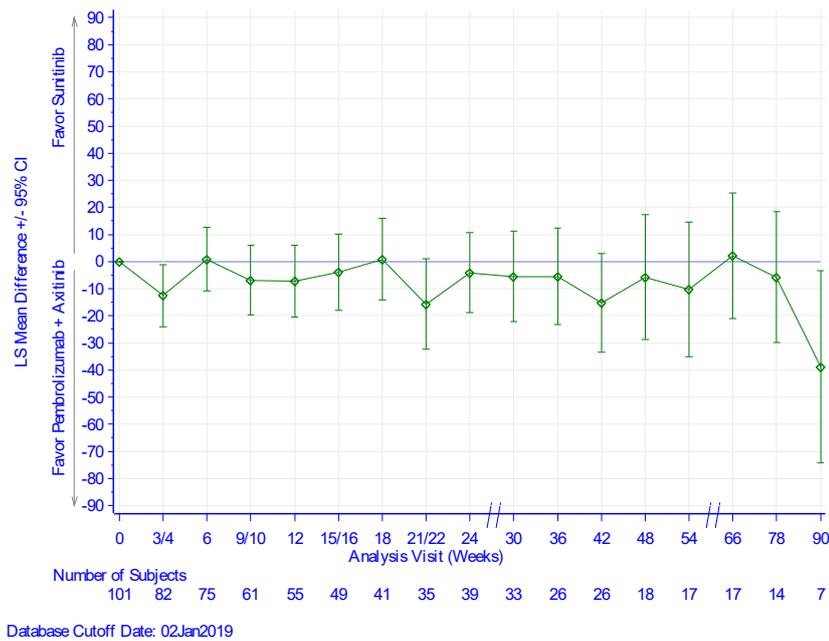


Abbildung 4-39: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

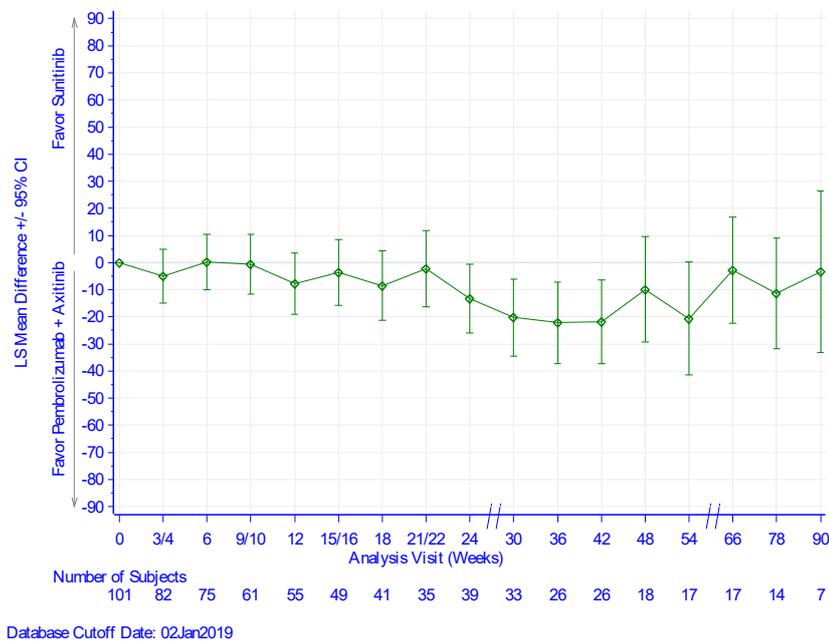


Abbildung 4-40: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

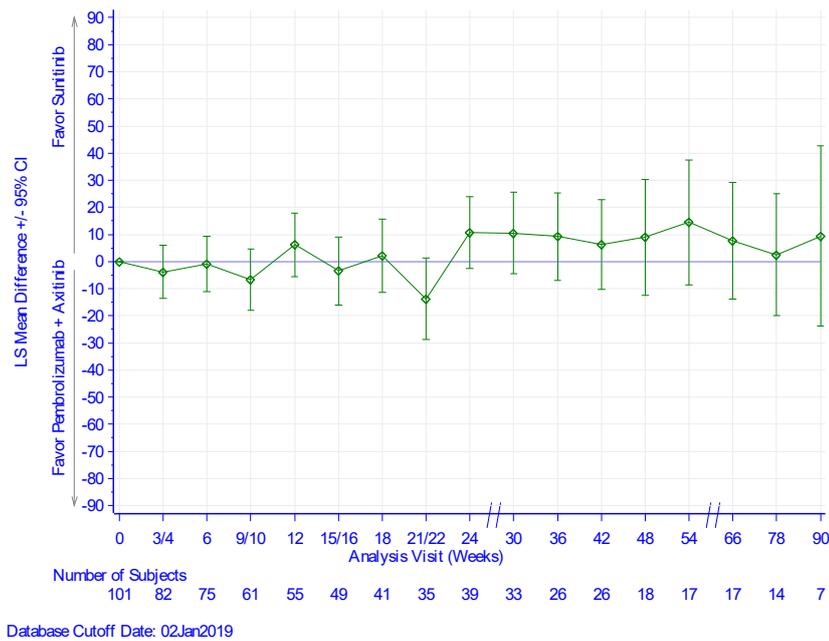


Abbildung 4-41: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

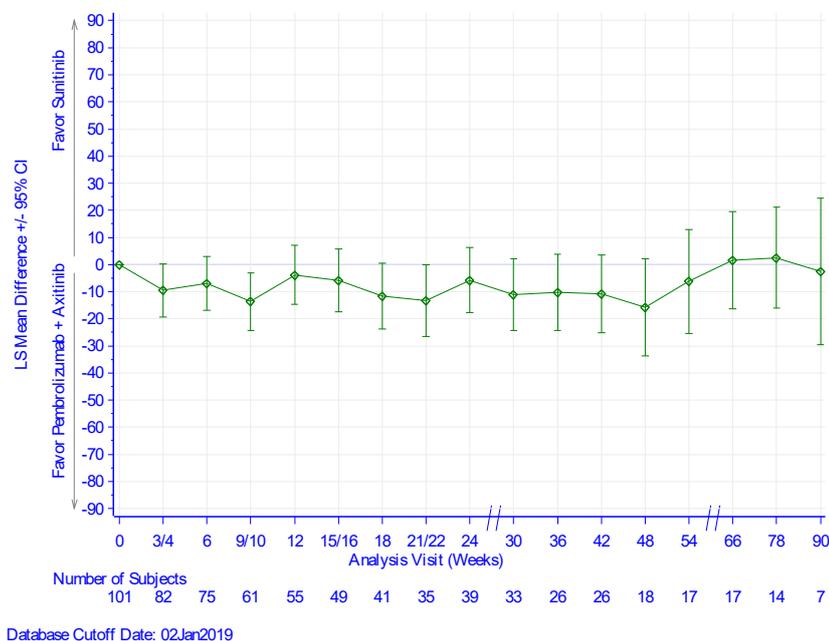


Abbildung 4-42: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

## FKSI-DRS

Bei der Auswertung des FKSI-DRS zeigt sich hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (Tabelle 4-46 und Abbildung 4-43)

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den FKSI-DRS hinsichtlich der Änderung der Krankheitssymptomatik über den Beobachtungszeitraum insgesamt folgendes Bild: Für Teilpopulation a) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (Tabelle 4-47 und Abbildung 4-44). Für Teilpopulation b) zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-48 und Abbildung 4-45): Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, so dass von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann. In der Teilpopulation b) kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß des FKSI-DRS Gesamtscores (SMD = 0,60 [95 %-KI: 0,24; 0,96]) von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

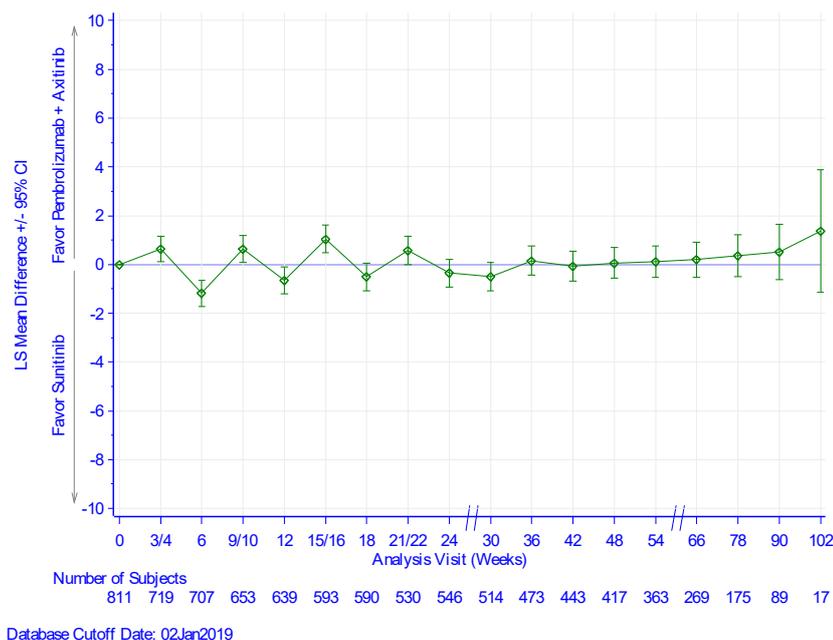


Abbildung 4-43: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*FKSI-DRS: Teilpopulation a)*

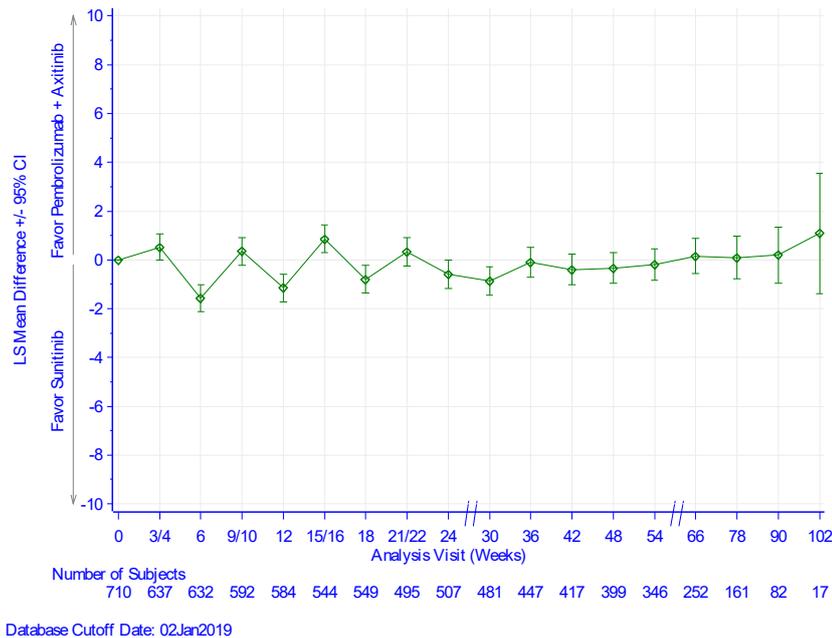


Abbildung 4-44: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*FKSI-DRS: Teilpopulation b)*

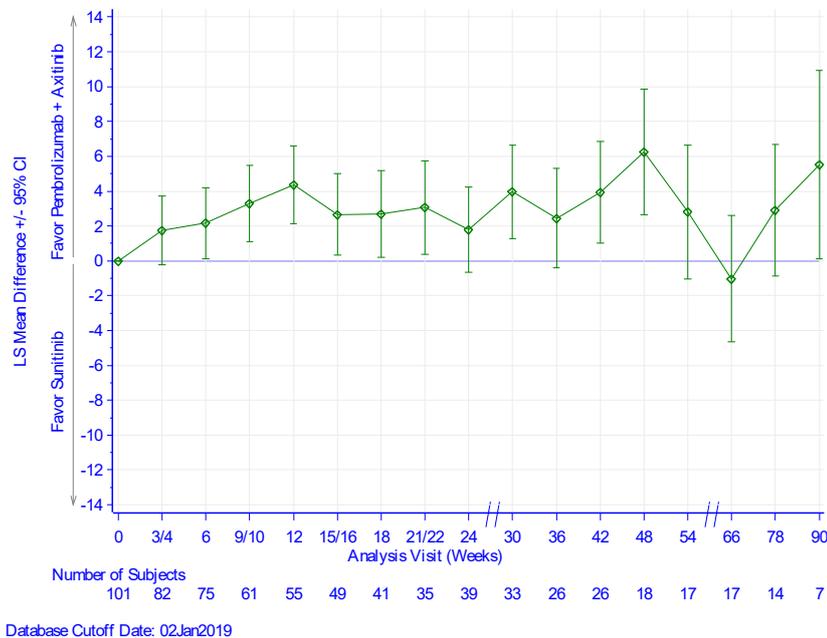


Abbildung 4-45: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

## EQ-5D VAS

Bei der Auswertung der EQ-5D VAS zeigt sich hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands über den Beobachtungszeitraum insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (Tabelle 4-46 und Abbildung 4-46)

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die EQ-5D VAS hinsichtlich der Änderung des Gesundheitszustands über den Beobachtungszeitraum insgesamt folgendes Bild: Für Teilpopulation a) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (Tabelle 4-47 und Abbildung 4-47). Für Teilpopulation b) zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied der EQ-5D VAS zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (SMD = 0,55 [95 %-KI: 0,20; 0,91]) (Tabelle 4-48 und Abbildung 4-48). Die untere Grenze des 95 %-KI beträgt bei drei Nachkommastellen 0,197. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

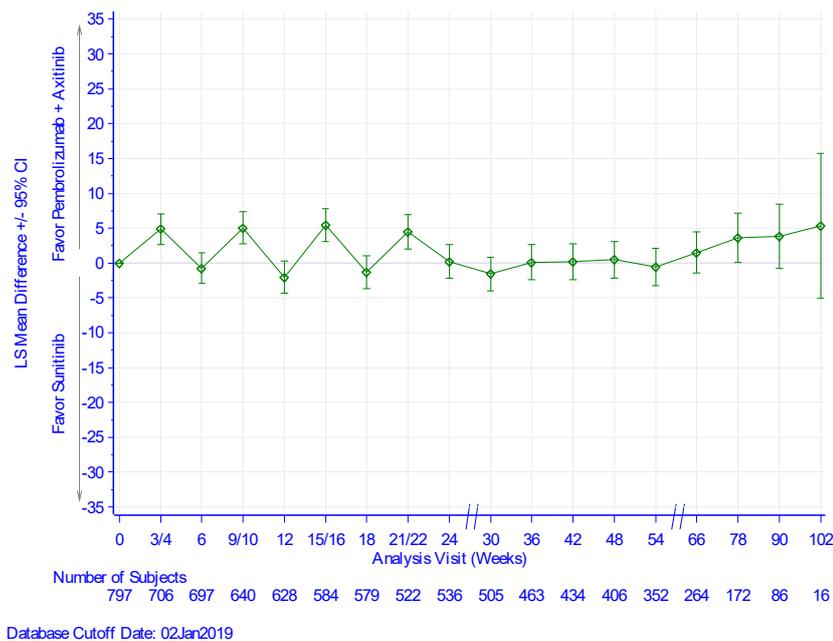


Abbildung 4-46: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*EQ-5D VAS: Teilpopulation a)*

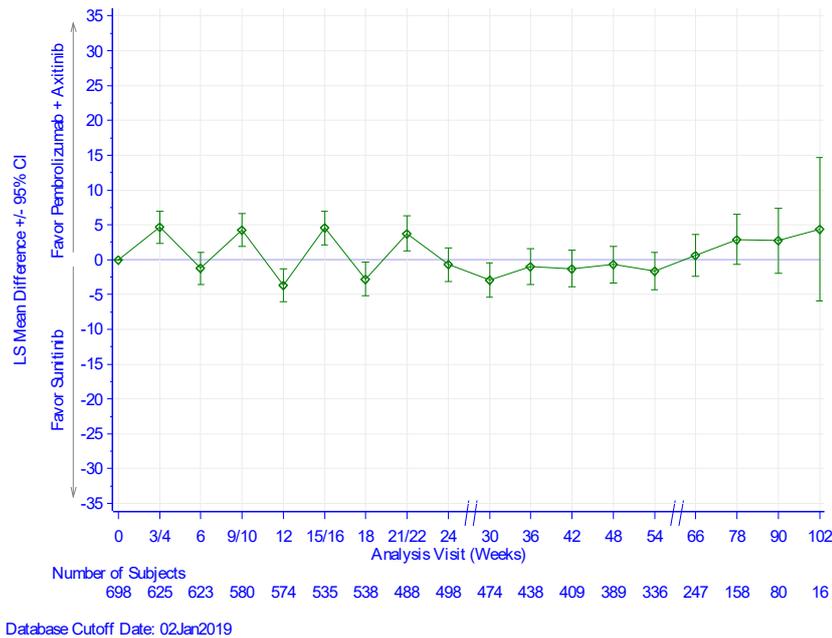


Abbildung 4-47: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*EQ-5D VAS: Teilpopulation b)*

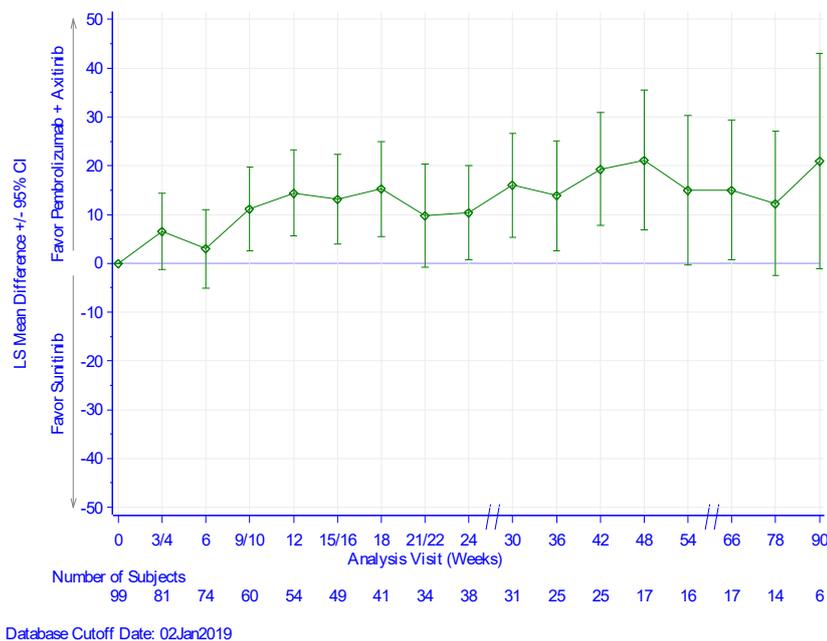


Abbildung 4-48: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

***Nebenanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*****EORTC QLQ-C30***Symptomskala Erschöpfung*

Aus Tabelle 4-49 und Abbildung 4-49 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-65 und Abbildung 4-50) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-57).

Tabelle 4-49: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	21,7 (20,6)	23,4 (22,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	30,1 (21,4)	35,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	31,1 (21,4)	26,5 (21,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	30,5 (22,6)	33 (23,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	30,1 (22,5)	24,9 (21,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	30,5 (23,5)	33,9 (24,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	30,7 (23,4)	25,7 (23,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	29,4 (23,3)	31,1 (21,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	28,9 (23)	24,5 (21,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	28,4 (22,2)	23,7 (20)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	25,9 (21,2)	25,2 (21,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	25,9 (20,8)	25 (21,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	25,1 (20)	24,4 (20,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	26 (21,5)	25,2 (20,8)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	25,8 (21,5)	26,9 (19,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	24,9 (20,8)	25,1 (22,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	26,7 (20,5)	28,1 (23,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 77,8	0; 88,9
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	25 (16,5)	18,9 (14,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 44,4	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-50: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	20,1 (19,1)	21,2 (20,7)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	30,4 (21,7)	34,4 (25,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	33,3 (11,1; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	31,5 (21,8)	25,1 (20,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 44,4)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	30,8 (22,5)	31,9 (22,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	30,9 (22,3)	23,9 (21)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	30,7 (22,8)	33 (23,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 44,4)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	30,7 (22,9)	24,8 (22,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	29,8 (22,8)	30,8 (21,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	29,3 (22,7)	24,4 (21,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	28,6 (21,7)	22,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	26 (21,1)	24,7 (20,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	26,4 (20,9)	24 (20,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	25,5 (20,2)	24 (20,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	26,1 (21,3)	25,3 (21)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	25,6 (21,3)	26,5 (18,6)
Median (Q1; Q3)	27,8 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 88,9
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	25,5 (20,6)	24,5 (21,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	26,6 (21,3)	26,9 (22,9)
Median (Q1; Q3)	27,8 (5,6; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 77,8	0; 88,9
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	25 (16,5)	18,9 (14,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	22,2 (0; 33,3)
Min, Max	0; 44,4	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-51: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	32,2 (26,6)	39,3 (27,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 55,6)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	27,3 (18,8)	43,6 (29,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	26,9 (16,9)	38,1 (23,9)
Median (Q1; Q3)	33,3 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 66,7	0; 88,9
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	27,3 (23,9)	43,7 (26,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 88,9	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	21,9 (22,7)	35,5 (21,3)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (22,2; 55,6)
Min, Max	0; 77,8	0; 66,7
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	28,5 (30,4)	45 (26,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 44,4)	44,4 (33,3; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 88,9
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	31,2 (28,6)	38,3 (33,5)
Median (Q1; Q3)	27,8 (0; 55,6)	33,3 (0; 55,6)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	25,2 (28,7)	37 (15,9)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 33,3)	33,3 (33,3; 50)
Min, Max	0; 100	0; 55,6
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	24,4 (25,5)	27,1 (25)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	27,8 (5,6; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 88,9
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	25,9 (27,5)	43,5 (30,5)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	44,4 (22,2; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	24,8 (22,4)	37,8 (32,8)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (11,1; 55,6)
Min, Max	0; 77,8	0; 100

EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	19,8 (19,3)	45,7 (38,7)
Median (Q1; Q3)	11,1 (0; 33,3)	44,4 (11,1; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	20 (15,3)	37,8 (16,9)
Median (Q1; Q3)	22,2 (0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 44,4	22,2; 66,7
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	25,7 (23,9)	25 (10,6)
Median (Q1; Q3)	22,2 (5,6; 33,3)	27,8 (16,7; 33,3)
Min, Max	0; 88,9	11,1; 33,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	27,8 (24,6)	37,8 (37,4)
Median (Q1; Q3)	22,2 (11,1; 33,3)	33,3 (22,2; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	20,4 (22,6)	36,1 (37,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	27,8 (11,1; 61,1)
Min, Max	0; 77,8	0; 88,9
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	27 (14,1)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (22,2; 33,3)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 44,4	33,3; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

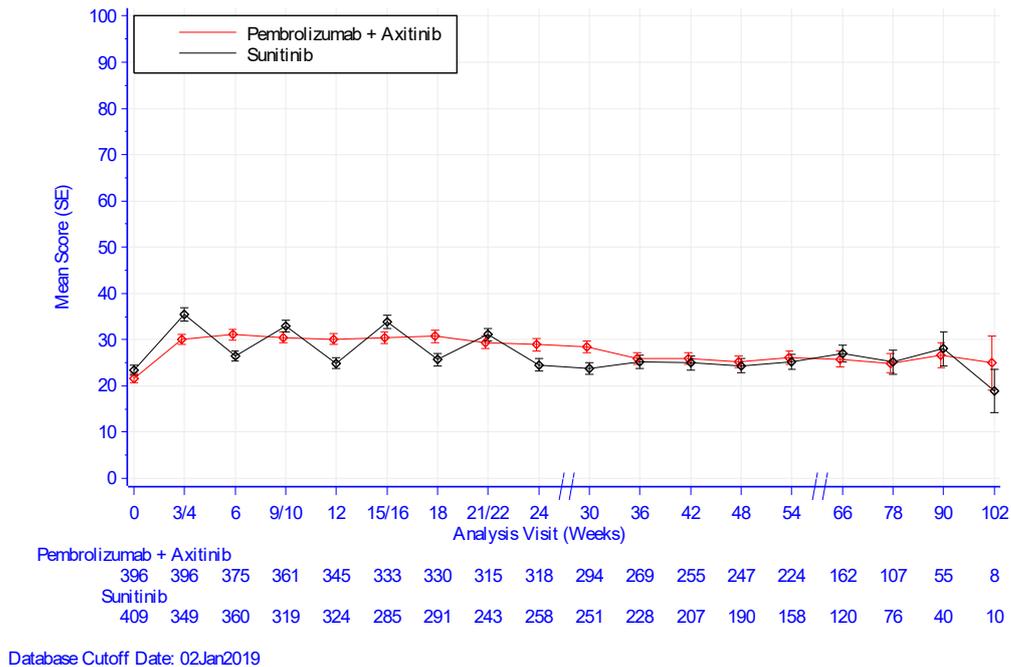


Abbildung 4-49: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

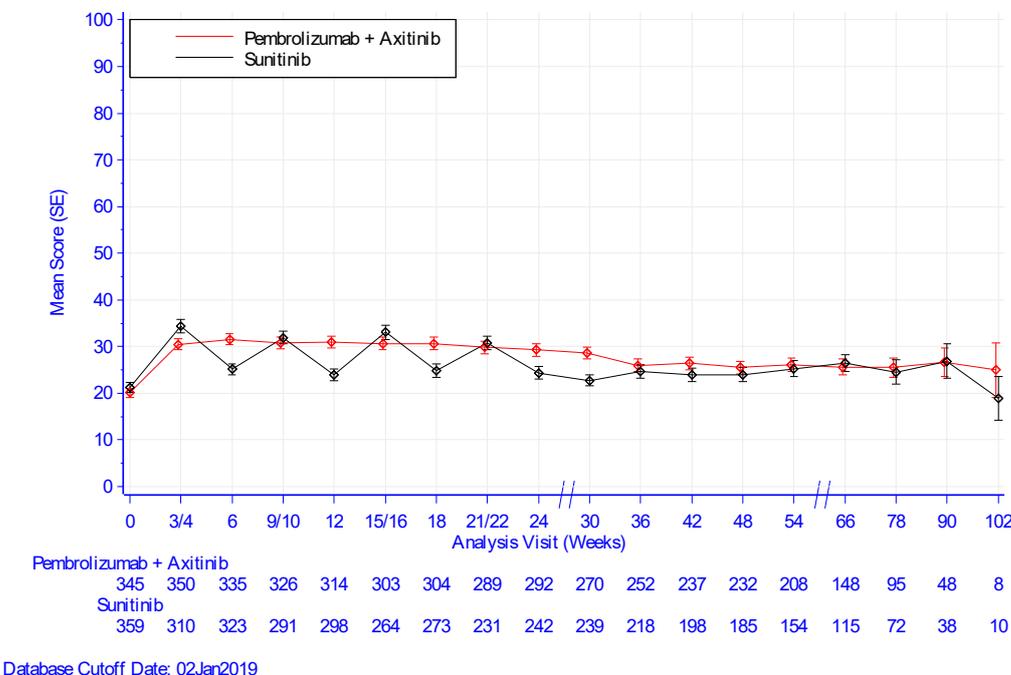


Abbildung 4-50: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

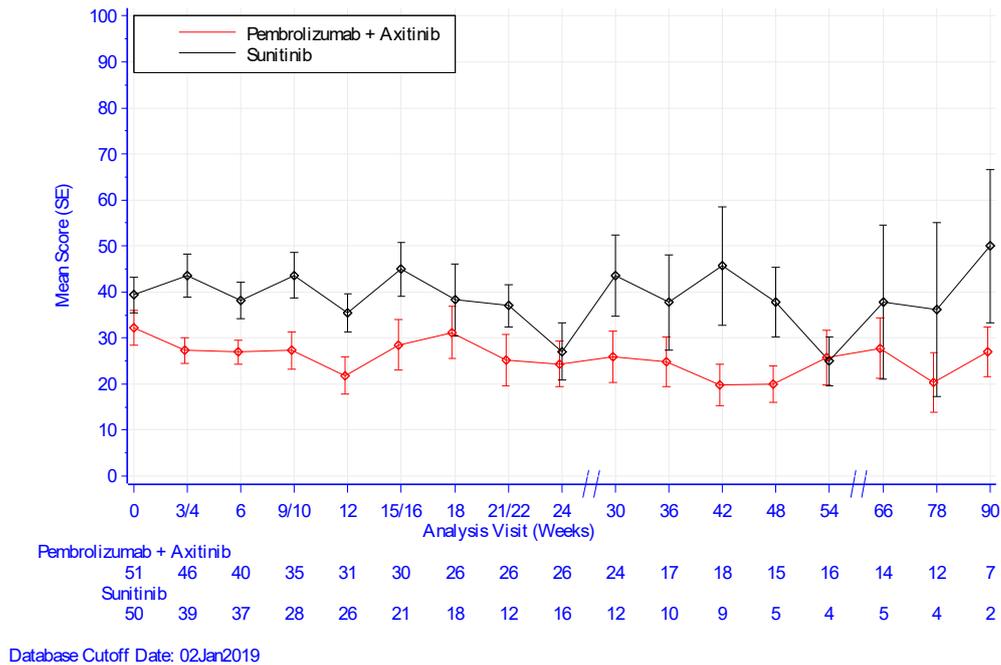


Abbildung 4-51: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Symptomskala Übelkeit und Erbrechen

Aus Tabelle 4-52 und Abbildung 4-52 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-53 und Abbildung 4-53) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-54 und Abbildung 4-54).

Tabelle 4-52: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	3,3 (11,2)	3,2 (10,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	4,7 (11,2)	9,8 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	4,7 (10,3)	4,5 (11,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	5,9 (12,6)	11,8 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	5,7 (12,2)	5,1 (13,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 83,3
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	6,3 (14,9)	10,5 (18,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	6,6 (13,4)	4,8 (13,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	4,5 (10,2)	8,8 (14,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	5,4 (11)	4,6 (11,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	5,7 (14,2)	4,1 (9,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	4,2 (10,4)	5 (11)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 50
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	4,6 (11,3)	6 (12,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	5,3 (12,3)	4,9 (11,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	4,5 (12)	4,7 (12,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 83,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	4,6 (14,2)	4,9 (10,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 50
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	3,7 (10,3)	3,3 (9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	4,2 (10,7)	4,2 (9,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 33,3
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	0 (0)	1,7 (5,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 16,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-53: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	2,6 (9,3)	2,2 (8,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	4,7 (11,2)	9,2 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 83,3
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	4,4 (9,4)	3,9 (9,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 66,7
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	5,8 (12,5)	10,9 (16,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	5,9 (12,4)	4,5 (12,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 83,3
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	5,8 (14,1)	10,2 (17,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	6,5 (13,4)	4,9 (13,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	4,7 (10,5)	8,6 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	5,5 (11,3)	4,4 (10,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	5,7 (14,1)	3,8 (9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	4,3 (10,6)	5,1 (11,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 50
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	4,4 (11,4)	6,1 (12,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	5,3 (12,3)	4,8 (11,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	4,8 (12,4)	4,8 (12,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 83,3	0; 83,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	4,2 (12,4)	4,9 (10,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 50
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	3,7 (10,6)	3,2 (9,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	4,2 (11,1)	4,4 (9,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 33,3
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	0 (0)	1,7 (5,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 0	0; 16,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3:		
Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-54: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	8,5 (19)	10 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	5,1 (11)	14,5 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	7,1 (15,5)	9,5 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	6,7 (12,9)	20,8 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 50	0; 83,3
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	3,2 (10)	12,2 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	11,1 (21,6)	14,3 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	7,1 (13,5)	3,7 (9,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 50	0; 33,3
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	1,9 (5,4)	13,9 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 25)
Min, Max	0; 16,7	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	3,8 (7,2)	7,3 (18,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 16,7	0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>b</sup> = 55	N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	5,6 (15,3)	11,1 (17,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 25)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	2,9 (6,5)	3,3 (7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 16,7	0; 16,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	6,5 (10,1)	5,6 (8,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 16,7
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	5,6 (12,1)	10 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 50
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	0 (0)	4,2 (8,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 8,3)
Min, Max	0; 0	0; 16,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	9,5 (26,7)	3,3 (7,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 16,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	4,2 (7,5)	4,2 (8,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 8,3)	0 (0; 8,3)
Min, Max	0; 16,7	0; 16,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	4,8 (8,1)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 16,7	0; 0
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

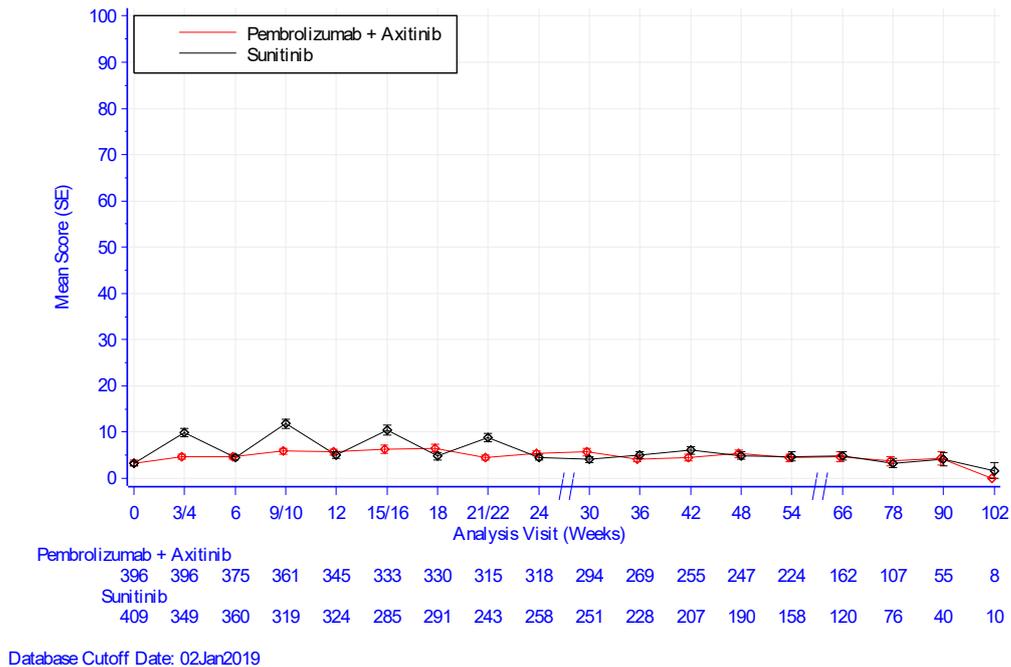


Abbildung 4-52: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

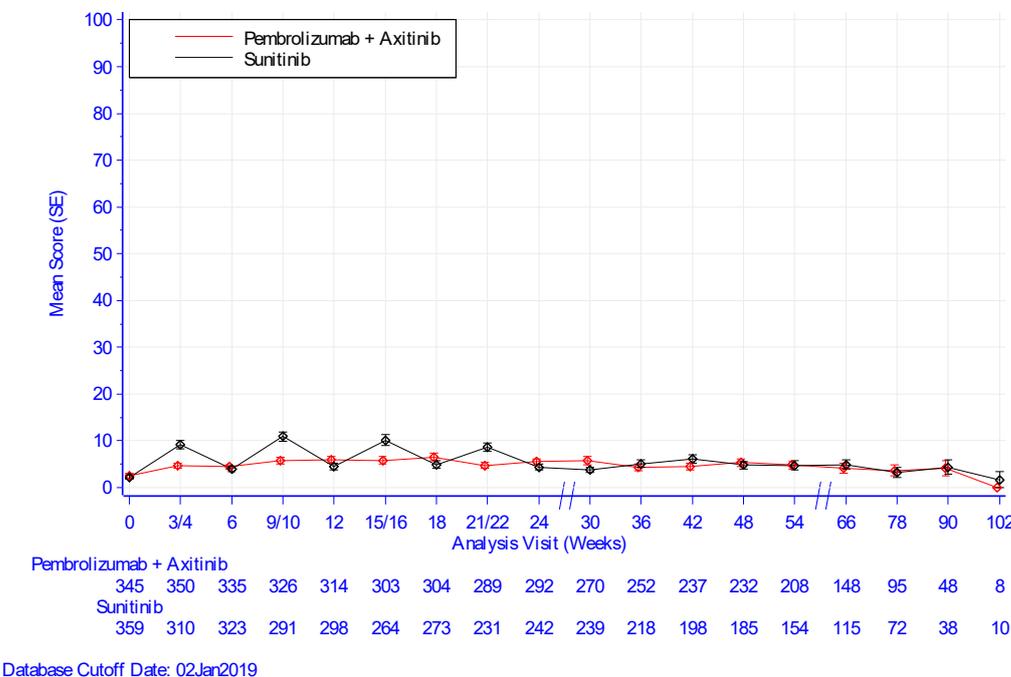


Abbildung 4-53: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

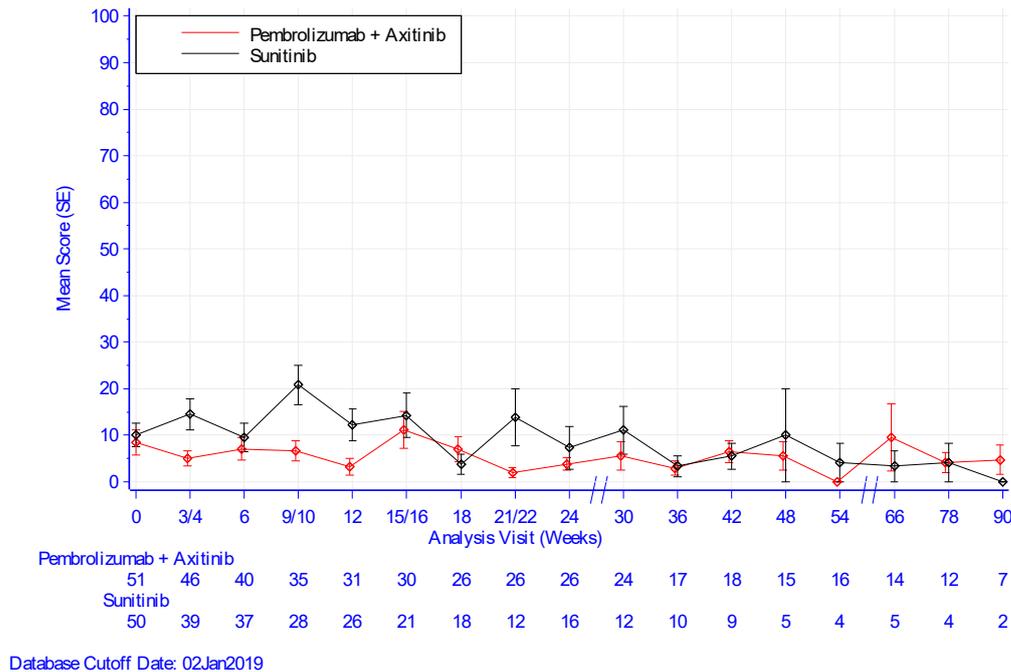


Abbildung 4-54: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Symptomskala Schmerzen

Aus Tabelle 4-55 und Abbildung 4-55 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-56 und Abbildung 4-56) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-57 und Abbildung 4-57).

Tabelle 4-55: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	17,4 (22,5)	19 (24,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	19,9 (23,8)	21,9 (24,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	20,4 (23,1)	16,9 (21)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	20,4 (23,4)	22,3 (24,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	18,6 (23,7)	16,9 (21,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	18,3 (22,7)	23,8 (26,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	19,2 (23,9)	17,6 (23,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	18,7 (22,6)	21,1 (22,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	18,1 (22,2)	17,1 (23,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	18 (22,6)	16 (20,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	16 (21,1)	16,2 (20,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	16,3 (21,2)	16,7 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	15,9 (21,2)	15,4 (19,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	15,5 (21,3)	18,5 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	16,7 (21,4)	16 (20,3)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	16,2 (19,8)	16 (21,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	17,9 (20,2)	16,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	14,6 (16,5)	15 (16,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 33,3)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-56: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	16 (21)	17,3 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	19,8 (23,8)	21,2 (24,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	20,7 (23,6)	15,5 (19,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	20,8 (23,9)	21,3 (23,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	18,8 (23,8)	16 (21,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	17,9 (22)	23,7 (26,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	18,9 (23,2)	16,7 (22,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	18,7 (22,3)	21,2 (22,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	18,2 (21,7)	16,8 (22,8)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	18,5 (22,9)	15,1 (20)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	16,3 (21,2)	16,1 (20,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	16,5 (21,1)	16,1 (20,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	16,6 (21,5)	15 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	15,3 (21)	18,5 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	16,1 (20,3)	15,4 (19,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	16,8 (20,1)	15,3 (21,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	18,1 (20,9)	15,8 (19)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	14,6 (16,5)	15 (16,6)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 33,3)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-57: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	26,5 (29,5)	31,3 (32,9)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	20,3 (24,1)	27,4 (25,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	17,9 (18,3)	29,7 (30,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	16,2 (18,3)	32,1 (31,7)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	25 (0; 50)
Min, Max	0; 50	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	16,7 (23,2)	26,9 (24,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	22,2 (29,1)	25,4 (26,7)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	23,1 (31,6)	30,6 (35,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	17,9 (26,2)	18,1 (18,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 50
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	16,7 (28,3)	21,9 (29,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schmerzen	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	11,8 (18)	33,3 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 25)	33,3 (16,7; 41,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 83,3
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	12,7 (20)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	8,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 50
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	13,9 (23)	31,5 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0; 83,3	0; 83,3
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	5,6 (12,1)	30 (24,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	17,7 (24,7)	16,7 (13,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 16,7)	16,7 (8,3; 25)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	22,6 (31,1)	30 (34,2)
Median (Q1; Q3)	8,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 83,3
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	11,1 (16,4)	29,2 (28,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	25 (8,3; 50)
Min, Max	0; 50	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	16,7 (16,7)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	33,3; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

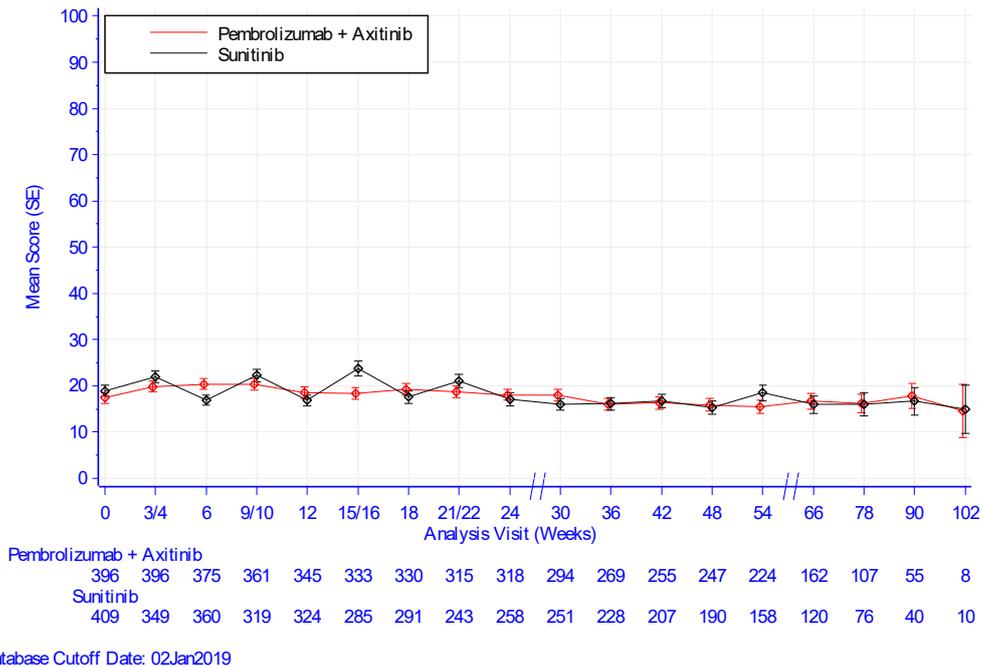


Abbildung 4-55: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

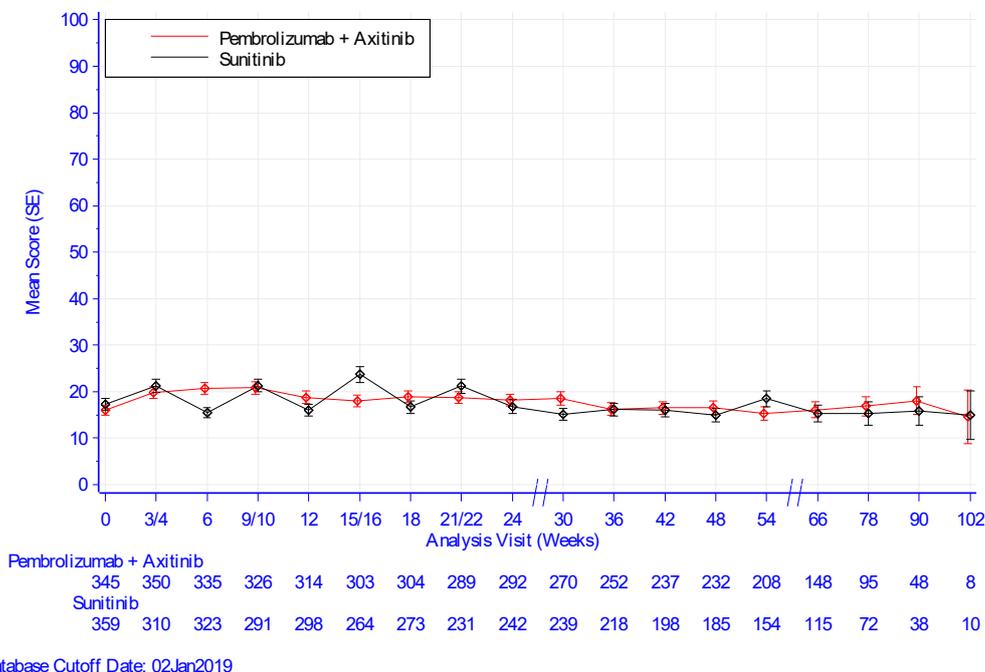


Abbildung 4-56: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

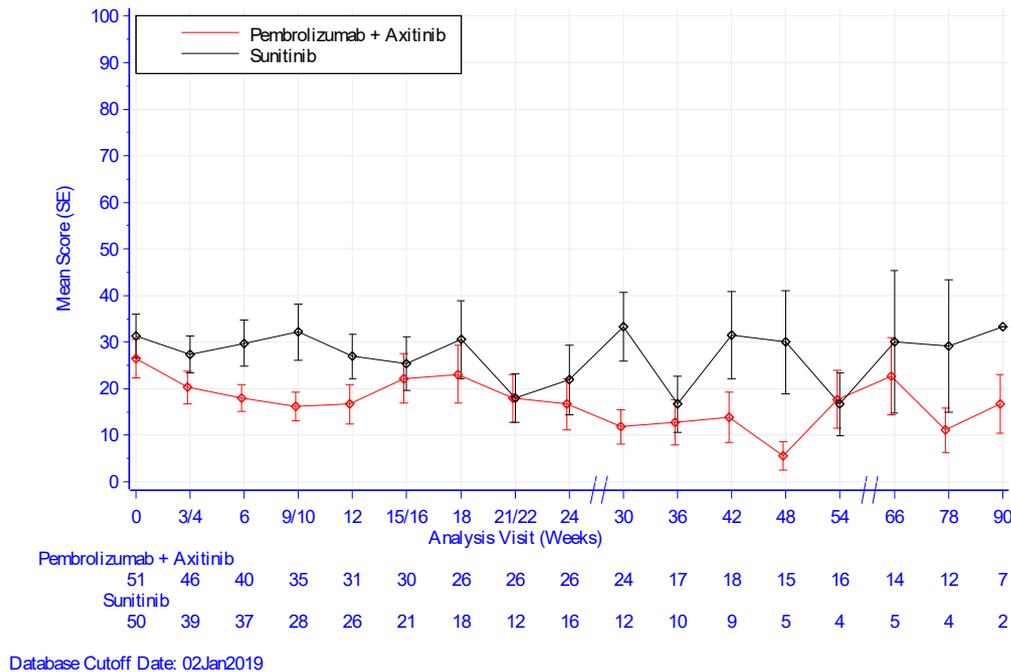


Abbildung 4-57: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)*

Aus Tabelle 4-58 und Abbildung 4-58 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-59 und Abbildung 4-59) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-60 und Abbildung 4-60).

Tabelle 4-58: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	12,6 (21,4)	13,5 (21,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	14,9 (20,4)	17,8 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	16,4 (21,9)	15 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	16 (21,7)	17,3 (23,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	14,5 (21)	14,4 (20,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	15,4 (21,9)	17,4 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	15,9 (22,1)	14,9 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	14,2 (20,2)	14,1 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	14 (21,8)	13,6 (18,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	14,2 (22)	14,2 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	13 (18,4)	14,6 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	12,2 (20)	15 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	13,2 (19,6)	14,9 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	12,4 (18,7)	16,2 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	11,7 (17,2)	18,3 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	12,5 (19,2)	12,3 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	12,1 (16,2)	15,8 (18,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	20 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-59: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	12,3 (20,7)	11,9 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	15 (20,7)	16,2 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	16,8 (21,9)	14 (20,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	16,1 (22)	16,7 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	15,2 (21,3)	13,9 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	15,5 (21,5)	16,7 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	16,3 (22,3)	14,5 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	14,8 (20,5)	14,3 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	14,5 (21,7)	13,2 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	14,6 (22,1)	13,8 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	13,5 (18,4)	14,4 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	12,7 (20,3)	14,3 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	13,9 (19,9)	15,1 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	13,1 (19,1)	16,5 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	12,2 (17,5)	18,6 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	11,9 (17,5)	11,6 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	11,1 (15,9)	14 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	20 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-60: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	15 (26,1)	25,3 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	13,8 (18)	29,9 (31,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	13,3 (22,4)	23,4 (29,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	15,2 (18,7)	23,8 (28,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	7,5 (16,6)	20,5 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	14,4 (25,8)	27 (27,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	10,3 (18,3)	20,4 (25,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	7,7 (14,3)	11,1 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	9 (22,2)	18,8 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	9,7 (20,8)	22,2 (16,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	5,9 (17,6)	20 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	5,6 (12,8)	29,6 (30,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	2,2 (8,6)	6,7 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	2,1 (8,3)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	7,1 (14,2)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	16,7 (30,2)	25 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	19 (17,8)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	33,3; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3:		
Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

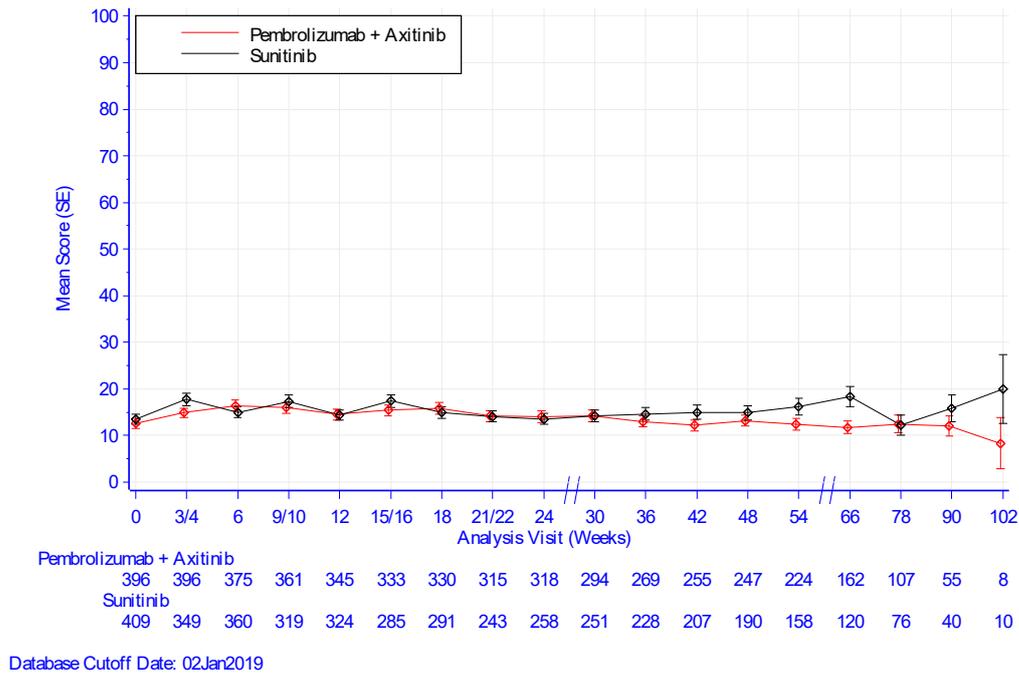


Abbildung 4-58: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

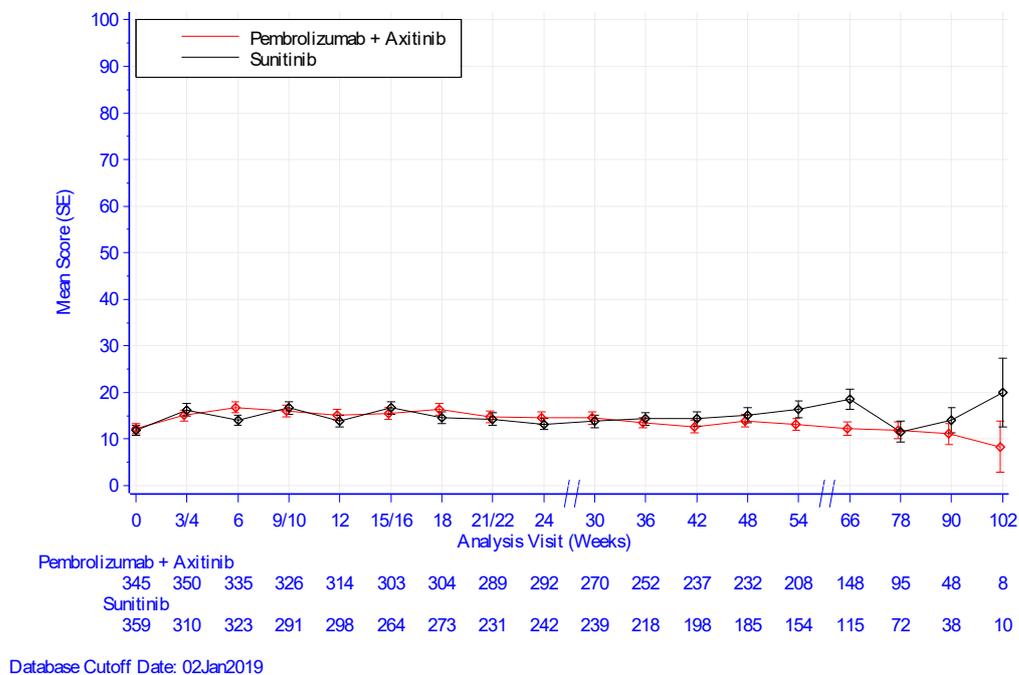


Abbildung 4-59: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

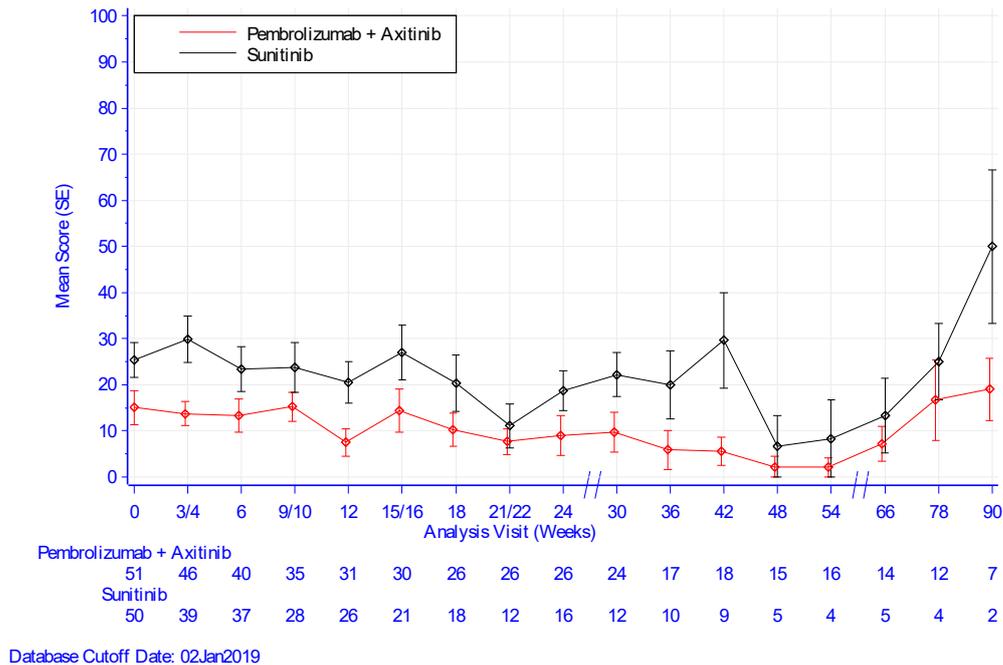


Abbildung 4-60: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Symptomskala Schlaflosigkeit

Aus Tabelle 4-61 und Abbildung 4-61 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-62 und Abbildung 4-62) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-63 und Abbildung 4-63).

Tabelle 4-61: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	20 (24,6)	22,1 (28,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	19,9 (24,2)	21,8 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	20,4 (25,4)	18,5 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	18,5 (23)	21,2 (26,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	17,9 (23,8)	17,5 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	18,1 (23,8)	21,1 (25,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	18,2 (23,4)	15,7 (22,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	18,1 (23,1)	17,6 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	17,3 (21,6)	15,4 (23)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	17,2 (21,1)	14,6 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	15,2 (20,2)	16,2 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	16,5 (20,3)	16,9 (21,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	15,8 (20,3)	17,2 (24,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	17,3 (22,5)	20,3 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	16 (22)	17,8 (22,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	13,7 (19,4)	12,7 (19,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	12,7 (18,7)	21,7 (22,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	16,7 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-62: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	19,7 (24,7)	21,1 (27,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	19,7 (24,4)	21,5 (28,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	21 (25,9)	18 (24)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	19,1 (23,4)	20,8 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	17,9 (24)	17,3 (22,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	18,3 (23,6)	20,6 (25,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	18 (23,1)	15,1 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	18,6 (23,3)	17,6 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	17,5 (21,3)	15,4 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	17,4 (21,3)	14,1 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	15,1 (20,2)	16,4 (22,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	16,6 (20,5)	16,7 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	15,8 (20,6)	17,3 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	17,3 (22,7)	20,3 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	16,4 (22,5)	17,4 (22,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	14 (19,2)	12,5 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	12,5 (19)	21,1 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	8,3 (15,4)	16,7 (17,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3:		
Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-63: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	22,2 (23,7)	29,3 (33,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	21 (22,6)	23,9 (26,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	15 (19,9)	23,4 (27,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	12,4 (18,2)	25 (28,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	17,2 (22,6)	19,2 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	16,7 (25,9)	27 (25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	20,5 (26,8)	24,1 (25,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	12,8 (19)	16,7 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	15,4 (25,4)	14,6 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	15,3 (19,6)	25 (28,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	17,6 (20,8)	13,3 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	14,8 (17)	22,2 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	15,6 (17,2)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	16,7 (21,1)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	11,9 (16,6)	26,7 (27,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	11,1 (21,7)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16,7)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	14,3 (17,8)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	33,3; 33,3

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

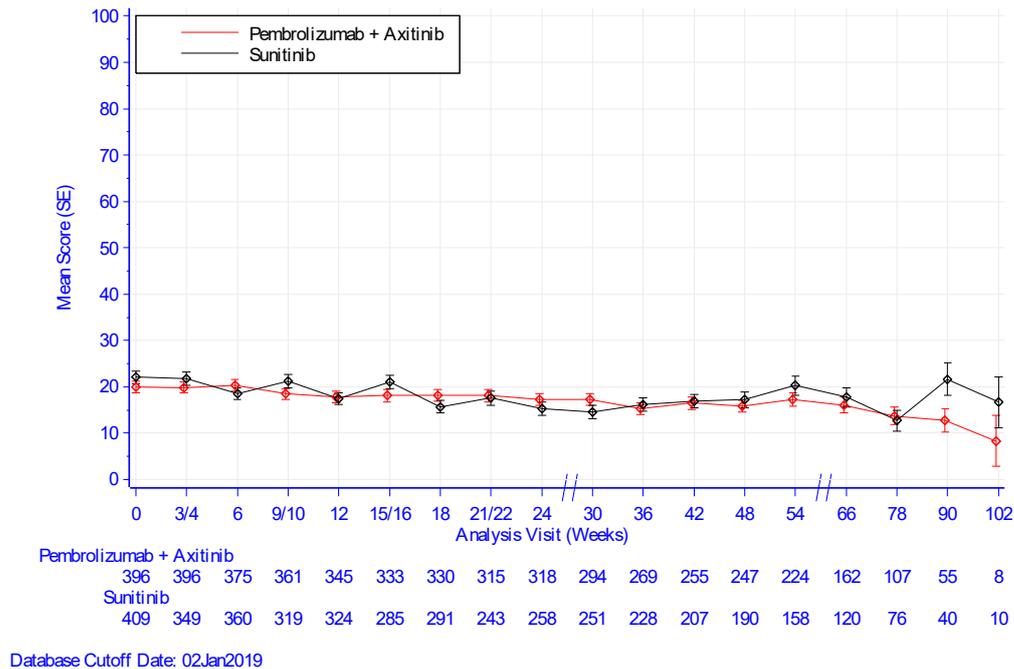


Abbildung 4-61: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

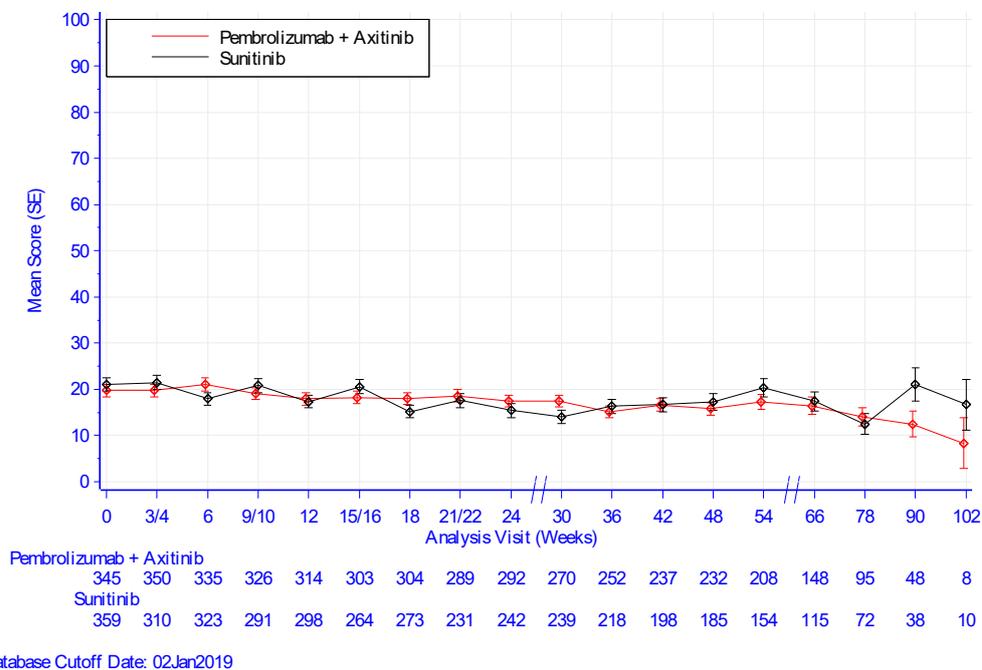
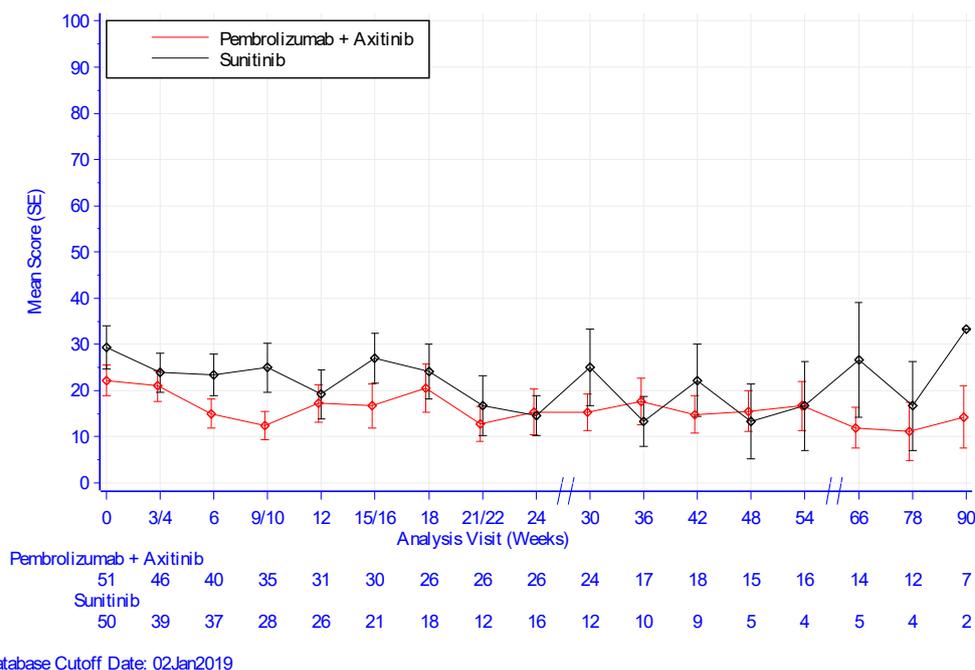


Abbildung 4-62: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Database Cutoff Date: 02.Jan2019

Abbildung 4-63: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Symptomskala Appetitverlust

Aus Tabelle 4-64 und Abbildung 4-64 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-65 und Abbildung 4-65) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-66 und Abbildung 4-66).

Tabelle 4-64: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	10 (20,9)	11,7 (22,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	15,2 (24)	26,8 (30,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	15,6 (22,6)	15,8 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	16,8 (26,1)	25,9 (30,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	14,4 (22,8)	15 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	16,6 (25)	26 (29)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	16,4 (24,1)	15 (23,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	15,2 (23,7)	25,2 (28,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	17,3 (26)	12,9 (20,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	17,2 (25,2)	13,3 (20,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	13,8 (23)	14,5 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	16,9 (25,4)	14,3 (20,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	15,9 (24)	12,6 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	15,2 (23,8)	11,4 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	12,8 (21,7)	15,3 (19,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	14,3 (22,9)	10,5 (18,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	14,5 (22,9)	15,8 (20)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	10 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-65: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	7,7 (17,4)	9,3 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	14,8 (23,8)	26,1 (30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	15 (22,6)	15,2 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	16,5 (25,7)	25,5 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	14,8 (23,2)	14,7 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	16,3 (24,5)	25,9 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	16,3 (23,5)	14,5 (22,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	15,5 (23,6)	25 (28,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	17,6 (26,1)	12,5 (20,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	16,7 (24,8)	12,4 (19,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	13,8 (23,2)	14,5 (22,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	16,9 (25,6)	13,8 (20,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	15,7 (23,6)	12,4 (21,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	15,4 (24)	11,3 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	12,6 (20,7)	15,4 (18,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	14,7 (23,7)	10,6 (18,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	14,6 (23,7)	14 (18,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	10 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-66: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	25,5 (33,1)	28,7 (33)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	18,1 (25)	32,5 (34,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	20 (22,4)	21,6 (27,5)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	20 (29,4)	29,8 (31,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	10,8 (18)	19,2 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	20 (29,8)	27 (29,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	16,7 (31,6)	22,2 (30,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	12,8 (25,1)	30,6 (30)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	14,1 (25,3)	18,8 (17,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	23,6 (28,6)	30,6 (26,4)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	33,3 (0; 50)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	13,7 (20,6)	13,3 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	16,7 (23,6)	25,9 (27,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	20 (30,3)	20 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	12,5 (20,6)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	14,3 (31,3)	13,3 (29,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	11,1 (16,4)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	14,3 (17,8)	50 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	33,3; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

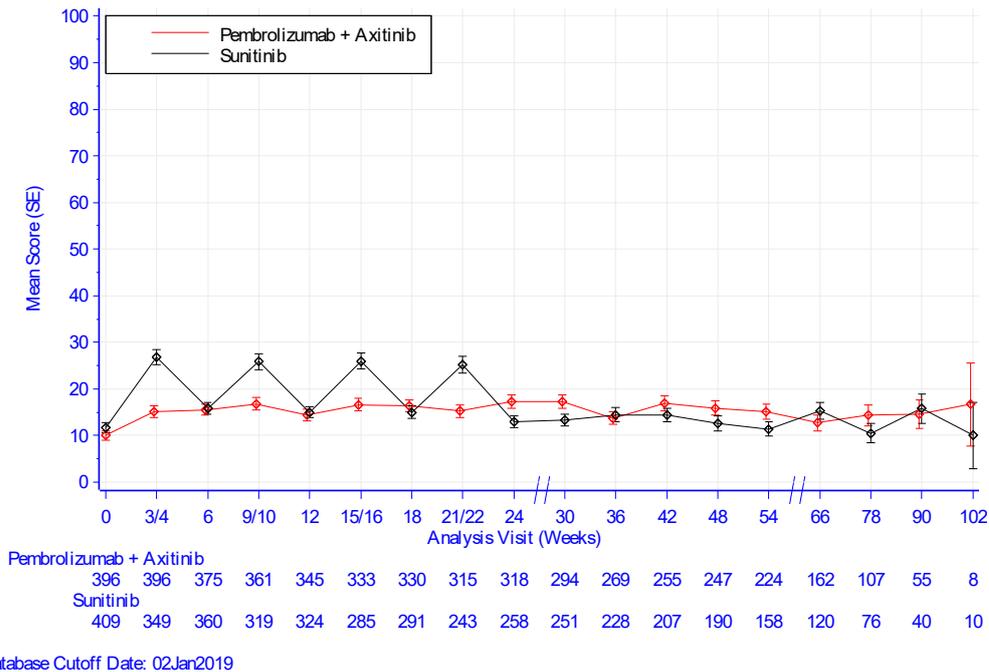


Abbildung 4-64: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

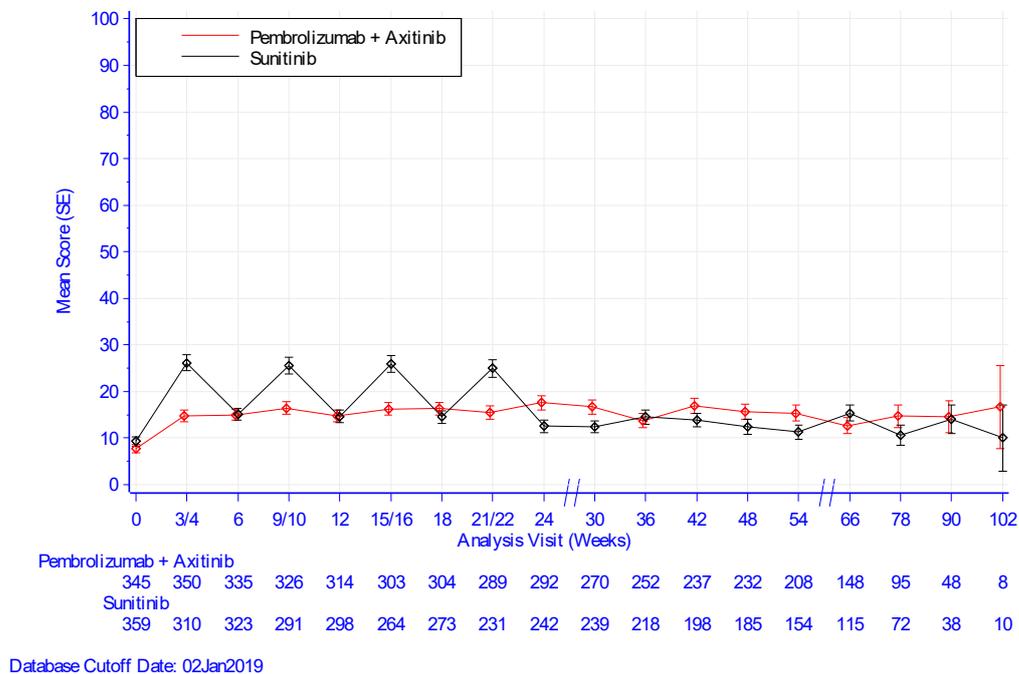


Abbildung 4-65: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

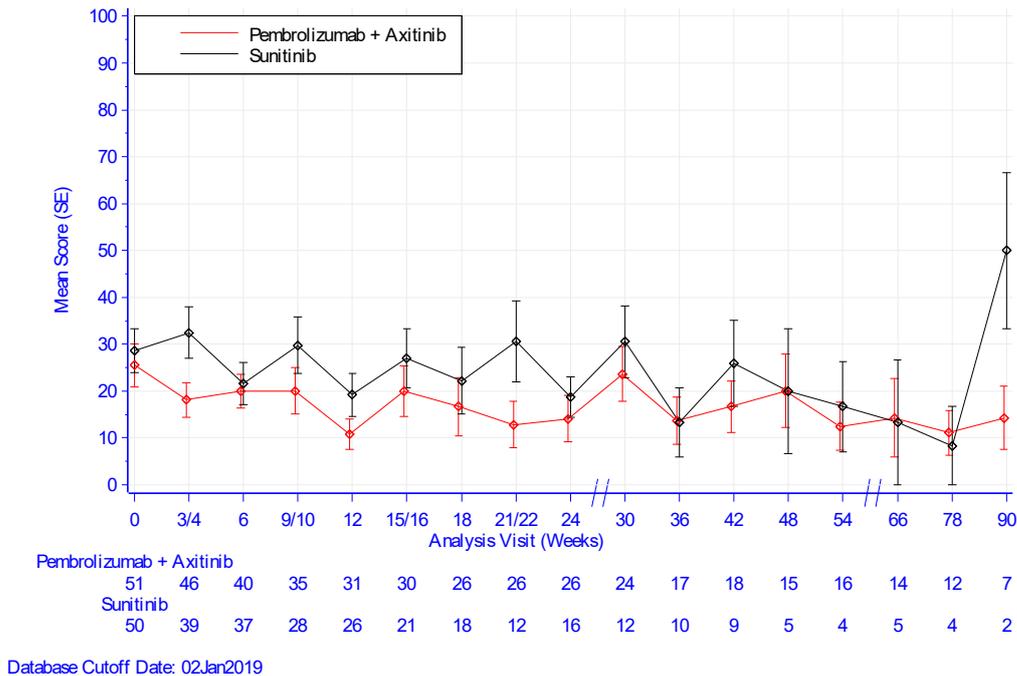


Abbildung 4-66: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Symptomskala Verstopfung

Aus Tabelle 4-67 und Abbildung 4-67 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-68 und Abbildung 4-68) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-69 und Abbildung 4-69).

Tabelle 4-67: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	11,2 (22,8)	9,9 (19,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	11,9 (21,5)	13,2 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	10,4 (19,8)	9,2 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	11,8 (22,1)	12,3 (21,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	10,8 (21,7)	9,3 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	12,1 (22,8)	9,9 (18,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	11,2 (21,2)	8,5 (17,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	12,3 (24,2)	10,6 (21,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	8,3 (19)	7,6 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	8,4 (19,2)	7,3 (15,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	7,3 (16,3)	7,5 (15,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	8,4 (17,5)	9,3 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	8,8 (19)	6,7 (15,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	7,6 (16,9)	8 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	6 (15,3)	7,2 (15,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	7,8 (17,5)	4,4 (11,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	8,5 (20,5)	8,3 (14,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	10 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-68: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	9,6 (20,4)	9,1 (19,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	11,3 (21,5)	12,6 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	9,8 (19,1)	8,4 (17,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	11,6 (21,9)	12,5 (21,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	10,5 (21)	8,8 (19,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	12 (22,5)	9,7 (18,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	11,1 (20,8)	7,7 (15,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	11,9 (23,1)	10,2 (21,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	8,4 (19,5)	7,3 (16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	8,8 (19,5)	6,4 (15,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	7,7 (16,7)	6,9 (15,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	8,9 (17,9)	8,6 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	9,1 (19,4)	6,7 (15,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	7,9 (17,3)	7,6 (15,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	5,9 (14,9)	7 (15)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	8,4 (18,2)	4,2 (11,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	7,6 (19,7)	7,9 (14,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	4,2 (11,8)	10 (22,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil;		
Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-69: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	22,2 (33,1)	15,3 (24,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	15,9 (21,9)	17,9 (22,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	15,8 (25)	16,2 (23,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	14,3 (24,6)	10,7 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	14 (28,3)	14,1 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	13,3 (25,7)	12,7 (22,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	12,8 (26,8)	20,4 (30,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	16,7 (34,3)	16,7 (17,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	6,4 (13,4)	12,5 (20,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7

EORTC QLQ-C30 Verstopfung	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	4,2 (14,9)	25 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	2 (8,1)	20 (23,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	1,9 (7,9)	25,9 (32,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	4,4 (11,7)	6,7 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	4,2 (11,4)	25 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (16,7; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	7,1 (19,3)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	2,8 (9,6)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 33,3
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	14,3 (26,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil;		
Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

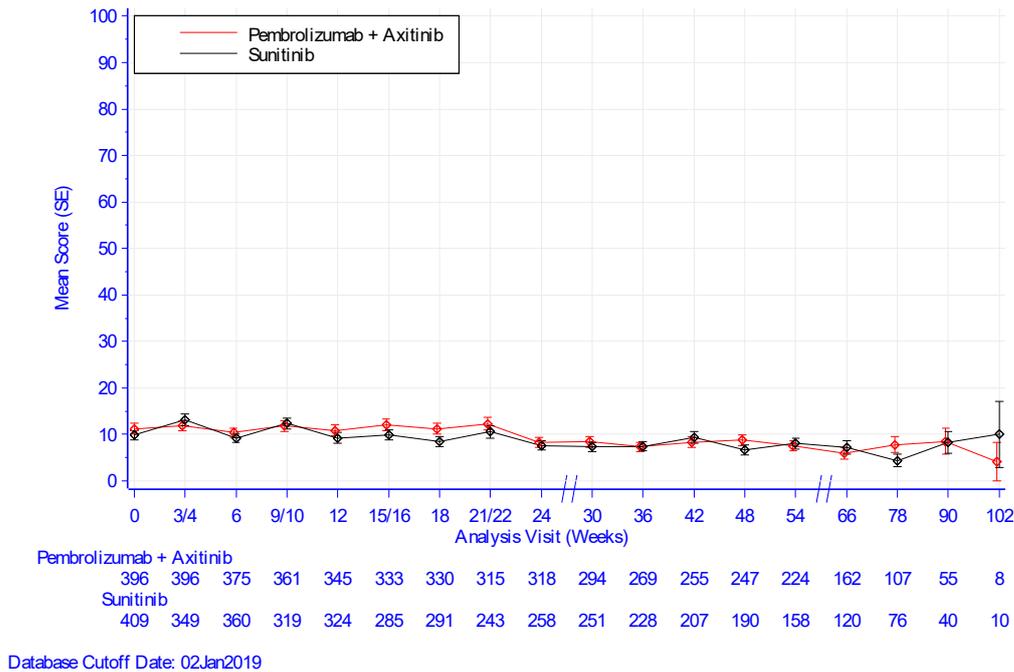


Abbildung 4-67: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

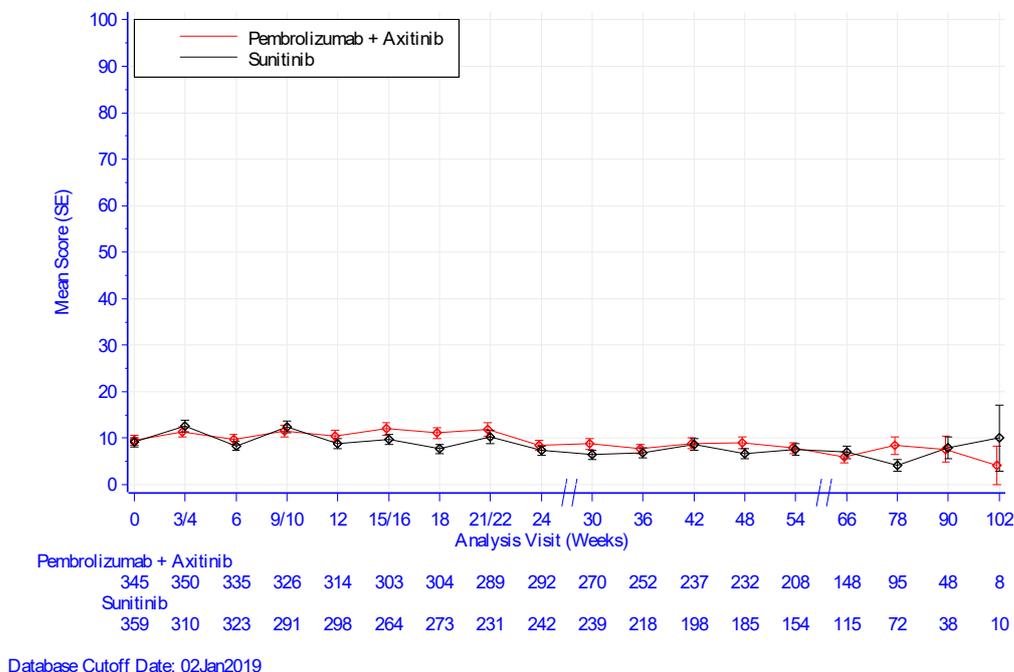


Abbildung 4-68: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

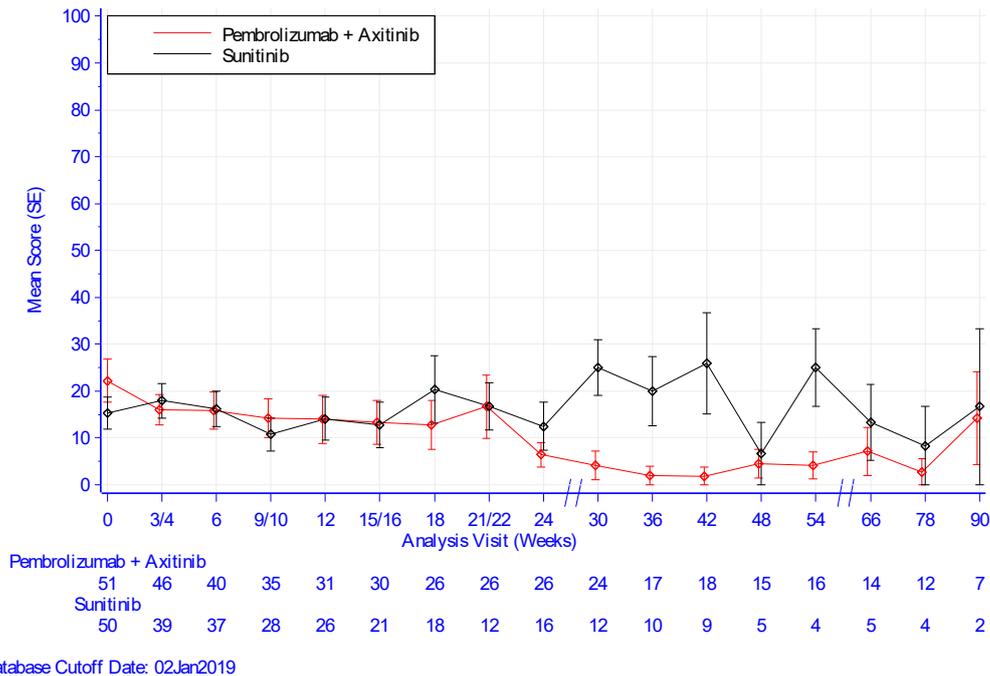


Abbildung 4-69: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Symptomskala Diarrhö

Aus Tabelle 4-70 und Abbildung 4-70 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-71 und Abbildung 4-71) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-72 und Abbildung 4-72).

Tabelle 4-70: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	4,2 (12,1)	4,9 (13,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	8,8 (18,6)	17,2 (23,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	11,6 (20,8)	8,7 (16,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	13,7 (22,6)	21,2 (26,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	14,2 (23,5)	10,7 (18,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	15,6 (23,1)	23,2 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	16,9 (25)	12,5 (20,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	17,6 (25,7)	24,8 (26,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	20,4 (25,6)	12 (19)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	21,7 (27,9)	14,3 (19,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	22,2 (26,5)	16,1 (22)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	24,6 (28,3)	16,4 (21,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	27 (29)	18,8 (22,8)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	26,3 (28)	16 (20,5)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	21,8 (25)	15,6 (20,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	24,9 (26,3)	14,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	27,9 (27)	14,2 (18,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	6,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-71: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

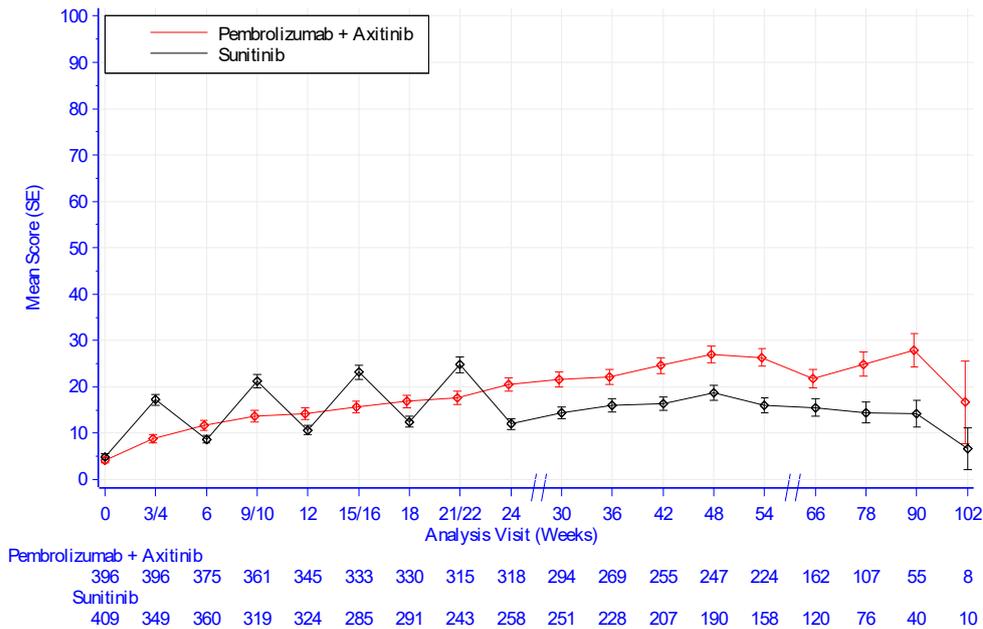
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	4,5 (12,5)	4,9 (13,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	9,1 (19)	18,2 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	12,5 (21,3)	9 (16,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	14,3 (23,2)	21,6 (26,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	14,4 (23,5)	10,9 (18,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	15,7 (22,5)	23,2 (26,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	17,5 (24,8)	12,6 (20,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	18,7 (26,1)	25,1 (26,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	20,9 (25,2)	12,3 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	20,7 (26,5)	14,6 (19,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	22,4 (26,4)	16,7 (22,2)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	24,3 (28)	16,5 (21,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	26,9 (29,3)	18,9 (23)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	26,1 (28,3)	16,2 (20,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	22,3 (25,3)	15,9 (20,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	26 (26,7)	14,4 (19,2)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	28,5 (27,5)	14 (18,4)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	16,7 (25,2)	6,7 (14,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil;		
Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-72: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

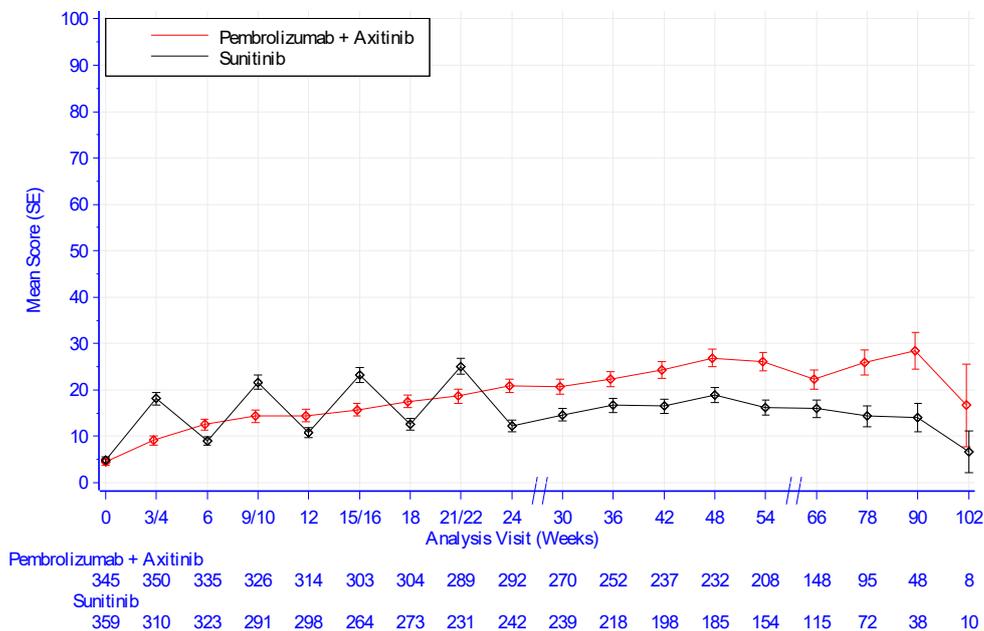
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	2 (7,9)	4,7 (15,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	6,5 (15,1)	9,4 (17)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	4,2 (13,5)	6,3 (13,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	7,6 (14,2)	16,7 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	11,8 (23,6)	9 (17,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	14,4 (28,6)	22,2 (26,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	9 (25,9)	11,1 (19,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 66,7
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	5,1 (15,5)	19,4 (26,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	15,4 (30,2)	8,3 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 33,3

EORTC QLQ-C30 Diarrhö	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	31,9 (39,9)	8,3 (15,1)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 50)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	19,6 (29)	3,3 (10,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	27,8 (32,8)	14,8 (17,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 33,3
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	28,9 (24,8)	13,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	29,2 (24)	8,3 (16,7)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	0 (0; 16,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	16,7 (21,7)	6,7 (14,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 0)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	16,7 (22,5)	16,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	23,8 (25,2)	16,7 (23,6)
Median (Q1; Q3)	33,3 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil;		
Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-70: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-71: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

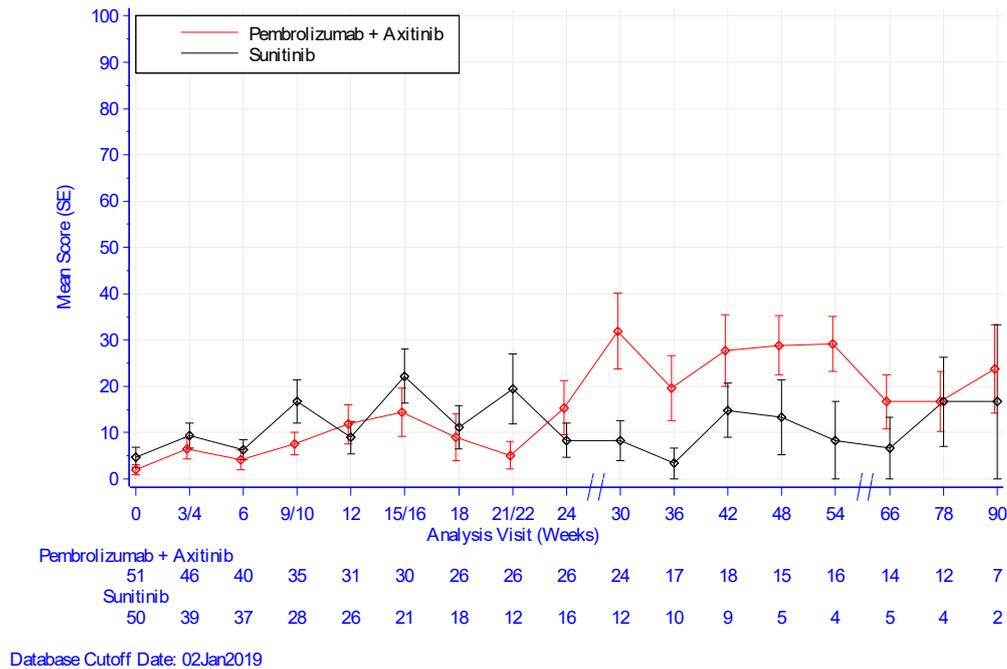


Abbildung 4-72: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten*

Aus Tabelle 4-73 und Abbildung 4-73 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-74 und Abbildung 4-74) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-75 und Abbildung 4-75).

Tabelle 4-73: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	12,4 (22,4)	15,6 (25)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	10,9 (22,8)	16,2 (26,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	13,2 (25,8)	15,6 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	14,4 (24,4)	15,4 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	12,7 (23,2)	15,3 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	13,4 (23,7)	16,5 (25,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	12,3 (23,2)	16 (25,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	13,2 (24,9)	17,1 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	15,9 (25,9)	15,4 (25,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	13,2 (24,7)	14,2 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	13,4 (23,1)	15,2 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	13,1 (24,3)	15 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	12,1 (22,4)	15,4 (27,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	13,1 (25,2)	14,6 (24,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	12,8 (22,6)	16,1 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	11,8 (23,5)	14,9 (26,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	9,7 (21)	14,2 (23,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	20,8 (24,8)	16,7 (17,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-74: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	12 (22,7)	15,4 (24,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	10,5 (22,4)	14,8 (25,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	13,4 (26,3)	15,1 (25,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	14,7 (24,4)	13,9 (22,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	13 (23,7)	15 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	13,5 (23,7)	15,4 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	12,5 (23,1)	15 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	14,1 (25,5)	16,5 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	16,3 (26)	14,5 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	13,7 (25,2)	13,4 (24,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	13,8 (23,5)	14,5 (25,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	13,4 (24,6)	14,3 (25,4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	12,5 (22,8)	15,1 (26,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	13,6 (25,6)	13,9 (24,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	13,5 (22,9)	15,4 (26,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	11,9 (22,8)	13,4 (24,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	9 (17,9)	13,2 (23,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	20,8 (24,8)	16,7 (17,6)
Median (Q1; Q3)	16,7 (0; 33,3)	16,7 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil;		
Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-75: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	15 (20,3)	16,7 (26,3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	13,8 (25,9)	27,4 (34,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	11,7 (20,7)	19,8 (28,8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	11,4 (24,2)	31 (36,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	9,7 (17,6)	19,2 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	0 (0; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	12,2 (23,9)	30,2 (29,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33,3)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	10,3 (24,5)	31,5 (38,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	3,8 (14,4)	30,6 (33,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 50)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	11,5 (24,8)	29,2 (34,2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	6,9 (17)	30,6 (36,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	16,7 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	7,8 (14,6)	30 (33,1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 33,3)
Min, Max	0; 33,3	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	9,3 (19,2)	29,6 (38,9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 66,7	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	6,7 (13,8)	26,7 (36,5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 66,7)
Min, Max	0; 33,3	0; 66,7
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	6,3 (18,1)	41,7 (16,7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (33,3; 50)
Min, Max	0; 66,7	33,3; 66,7
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	4,8 (17,8)	33,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 66,7	0; 66,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	11,1 (29,6)	41,7 (50)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (0; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	14,3 (37,8)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	0; 100	33,3; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil;		
Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

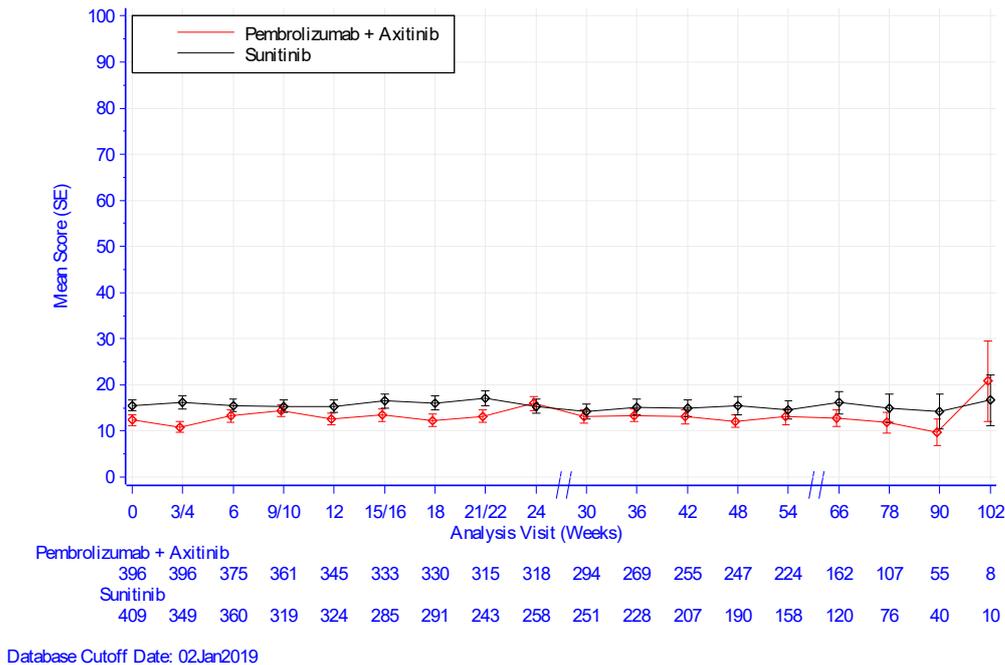


Abbildung 4-73: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

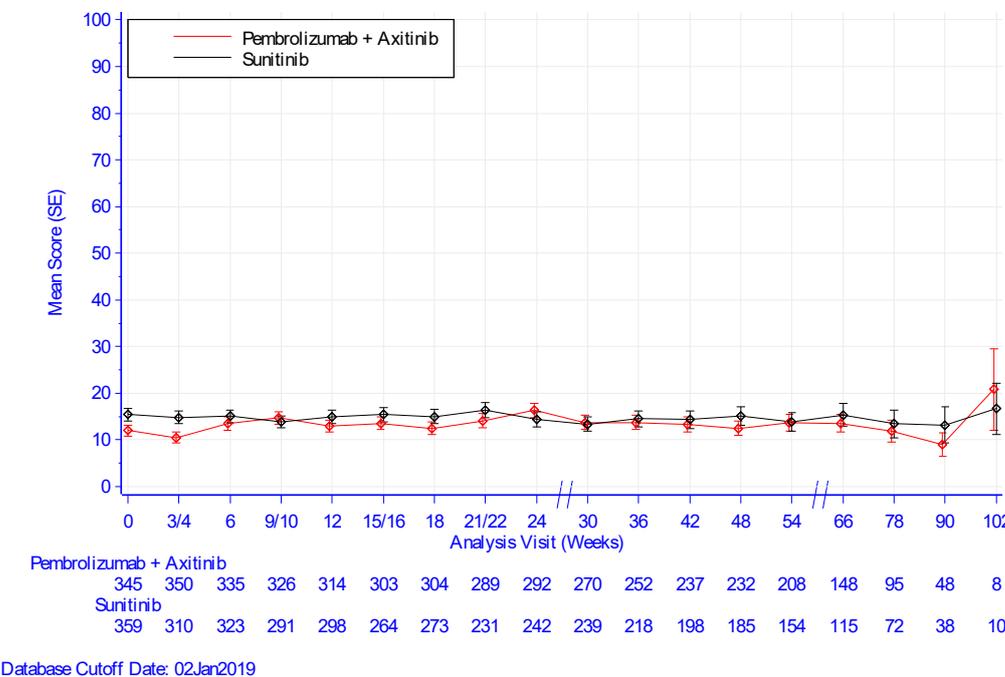


Abbildung 4-74: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

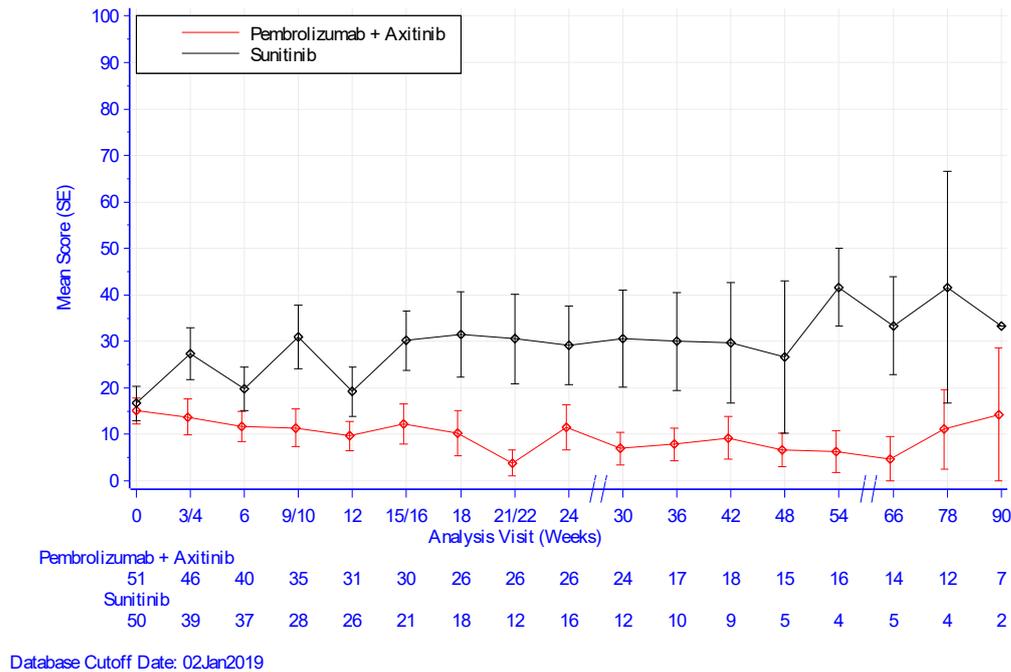


Abbildung 4-75: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### FKSI-DRS

Aus Tabelle 4-76 und Abbildung 4-76 ist ersichtlich, dass sich der Gesamtscore des FKSI-DRS zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheidet. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-77 und Abbildung 4-77) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-78 und Abbildung 4-78).

Tabelle 4-76: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FKSI-DRS Gesamtscore	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	402	409
Mittelwert (SD)	31,5 (4,2)	31,3 (4,3)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 35)	32 (29; 35)
Min, Max	14; 36	15; 36
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	398	350
Mittelwert (SD)	30,1 (4,3)	29,8 (4,8)
Median (Q1; Q3)	31 (28; 33)	31 (27; 33)
Min, Max	12; 36	13; 36
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	30,2 (4,3)	31,4 (4,2)
Median (Q1; Q3)	31 (27; 34)	33 (29; 35)
Min, Max	15; 36	17; 36
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	363	319
Mittelwert (SD)	30,5 (4,4)	30,3 (4,5)
Median (Q1; Q3)	31 (28; 34)	31 (28; 33)
Min, Max	12; 36	16; 36
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	347	324
Mittelwert (SD)	30,8 (3,9)	31,8 (4)
Median (Q1; Q3)	32 (28; 34)	33 (30; 35)
Min, Max	17; 36	17; 36
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	30,9 (4,2)	30,2 (4,8)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	31 (28; 34)
Min, Max	18; 36	13; 36
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	30,9 (4,1)	31,7 (4,3)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min, Max	16; 36	14; 36
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	244
Mittelwert (SD)	31,2 (4,2)	30,9 (4)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	32 (29; 34)
Min, Max	13; 36	16; 36
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	31,1 (4,5)	32 (3,8)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min, Max	8; 36	18; 36

FKSI-DRS Gesamtscore	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	31,1 (4,1)	32 (4)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min, Max	17; 36	17; 36
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	31,4 (3,8)	31,6 (4,2)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (29; 35)
Min, Max	16; 36	18; 36
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	256	207
Mittelwert (SD)	31,7 (3,9)	31,9 (4,2)
Median (Q1; Q3)	33 (29,5; 35)	33 (30; 35)
Min, Max	17; 36	11; 36
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	31,7 (4)	32,2 (3,7)
Median (Q1; Q3)	33 (30; 35)	33 (31; 35)
Min, Max	13; 36	18; 36
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	31,8 (4)	31,8 (3,8)
Median (Q1; Q3)	33 (30,5; 35)	33 (30; 35)
Min, Max	16; 36	20; 36
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	163	120
Mittelwert (SD)	31,8 (3,6)	31,9 (3,8)
Median (Q1; Q3)	33 (30; 35)	33 (30; 35)
Min, Max	16; 36	21; 36
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	32 (4)	32,5 (3,9)
Median (Q1; Q3)	33 (30; 35)	33,5 (31; 35)
Min, Max	15; 36	19; 36
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	31,3 (4)	31,6 (3,9)
Median (Q1; Q3)	32 (28; 34)	32 (29; 35)
Min, Max	18; 36	22; 36
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	33,3 (2,7)	32 (3,4)
Median (Q1; Q3)	34 (31; 35,5)	31 (29; 36)
Min, Max	29; 36	28; 36
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-77: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FKSI-DRS Gesamtscore	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	351	359
Mittelwert (SD)	31,8 (4)	31,8 (3,9)
Median (Q1; Q3)	33 (30; 35)	33 (30; 35)
Min, Max	14; 36	15; 36
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	352	311
Mittelwert (SD)	30,1 (4,3)	30 (4,7)
Median (Q1; Q3)	31 (28; 33)	31 (27; 33)
Min, Max	12; 36	13; 36
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	30,2 (4,3)	31,8 (3,9)
Median (Q1; Q3)	31 (27; 34)	33 (29; 35)
Min, Max	15; 36	17; 36
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	327	291
Mittelwert (SD)	30,4 (4,4)	30,5 (4,3)
Median (Q1; Q3)	31 (28; 34)	31 (28; 34)
Min, Max	12; 36	16; 36
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	315	298
Mittelwert (SD)	30,7 (3,9)	32,1 (3,8)
Median (Q1; Q3)	31 (28; 34)	33 (31; 35)
Min, Max	17; 36	17; 36
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	30,8 (4,1)	30,3 (4,7)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	32 (28; 34)
Min, Max	18; 36	13; 36
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	30,9 (4,1)	31,9 (4,1)
Median (Q1; Q3)	32 (28,5; 34)	33 (30; 35)
Min, Max	17; 36	14; 36
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	232
Mittelwert (SD)	31,2 (4,2)	31 (4)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	32 (29; 34)
Min, Max	13; 36	16; 36
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	31 (4,4)	32,1 (3,8)
Median (Q1; Q3)	32 (28; 34)	33 (31; 35)
Min, Max	12; 36	18; 36
<b>Woche 30</b>		

FKSI-DRS Gesamtscore	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	31 (4,2)	32,2 (3,8)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min, Max	17; 36	17; 36
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	31,3 (3,8)	31,7 (4,1)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min, Max	16; 36	18; 36
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	238	198
Mittelwert (SD)	31,6 (3,9)	32,1 (3,8)
Median (Q1; Q3)	33 (29; 35)	33 (30; 35)
Min, Max	17; 36	17; 36
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	31,5 (4,1)	32,3 (3,6)
Median (Q1; Q3)	32,5 (30; 35)	33 (31; 35)
Min, Max	13; 36	18; 36
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	31,7 (4,1)	31,8 (3,8)
Median (Q1; Q3)	33 (30; 35)	33 (30; 35)
Min, Max	16; 36	20; 36
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	149	115
Mittelwert (SD)	31,8 (3,5)	32 (3,8)
Median (Q1; Q3)	32 (30; 35)	33 (30; 35)
Min, Max	20; 36	21; 36
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	31,9 (4)	32,7 (3,6)
Median (Q1; Q3)	33 (30; 35)	34 (31; 35,5)
Min, Max	15; 36	19; 36
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	33,3 (2,7)	32 (3,4)
Median (Q1; Q3)	34 (31; 35,5)	31 (29; 36)
Min, Max	29; 36	28; 36

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-78: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FKSI-DRS Gesamtscore	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	29,3 (4,6)	27,6 (5,3)
Median (Q1; Q3)	30 (26; 33)	28 (24; 32)
Min, Max	16; 36	15; 36
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	30,2 (3,9)	28,1 (5,8)
Median (Q1; Q3)	30,5 (27; 33)	30 (24; 32)
Min, Max	22; 36	13; 36
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	30,6 (4)	28 (5,3)
Median (Q1; Q3)	30 (28; 34)	29 (24; 32)
Min, Max	18; 36	17; 36
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	36	28
Mittelwert (SD)	31,4 (3,8)	27,8 (5)
Median (Q1; Q3)	32 (29,5; 34)	29 (24; 31)
Min, Max	19; 36	17; 36
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	32	26
Mittelwert (SD)	32,1 (3,4)	28,5 (4,9)
Median (Q1; Q3)	33 (29; 35)	28,5 (26; 32)
Min, Max	25; 36	17; 36
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	31,2 (4,9)	27,9 (5)
Median (Q1; Q3)	33,5 (29; 35)	28 (25; 31)
Min, Max	19; 36	18; 36
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	31,6 (4,4)	28,6 (6,1)
Median (Q1; Q3)	33 (31; 35)	30 (25; 33)
Min, Max	16; 36	16; 36
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	31,8 (4,3)	28,7 (2,9)
Median (Q1; Q3)	34 (29; 35)	28 (27; 30)
Min, Max	18; 36	24; 36
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	32 (5,5)	30,6 (4)
Median (Q1; Q3)	33 (31; 35)	30 (29; 34)
Min, Max	8; 36	20; 36

FKSI-DRS Gesamtscore	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	32,1 (3,4)	27,2 (5,1)
Median (Q1; Q3)	33 (29,5; 34,5)	26,5 (24,5; 31)
Min, Max	24; 36	19; 36
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	32,1 (4,1)	29,3 (4,8)
Median (Q1; Q3)	33 (31; 34)	30 (26; 33)
Min, Max	19; 36	21; 35
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	32,4 (3,7)	27,6 (7,9)
Median (Q1; Q3)	33,5 (31; 35)	31 (23; 34)
Min, Max	23; 36	11; 35
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	33,6 (2,4)	29,6 (5,3)
Median (Q1; Q3)	35 (32; 36)	32 (28; 33)
Min, Max	29; 36	21; 34
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	32,4 (3,6)	30 (2,9)
Median (Q1; Q3)	33 (32; 35)	30 (27,5; 32,5)
Min, Max	24; 36	27; 33
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	31,6 (5,3)	30 (4,9)
Median (Q1; Q3)	33 (31; 35)	30 (30; 33)
Min, Max	16; 36	22; 35
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	32,3 (3,8)	28 (6,2)
Median (Q1; Q3)	33,5 (31,5; 35)	30 (24; 32)
Min, Max	23; 36	19; 33
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	31,9 (3,5)	26 (4,2)
Median (Q1; Q3)	33 (28; 35)	26 (23; 29)
Min, Max	26; 35	23; 29
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

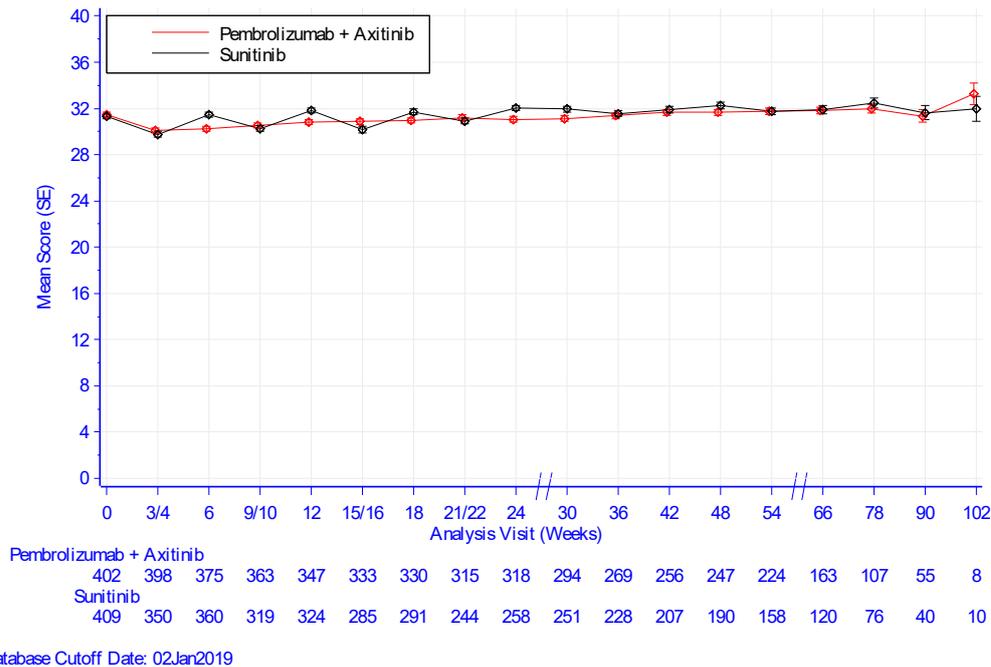


Abbildung 4-76: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

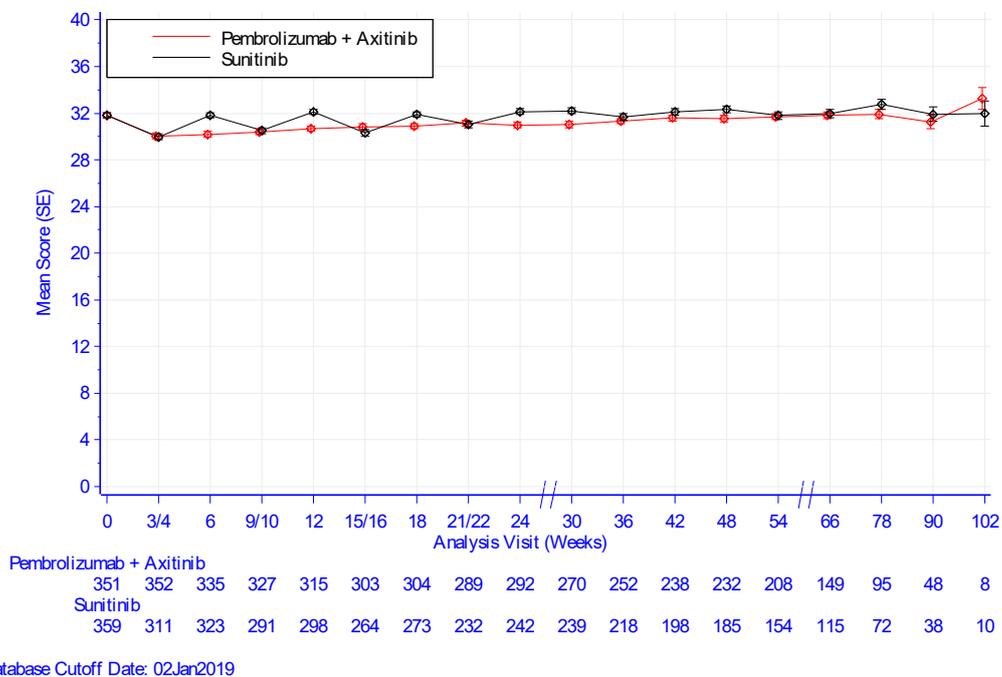


Abbildung 4-77: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

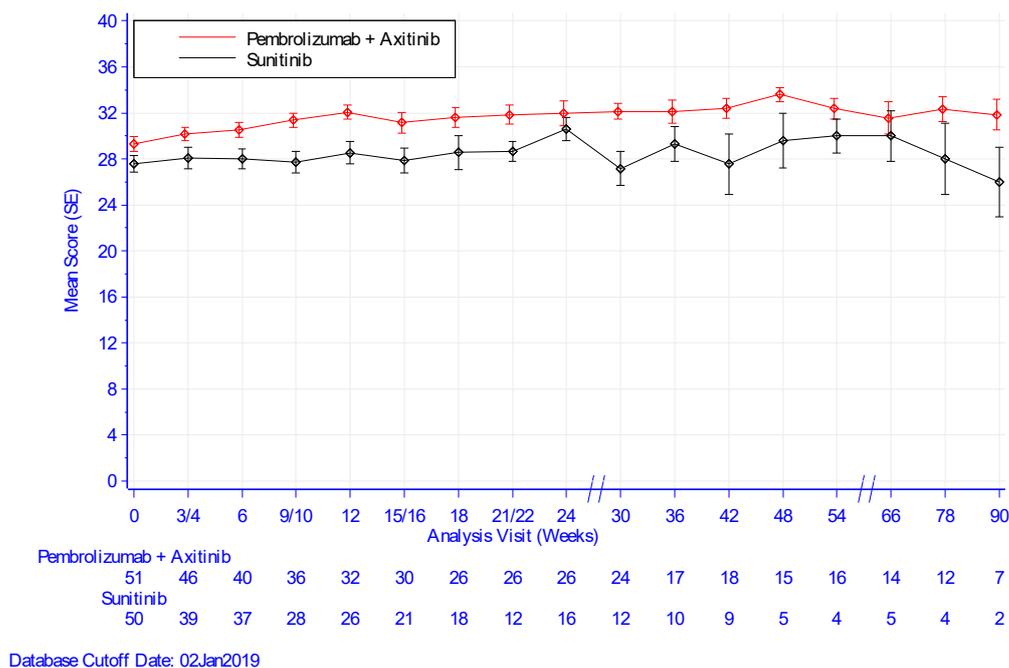


Abbildung 4-78: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### EQ-5D VAS

Aus Tabelle 4-79 und Abbildung 4-79 ist ersichtlich, dass sich der Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheidet. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-80 und Abbildung 4-80) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-81 und Abbildung 4-81).

Tabelle 4-79: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	392	405
Mittelwert (SD)	73,8 (18,7)	74,6 (19,3)
Median (Q1; Q3)	79,5 (60; 89)	80 (62; 90)
Min, Max	10; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	395	349
Mittelwert (SD)	72,4 (17,2)	68,9 (19,7)
Median (Q1; Q3)	77 (60; 85)	71 (59; 83)
Min, Max	18; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	71,8 (17)	73,7 (17,8)
Median (Q1; Q3)	75 (60; 85)	79 (62,5; 87,5)
Min, Max	19; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	360	317
Mittelwert (SD)	71,9 (17,2)	69,6 (18,1)
Median (Q1; Q3)	76 (60; 85)	72 (59; 82)
Min, Max	18; 100	9; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	344	325
Mittelwert (SD)	71 (18,2)	75,2 (16,8)
Median (Q1; Q3)	74,5 (59,5; 86)	79 (64; 90)
Min, Max	14; 100	23; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	72,5 (16,6)	69,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)	73 (62; 85)	75 (58; 84)
Min, Max	19; 100	9; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	290
Mittelwert (SD)	71,2 (18,1)	75,1 (17,1)
Median (Q1; Q3)	75 (59; 86)	80 (65; 89)
Min, Max	10; 100	13; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	72,7 (17,5)	70,4 (18,2)
Median (Q1; Q3)	76 (60; 88)	74 (59; 84)
Min, Max	12; 100	11; 99
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	72,8 (17,9)	74,9 (17)
Median (Q1; Q3)	78 (60; 86)	79 (66; 88)
Min, Max	8; 100	0; 100

EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	293	251
Mittelwert (SD)	71,8 (17,3)	75,7 (17,3)
Median (Q1; Q3)	75 (60; 85)	80 (65; 90)
Min, Max	8; 100	10; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	73,9 (16)	76,2 (16,8)
Median (Q1; Q3)	78 (62; 86)	80 (69; 90)
Min, Max	25; 100	17; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	73,7 (16,6)	75,4 (18)
Median (Q1; Q3)	78 (61; 87)	79 (66; 90)
Min, Max	19; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	245	190
Mittelwert (SD)	74,4 (16,4)	77 (16,2)
Median (Q1; Q3)	79 (62; 88)	80 (71; 90)
Min, Max	20; 100	29; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	73,4 (16,5)	75,2 (16,2)
Median (Q1; Q3)	75 (61,5; 86,5)	80 (69; 88)
Min, Max	21; 100	19; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	74,7 (16,4)	74,7 (16)
Median (Q1; Q3)	78 (64; 87)	79 (62; 89)
Min, Max	20; 100	27; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	76,1 (16)	76,2 (17,6)
Median (Q1; Q3)	80 (68; 90)	80 (66,5; 89,5)
Min, Max	27; 100	27; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	73,6 (15,5)	76,9 (15,8)
Median (Q1; Q3)	77 (62; 86)	80 (69,5; 89,5)
Min, Max	38; 96	37; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	68,5 (20,5)	74,5 (11,9)
Median (Q1; Q3)	74,5 (50; 85)	68,5 (66; 90)
Min, Max	39; 90	62; 91
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-80: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	342	356
Mittelwert (SD)	75,3 (18)	76,6 (18,3)
Median (Q1; Q3)	80 (65; 90)	80 (70; 90)
Min, Max	10; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	349	310
Mittelwert (SD)	72,9 (17,1)	69,8 (19,5)
Median (Q1; Q3)	77 (60; 86)	72 (60; 84)
Min, Max	20; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	72,4 (16,6)	74,8 (17,3)
Median (Q1; Q3)	75 (60; 85)	79 (68; 88)
Min, Max	19; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	325	289
Mittelwert (SD)	71,9 (17)	70,3 (17,8)
Median (Q1; Q3)	76 (60; 85)	73 (60; 83)
Min, Max	18; 100	9; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	70,6 (18,4)	76 (16,5)
Median (Q1; Q3)	74 (58; 85)	80 (67; 90)
Min, Max	14; 100	28; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	72,3 (16,4)	70,1 (19,2)
Median (Q1; Q3)	72 (61; 85)	76 (59,5; 84,5)
Min, Max	19; 100	9; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	272
Mittelwert (SD)	71 (17,9)	76 (16,5)
Median (Q1; Q3)	74,5 (58; 85)	80 (67; 89)
Min, Max	10; 100	13; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	72,7 (17,1)	70,6 (18,4)
Median (Q1; Q3)	75 (60; 87)	75 (60; 85)
Min, Max	12; 100	11; 99
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	72,7 (17,1)	75,5 (16,7)
Median (Q1; Q3)	77 (60; 85)	79 (68; 89)
Min, Max	17; 100	0; 100

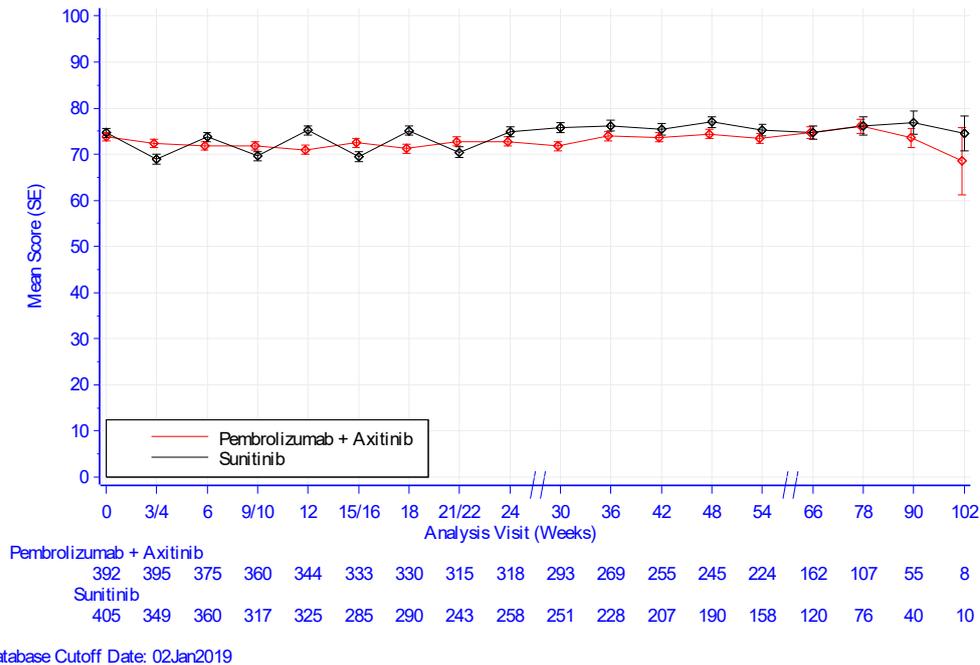
EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	71,4 (17,3)	76,7 (16,2)
Median (Q1; Q3)	74,5 (60; 85)	80 (68; 90)
Min, Max	8; 100	30; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	73,8 (15,9)	76,8 (16,2)
Median (Q1; Q3)	78 (61,5; 86)	80 (70; 90)
Min, Max	25; 100	25; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	73,3 (16,5)	76,2 (16,9)
Median (Q1; Q3)	77 (60; 86)	79,5 (68; 90)
Min, Max	19; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	230	185
Mittelwert (SD)	74 (16,4)	77,4 (15,8)
Median (Q1; Q3)	79 (61; 88)	80 (71; 90)
Min, Max	20; 100	29; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	73,3 (16,4)	75,5 (15,9)
Median (Q1; Q3)	75 (61; 86)	80 (69; 88)
Min, Max	21; 100	19; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	74,5 (16,1)	75,6 (15)
Median (Q1; Q3)	78 (64; 86)	80 (63; 89)
Min, Max	31; 100	31; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	76,1 (14,8)	77 (16,9)
Median (Q1; Q3)	80 (68; 89)	80 (67,5; 89,5)
Min, Max	32; 100	29; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	72,4 (15,8)	77,9 (15,2)
Median (Q1; Q3)	75,5 (60; 85)	80 (70; 90)
Min, Max	38; 96	37; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	68,5 (20,5)	74,5 (11,9)
Median (Q1; Q3)	74,5 (50; 85)	68,5 (66; 90)
Min, Max	39; 90	62; 91
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-81: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	50	49
Mittelwert (SD)	63,2 (19,7)	60,4 (20,7)
Median (Q1; Q3)	67 (50; 79)	60 (50; 80)
Min, Max	19; 100	7; 90
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	68,4 (18)	62,2 (20,2)
Median (Q1; Q3)	71 (50; 80)	69 (48; 79)
Min, Max	18; 100	19; 91
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	67,3 (19,9)	64,6 (19,3)
Median (Q1; Q3)	70 (51,5; 82)	68 (51; 80)
Min, Max	21; 100	18; 95
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	71,4 (18,9)	62,6 (20)
Median (Q1; Q3)	71 (62; 86)	65,5 (50; 79,5)
Min, Max	21; 100	10; 95
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	30	27
Mittelwert (SD)	75,5 (15,7)	65,6 (17,5)
Median (Q1; Q3)	79 (69; 89)	70 (54; 79)
Min, Max	33; 99	23; 95
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	73,6 (19)	61,6 (17,2)
Median (Q1; Q3)	77 (63; 90)	59 (46; 75)
Min, Max	31; 99	40; 95
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	74,5 (19,4)	62,3 (21,4)
Median (Q1; Q3)	77,5 (66; 90)	64,5 (49; 82)
Min, Max	30; 100	20; 95
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	73,4 (22,2)	65,9 (14)
Median (Q1; Q3)	80,5 (55; 91)	65,5 (55; 76,5)
Min, Max	33; 100	46; 90
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	73,8 (25,4)	65,8 (19,5)
Median (Q1; Q3)	82,5 (70; 92)	63,5 (52; 83,5)
Min, Max	8; 100	20; 92

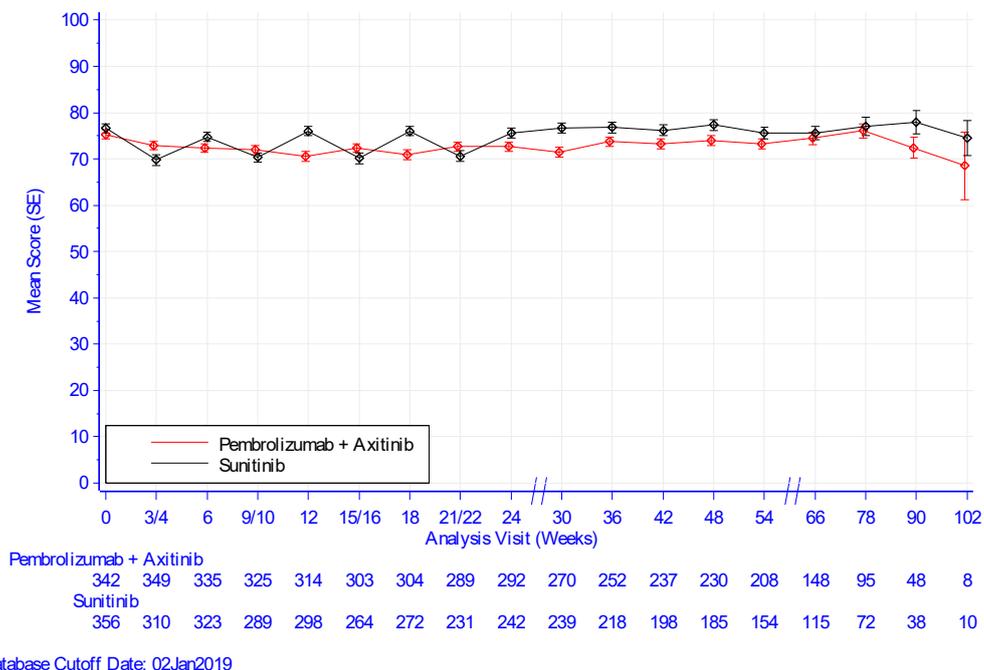
EuroQoL visuelle Analogskala	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	23	12
Mittelwert (SD)	75,6 (16,1)	55,5 (26,2)
Median (Q1; Q3)	80 (62; 89)	47,5 (38; 81,5)
Min, Max	43; 95	10; 91
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	76,2 (17,5)	63,6 (25,3)
Median (Q1; Q3)	80 (66; 88)	70 (40; 86)
Min, Max	38; 99	17; 95
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	78,5 (17,7)	56,2 (29,2)
Median (Q1; Q3)	83,5 (68; 90)	58 (33; 80)
Min, Max	31; 100	19; 95
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	80,7 (15,6)	63,8 (26,9)
Median (Q1; Q3)	85 (71; 92)	72 (40; 85)
Min, Max	40; 100	31; 91
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	75,7 (17,8)	61,8 (25,9)
Median (Q1; Q3)	76,5 (69; 89,5)	59 (40; 83,5)
Min, Max	30; 100	38; 91
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	76,7 (20,4)	53,6 (25)
Median (Q1; Q3)	82,5 (72; 91)	52 (37; 60)
Min, Max	20; 100	27; 92
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	75,8 (24,2)	61,8 (26,6)
Median (Q1; Q3)	86,5 (69,5; 90,5)	64,5 (43,5; 80)
Min, Max	27; 100	27; 91
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	81,3 (11,4)	57 (21,2)
Median (Q1; Q3)	86 (70; 90)	57 (42; 72)
Min, Max	62; 93	42; 72

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.



Database Cutoff Date: 02.Jan2019

Abbildung 4-79: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Database Cutoff Date: 02.Jan2019

Abbildung 4-80: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

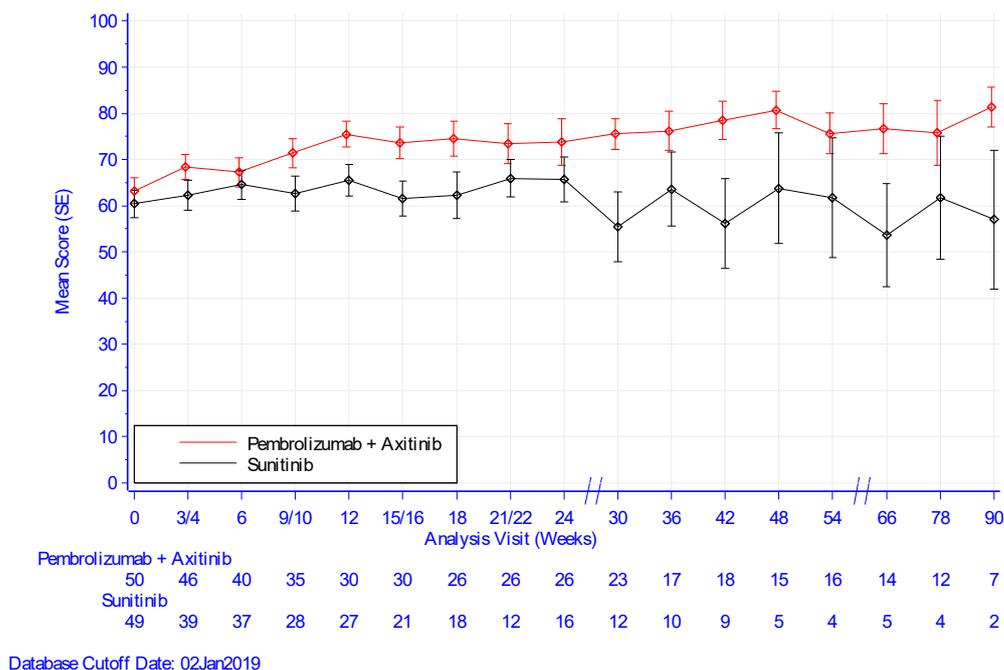


Abbildung 4-81: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionskalen des EORTC QLQ-C30) dargestellt.

**4.3.1.3.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 426	<p>Zur Einschätzung der Lebensqualität werden die 5 Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 Version 3.0 herangezogen.</p> <p>Der <u>EORTC QLQ-C30</u> umfasst 30 Fragen, von denen bis zu 5 verschiedene Fragen zu Funktions- bzw. Symptomskalen und zum Globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Keine der Fragen ist dabei in mehreren Skalen enthalten. Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion und Soziale Funktion beschreiben die Funktionsskalen.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen, die in die Funktionsskalen eingehen, stehen die Antwortkategorien „Überhaupt nicht“ (= 1), „Wenig“ (= 2), „Mäßig“ (= 3) und „Sehr“ (= 4) zur Verfügung. Die Einschätzung des Globalen Gesundheitsstatus erfolgt auf einer 7-stufigen Skala, die von „sehr schlecht“ (= 1) bis „ausgezeichnet“ (= 7) reicht.</p> <p>Zur Auswertung gemäß Scoring Manual (72) werden die jeweils aufsummierten Werte über lineare Transformation standardisiert, so dass Werte zwischen 0 und 100 angenommen werden. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeuten höhere (zunehmende) Werte eine bessere Funktionalität bzw. höhere Lebensqualität.</p> <p><b>Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (least square means) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib, ermittelt mit einem MMRM. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung für die Funktionsskalen und die Skala zum Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.</p> <p>Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges' g berichtet, wenn die mittlere Änderung im Vergleich zum Ausgangswert <math>p &lt; 0,05</math> erreicht hat. Diese werden zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Ergänzend wird der zeitliche Verlauf des EORTC QLQ-C30 dargestellt (ANCOVA-Modell).</p> <p><b>Nebenanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung wird, ergänzend zur oben aufgeführten Hauptanalyse, eine deskriptive Übersicht des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg dargestellt. Hierzu werden zu jedem Erhebungszeitpunkt die Anzahl an verfügbaren Daten, der Mittelwert (inkl. Standardabweichung), der Median (inkl. Q1; Q3) und Minimum und Maximum zum jeweiligen Zeitpunkt tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgt eine longitudinale Darstellung der Mittelwerte (inkl. Standardfehler) über den Zeitverlauf.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde gemäß Studienprotokoll zu Baseline, danach für Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib alle drei Wochen bis zu Woche 24 (zu Woche 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24) und für Sunitinib gemäß dem Sunitinib-Behandlungsschema in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge bis zu Woche 24 (zu Woche 4, 6, 10, 12, 16, 18, 22, 24), danach in beiden Behandlungsarmen alle sechs Wochen bis zu Woche 54 (zu Woche 30, 36, 42, 48, 54), danach alle 12 Wochen (zu Woche 66, 78, 90, 102) bis zum Therapieabbruch erhoben. Die letztmögliche Erhebung der Nachverfolgung findet bei Therapieabbruch, bzw. 30-day Safety Follow-up statt.</p>

Studie	Operationalisierung
	Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 1 (24. August 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der FAS-Population.
	EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SMD: Standardisierte mittlere Differenz

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 426</b>						
EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup>	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>a: Die Auswertung wurde in der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinien durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag.</p> <p>b: Dies umfasst die Darstellung des Globalen Gesundheitszustands und die fünf Funktionsskalen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FAS: Full Analysis Set; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ITT: Intention to Treat</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) wurde innerhalb der FAS-Population gemäß ITT-Prinzip und ICH E9 Richtlinie ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die Rücklaufquoten sowie die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema.

Die Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den unverblindeten Patienten. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Die Rücklaufquoten betragen beim EORTC QLQ-C30 bis Woche 12 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 15/16 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 30 betragen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich hinsichtlich der Rücklaufquoten folgendes Bild: Die Rücklaufquoten betragen bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) beim EORTC QLQ-C30 bis Woche 18 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Ab Woche 21/22 sank die Rücklaufquote im Vergleichsarm unter Sunitinib auf unter 70 %. Zu Woche 36 betragen die Rücklaufquoten erstmals in beiden Behandlungsarmen unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30).

Die Rücklaufquoten betragen bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) beim EORTC QLQ-C30 bis Woche 6 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Zu Woche 9/10 betragen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen erstmals unter 70 %. Eine detaillierte Übersicht der Gründe für das Fehlen von Werten bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) getrennt nach Behandlungsgruppen und Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 befindet sich in Anhang 4-G1 (Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30).

Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (siehe Abbildung 4-1):

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.
- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen
- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die hohe Verzerrung der Ergebnisse zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1.3.1), die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden wird für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität als Hauptanalyse die Änderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum und der zeitliche Verlauf dargestellt. Ergänzend erfolgt eine Nebenanalyse des globalen Gesundheitsstatus und der einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über die jeweiligen Erhebungszeitpunkte hinweg, dargestellt in einer deskriptiven Übersicht. Für die Ableitung des Zusatznutzens sind die Ergebnisse der Hauptanalyse (Änderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum) relevant.

### ***Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### **EORTC QLQ-C30**

Im Folgenden wird die Ergebnisübersicht der Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) dargestellt (Tabelle 4-84 bis Tabelle 4-86)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>							
Globaler Gesundheitsstatus							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	71,0 (21,05)	-5,2 (0,76)	2,00	0,028	0,12
Sunitinib	423	386	72,8 (20,45)	-7,2 (0,78)	[0,21; 3,79]		[0,01; 0,22]
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen</b>							
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	85,0 (17,81)	-4,7 (0,76)	0,99	0,278	-
Sunitinib	423	386	85,2 (18,77)	-5,6 (0,78)	[-0,80; 2,78]		[-;-]
Rollenfunktion							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	84,1 (23,41)	-9,4 (1,04)	1,26	0,312	-
Sunitinib	423	386	83,7 (25,59)	-10,7 (1,07)	[-1,19; 3,72]		[-;-]
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	81,9 (18,12)	1,9 (0,68)	1,34	0,105	-
Sunitinib	423	386	80,9 (20,08)	0,6 (0,70)	[-0,28; 2,95]		[-;-]
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	91,4 (14,80)	-3,2 (0,64)	0,89	0,249	-
Sunitinib	423	386	90,6 (14,24)	-4,1 (0,66)	[-0,63; 2,41]		[-;-]
Soziale Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	428	391	86,8 (21,66)	-5,3 (0,95)	2,86	0,013	0,14
Sunitinib	423	386	85,8 (23,21)	-8,1 (0,98)	[0,62; 5,10]		[0,03; 0,25]
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set</p> <p>c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.</p> <p>d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz &lt; 0,05 ist.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: mixed-effect model repeated measures; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Teilpopulation a)) – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>							
Globaler Gesundheitsstatus							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	72,7 (20,26)	-6,3 (1,34)	0,95	0,313	-
Sunitinib	372	344	74,8 (19,08)	-7,2 (1,38)	[-0,90; 2,80]		[-;-]
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen</b>							
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	86,3 (16,59)	-5,7 (1,32)	0,28	0,765	-
Sunitinib	372	344	86,6 (17,28)	-6,0 (1,36)	[-1,55; 2,10]		[-;-]
Rollenfunktion							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	85,8 (21,42)	-9,8 (1,85)	0,45	0,728	-
Sunitinib	372	344	85,8 (23,49)	-10,3 (1,90)	[-2,10; 3,00]		[-;-]
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	82,2 (17,87)	0,7 (1,21)	0,76	0,372	-
Sunitinib	372	344	81,7 (19,82)	-0,0 (1,25)	[-0,92; 2,44]		[-;-]
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	91,7 (14,41)	-4,5 (1,15)	0,69	0,398	-
Sunitinib	372	344	90,6 (14,02)	-5,2 (1,18)	[-0,91; 2,28]		[-;-]
Soziale Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	88,8 (19,11)	-9,6 (1,67)	1,85	0,115	-
Sunitinib	372	344	87,7 (21,15)	-11,5 (1,72)	[-0,45; 4,15]		[-;-]
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))</p> <p>c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.</p> <p>d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz &lt; 0,05 ist.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Teilpopulation b)) – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
<b>EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus</b>							
Globaler Gesundheitsstatus							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	58,5 (22,58)	4,9 (2,75)	12,01	< 0,001	0,63
Sunitinib	51	42	56,7 (24,15)	-7,1 (3,01)	[5,48; 18,53]		[0,29; 0,97]
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionssubskalen</b>							
Körperliche Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	75,7 (22,99)	1,4 (3,12)	8,36	0,026	0,41
Sunitinib	51	42	73,2 (25,44)	-6,9 (3,46)	[1,02; 15,70]		[0,05; 0,78]
Rollenfunktion							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	72,2 (32,31)	-6,0 (3,79)	9,65	0,035	0,37
Sunitinib	51	42	66,3 (34,43)	-15,7 (4,24)	[0,69; 18,61]		[0,03; 0,72]
Emotionale Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	79,9 (19,89)	3,3 (2,43)	5,84	0,050	0,35
Sunitinib	51	42	74,0 (21,16)	-2,5 (2,72)	[0,01; 11,68]		[0,00; 0,70]
Kognitive Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	89,6 (17,40)	-3,0 (2,20)	2,82	0,284	-
Sunitinib	51	42	90,5 (16,11)	-5,9 (2,39)	[-2,39; 8,03]		[-;-]
Soziale Funktion							
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	72,6 (31,60)	3,9 (3,57)	11,99	0,006	0,51
Sunitinib	51	42	70,2 (32,20)	-8,1 (3,92)	[3,58; 20,40]		[0,15; 0,86]
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))</p> <p>c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.</p> <p>d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz &lt; 0,05 ist.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>							

Bei der Auswertung des EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt beim globalen Gesundheitsstatus und in der Funktionsskala Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-84 und Abbildung 4-82 bis Abbildung 4-87). Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  schließt den Wert 0,2 bei beiden Skalen mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der Skala Globaler Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt folgendes Bild: Für Teilpopulation a) zeigt sich weder in der Skala Globaler Gesundheitsstatus noch in einer der Funktionsskalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (Tabelle 4-85 und Abbildung 4-88 bis Abbildung 4-93). Für Teilpopulation b) zeigt sich in folgenden Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-86 und Abbildung 4-94 bis Abbildung 4-99):

- Globaler Gesundheitsstatus: Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  schließt den Wert 0,2 nicht mit ein, so dass von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden kann. In der Teilpopulation b) kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß des globalen Gesundheitsstatus (SMD = 0,63 [95 %-KI: 0,29; 0,97]) des EORTC QLQ-C30 von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.
- Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion: Das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  schließt den Wert 0,2 mit ein, so dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Teilpopulation b) kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion und Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

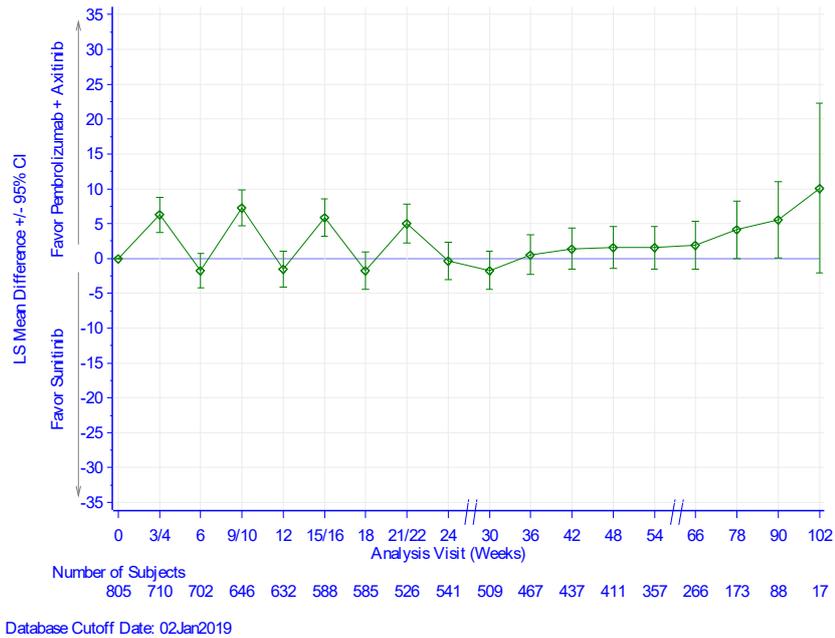


Abbildung 4-82: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

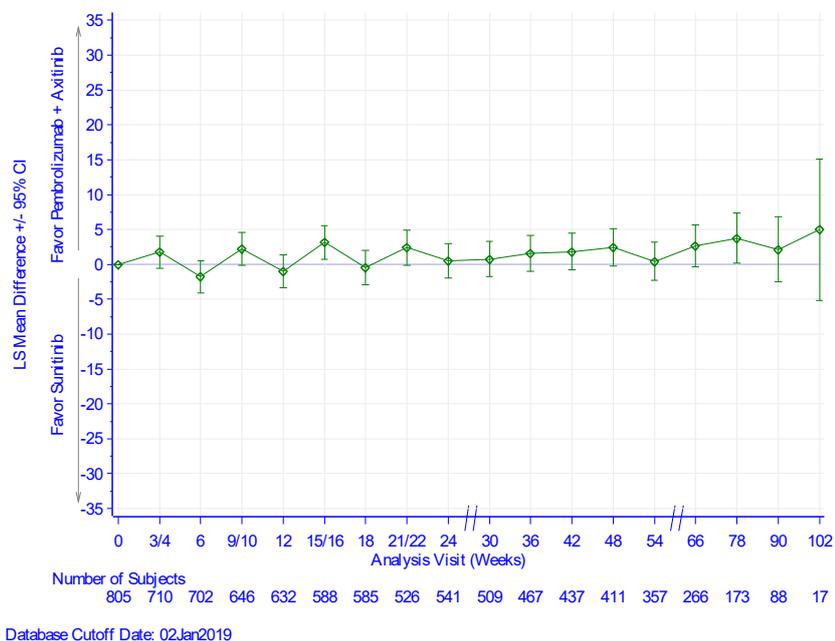


Abbildung 4-83: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

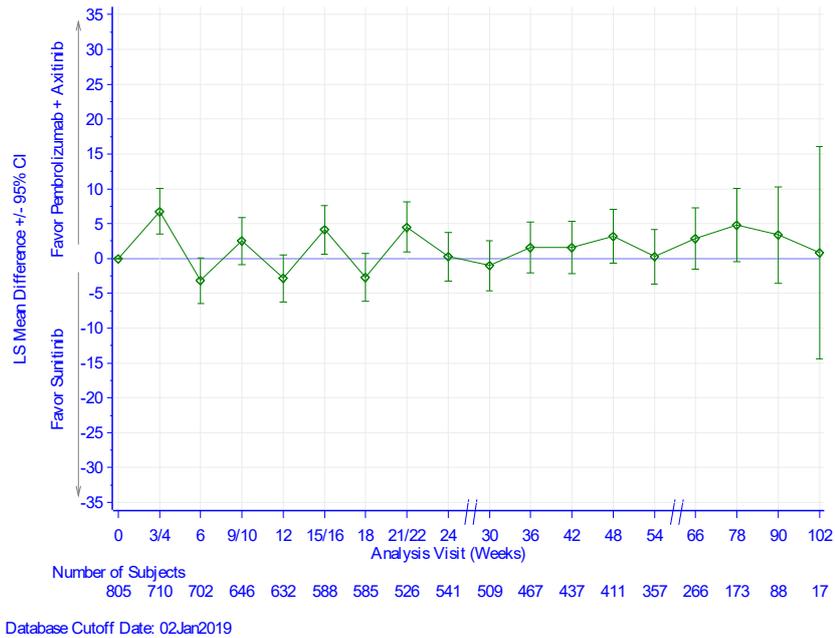


Abbildung 4-84: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

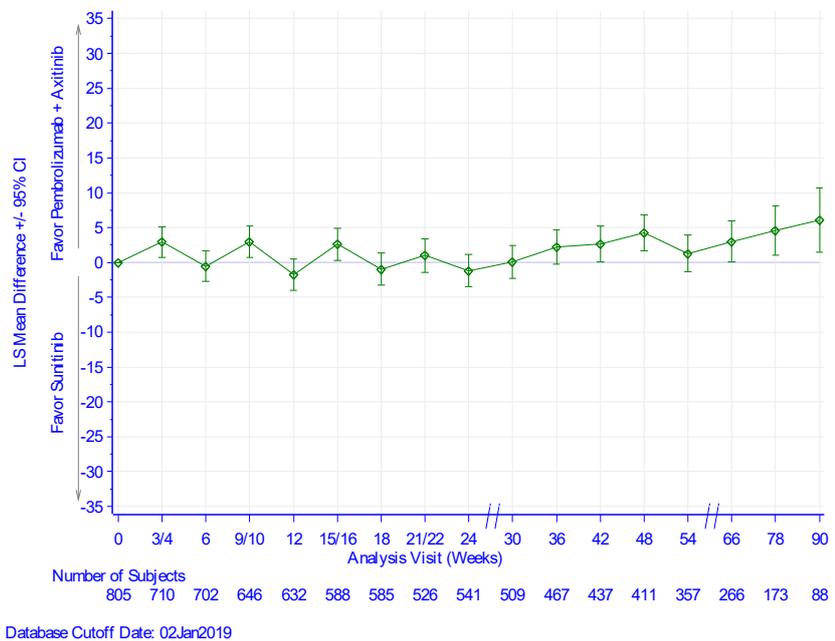


Abbildung 4-85: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

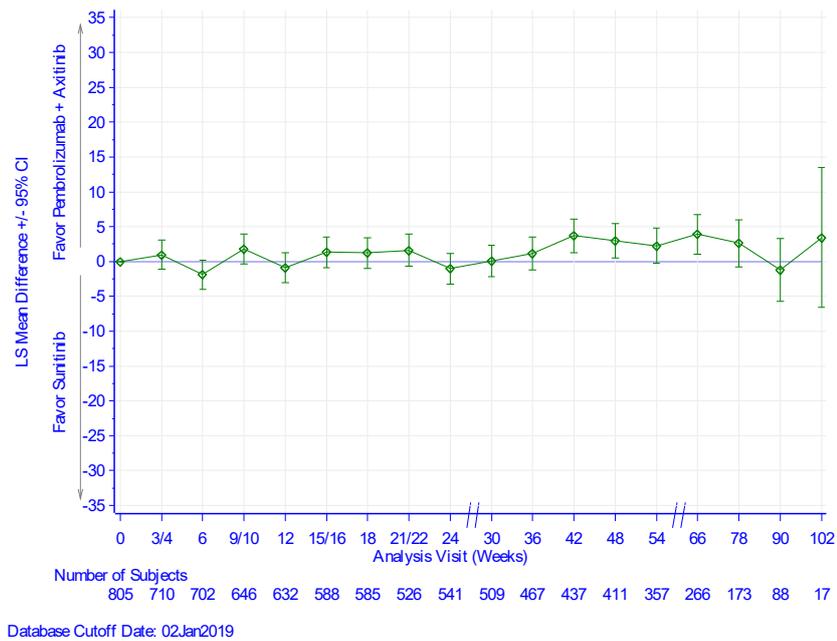


Abbildung 4-86: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

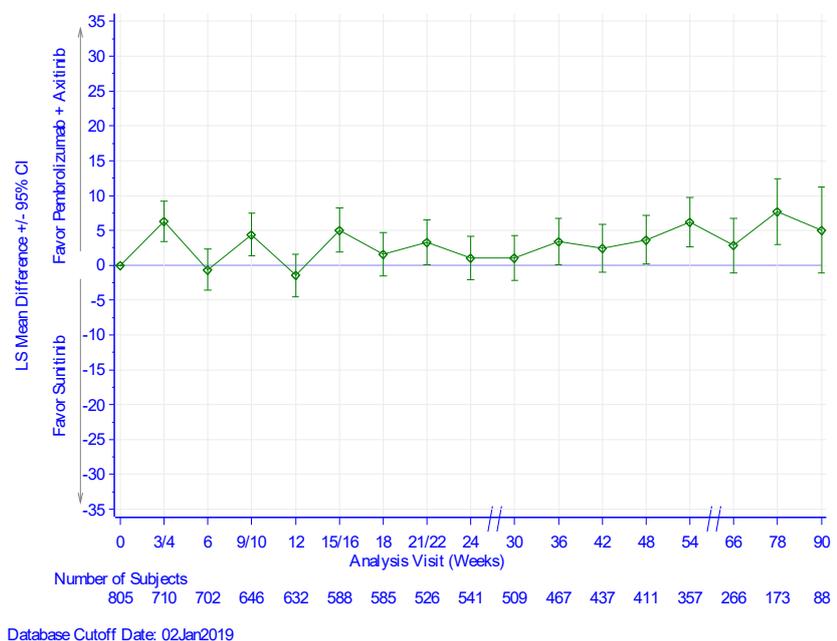


Abbildung 4-87: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

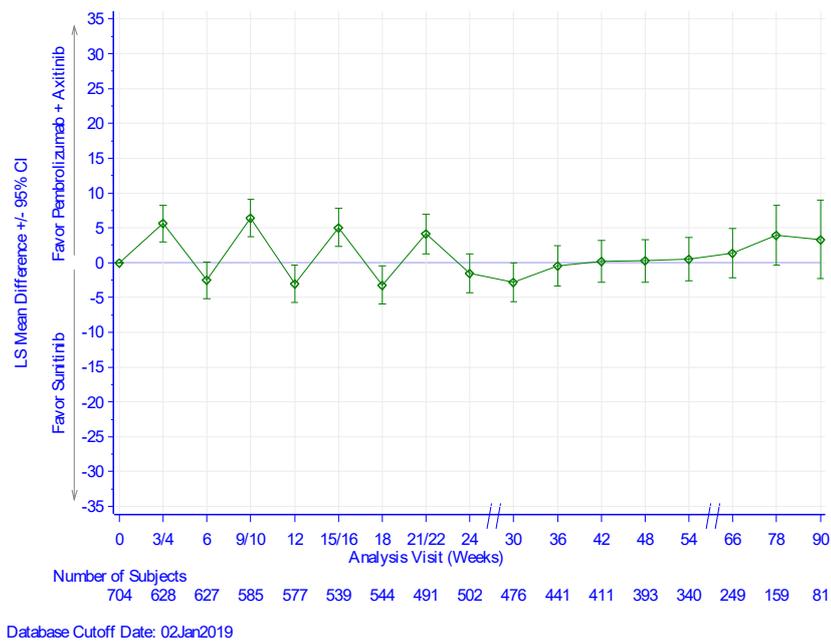
*EORTC QLQ-C30: Teilpopulation a)*

Abbildung 4-88: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

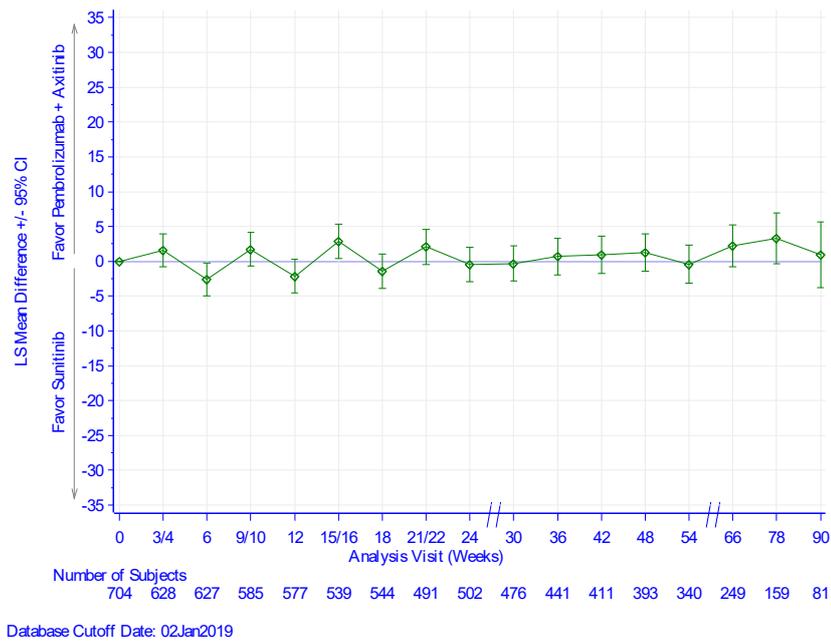


Abbildung 4-89: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

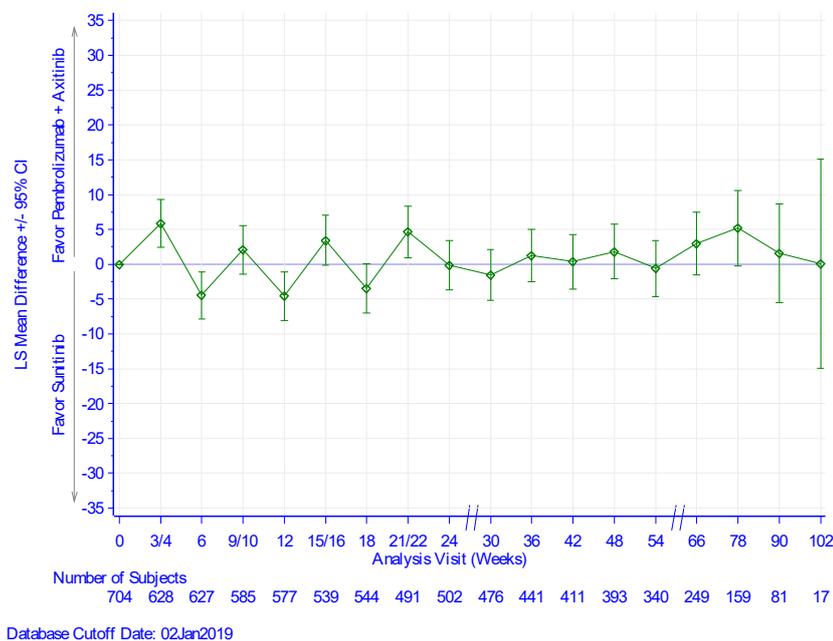


Abbildung 4-90: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

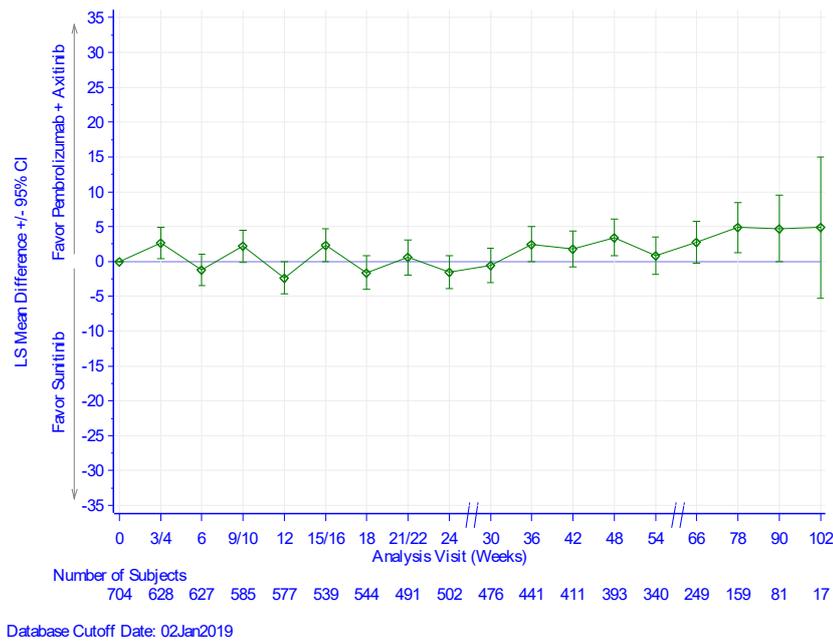


Abbildung 4-91: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

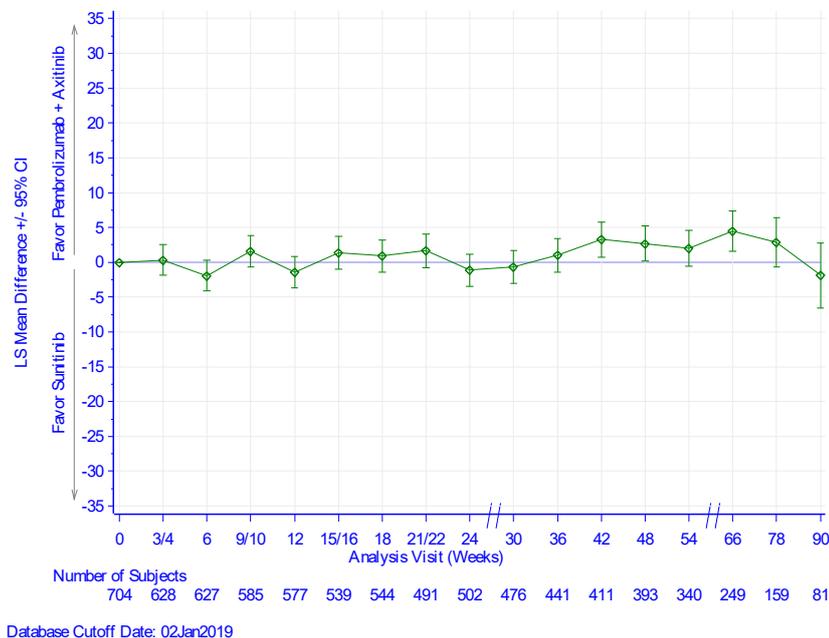


Abbildung 4-92: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

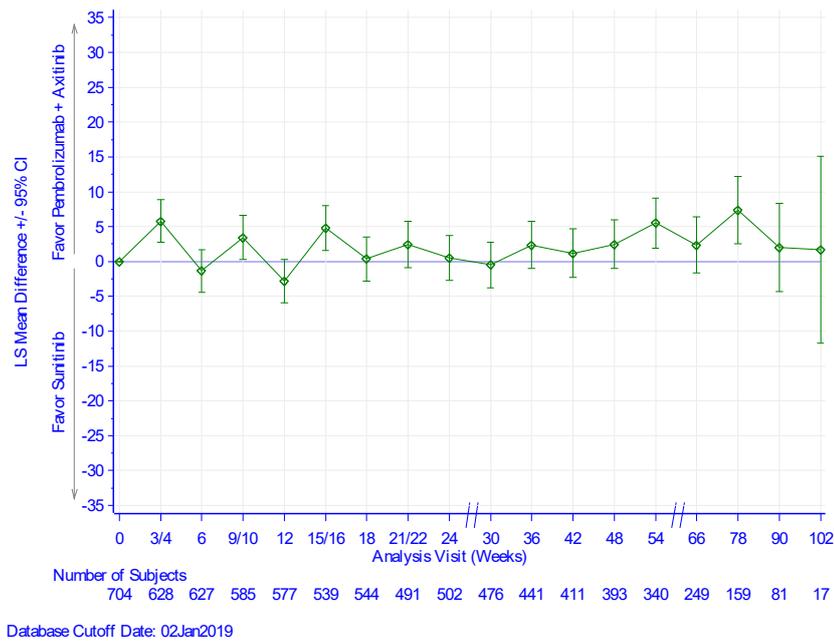


Abbildung 4-93: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

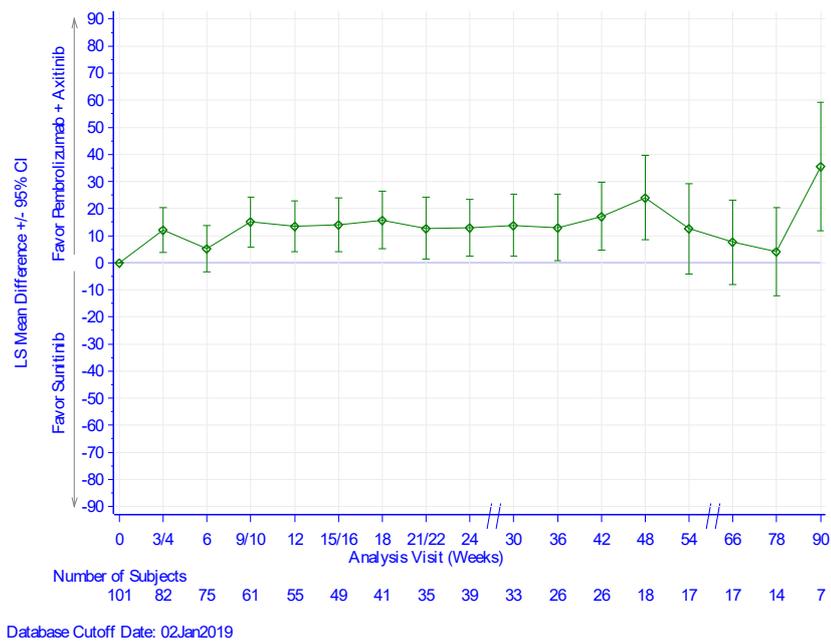
*EORTC QLQ-C30: Teilpopulation b)*

Abbildung 4-94: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

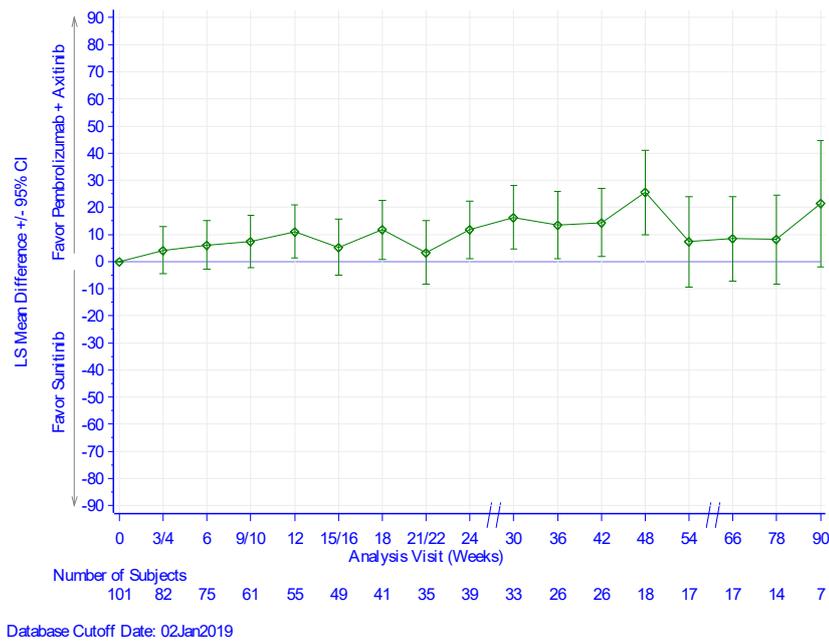


Abbildung 4-95: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

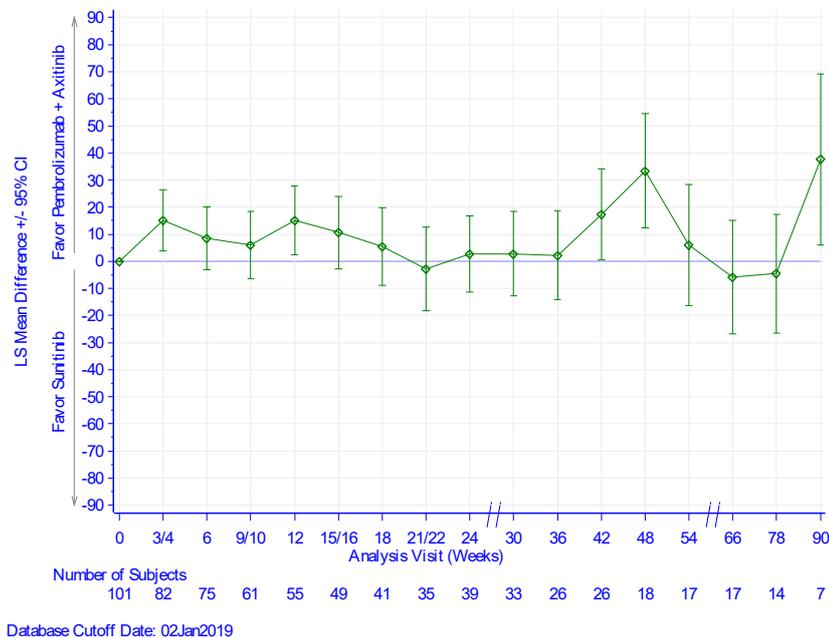


Abbildung 4-96: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

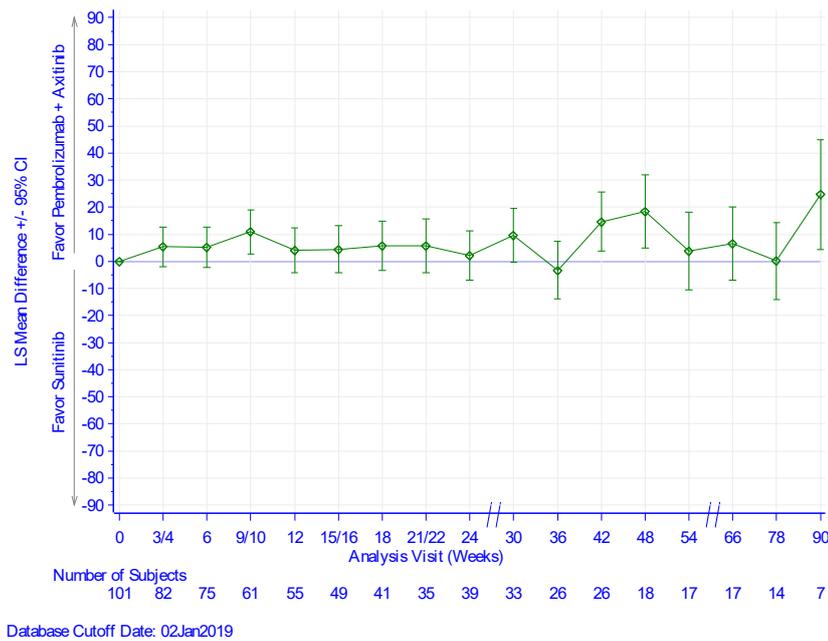


Abbildung 4-97: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

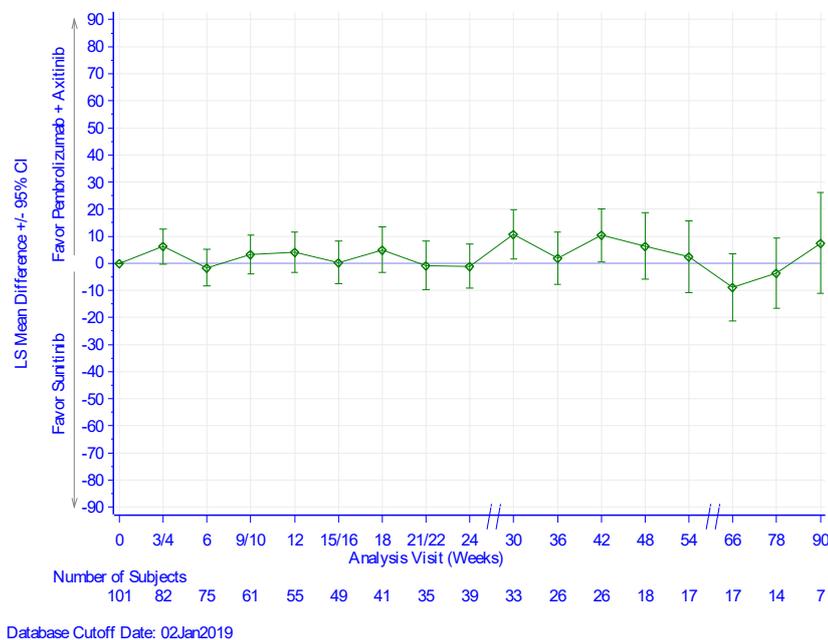


Abbildung 4-98: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

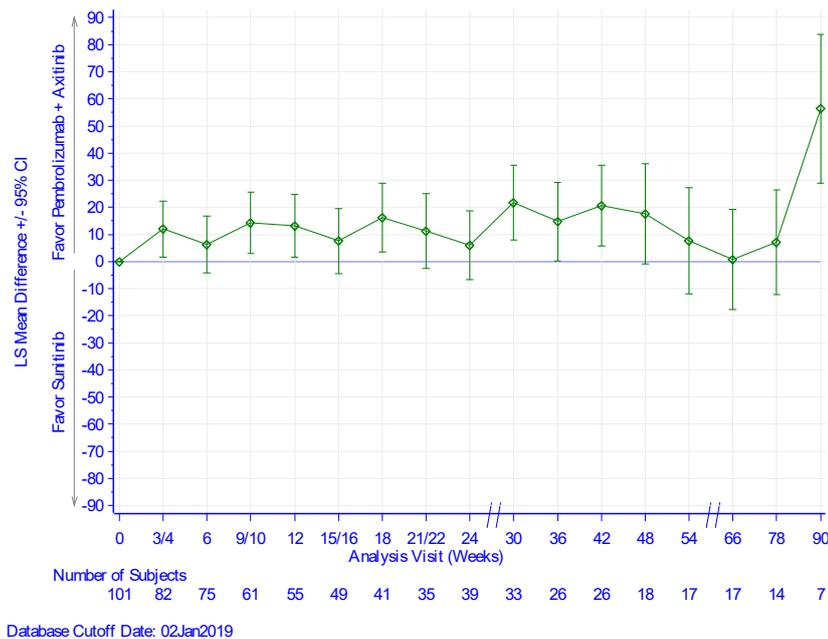


Abbildung 4-99: Mittlere Differenz (Änderung zu Baseline) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### ***Nebenanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### ***EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus***

Aus Tabelle 4-87 und Abbildung 4-100 ist ersichtlich, dass sich die Werte des Globalen Gesundheitszustands des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-88 und Abbildung 4-101) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-89 und Abbildung 4-102).

Tabelle 4-87: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	70,8 (21)	72,2 (20,6)
Median (Q1; Q3)	75 (58,3; 83,3)	75 (58,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	67 (20,6)	62,1 (21,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	67,6 (18)	70,3 (19,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	75 (58,3; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	68,2 (19)	63,2 (20,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50; 75)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	68 (18,9)	71,5 (18,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (58,3; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	67,6 (18,6)	63,7 (20,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	67,6 (19,3)	71,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	69 (18,1)	65,4 (18,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	68,4 (19,3)	71,5 (18,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	75 (58,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	68,6 (18,2)	73 (17,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	70,3 (17,2)	72,9 (17,6)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	70,5 (16,8)	72,2 (18,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	70,9 (17,9)	73 (16,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	25; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	71,3 (17,5)	71,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	25; 100	25; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	70,7 (17,6)	70,7 (17,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (58,3; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	72,6 (15,9)	72,1 (18)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	25; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	70,3 (15,4)	71 (16)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	70,8 (66,7; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	69,8 (14)	71,7 (8,1)
Median (Q1; Q3)	70,8 (58,3; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max	50; 83,3	66,7; 83,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-88: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	72,7 (20,2)	74,5 (19,1)
Median (Q1; Q3)	75 (58,3; 83,3)	83,3 (66,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	67,3 (20,5)	63,2 (21,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	67,7 (17,8)	71,3 (19)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (58,3; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	68,2 (19,1)	64 (20)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	67,6 (19)	72,2 (18,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	67,5 (18,6)	64,5 (20,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	67,3 (19,4)	72,6 (18,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	68,7 (17,9)	65,7 (18,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	68,3 (18,7)	72,3 (18,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	8,3; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	68,6 (18,3)	74,2 (17,1)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	70,4 (17)	73,6 (16,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	70,5 (16,5)	73,1 (17,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	25; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	70,5 (18,2)	73,3 (16,2)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	25; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	71,3 (17,7)	71,5 (16,8)
Median (Q1; Q3)	70,8 (66,7; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	25; 100	25; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	70,8 (17,4)	71,5 (17)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max	25; 100	16,7; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	72,7 (15,4)	72,8 (17,5)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	25; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	68,8 (15,7)	72,4 (15,3)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	75 (66,7; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	69,8 (14)	71,7 (8,1)
Median (Q1; Q3)	70,8 (58,3; 83,3)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max	50; 83,3	66,7; 83,3

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung.

Tabelle 4-89: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitsstatus zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	58,3 (22,5)	55,5 (23,3)
Median (Q1; Q3)	58,3 (41,7; 75)	58,3 (50; 75)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	64,1 (21,1)	53,2 (20,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	50 (41,7; 66,7)
Min, Max	0; 100	8,3; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	66,9 (19,9)	61,7 (18,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (50; 83,3)	58,3 (50; 75)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	68,8 (18,2)	55,1 (21,4)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	58,3 (41,7; 66,7)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	72,3 (17)	62,8 (15,3)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	66,7 (50; 75)
Min, Max	25; 100	33,3; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	67,8 (19,3)	53,6 (17,8)
Median (Q1; Q3)	66,7 (58,3; 83,3)	50 (41,7; 66,7)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 91,7
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	70,2 (18,6)	56,9 (24,3)
Median (Q1; Q3)	75 (66,7; 83,3)	54,2 (41,7; 75)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	73,1 (20,5)	59 (17,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	50 (50; 70,8)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 91,7
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	69,6 (25,3)	58,9 (19,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	54,2 (50; 79,2)
Min, Max	0; 100	16,7; 83,3

EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	68,4 (17,4)	50 (19,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (62,5; 83,3)	50 (33,3; 66,7)
Min, Max	33,3; 91,7	25; 83,3
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	69,1 (21,6)	58,3 (25,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 83,3)	54,2 (33,3; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	71,3 (19,8)	52,8 (30)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 83,3)	50 (33,3; 75)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	76,7 (12,3)	60 (25,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 83,3)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	50; 91,7	33,3; 83,3
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	71,4 (16,1)	56,3 (26,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	54,2 (33,3; 79,2)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 83,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	69,6 (20)	51,7 (23,9)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 83,3)	50 (33,3; 50)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 91,7
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	71,5 (20,2)	60,4 (24,9)
Median (Q1; Q3)	79,2 (66,7; 83,3)	58,3 (41,7; 79,2)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 91,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	81 (7,9)	45,8 (5,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 83,3)	45,8 (41,7; 50)
Min, Max	66,7; 91,7	41,7; 50
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung.		

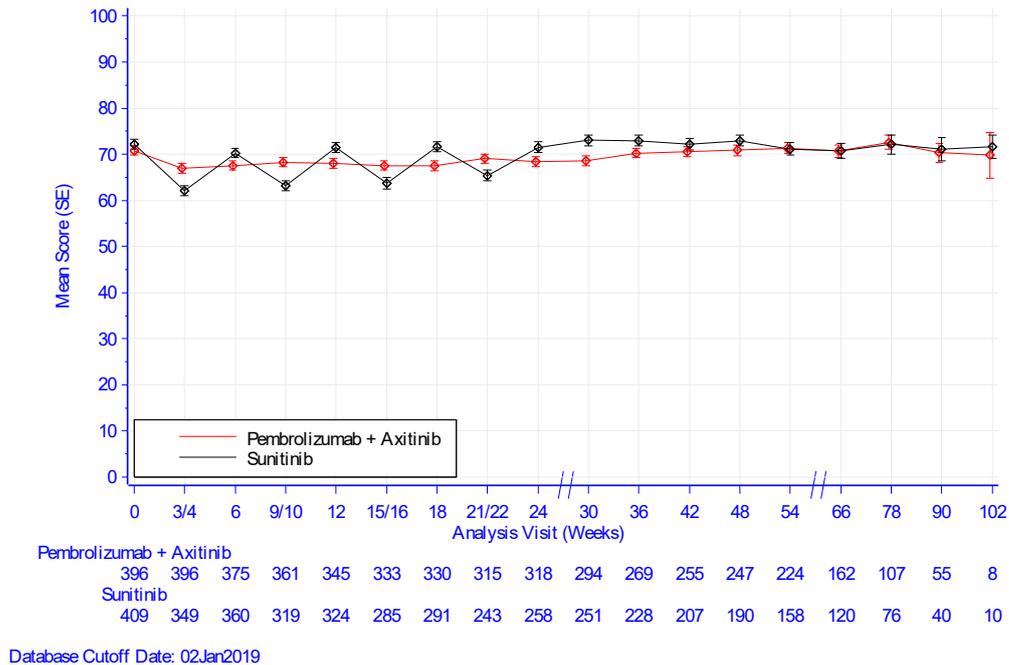


Abbildung 4-100: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

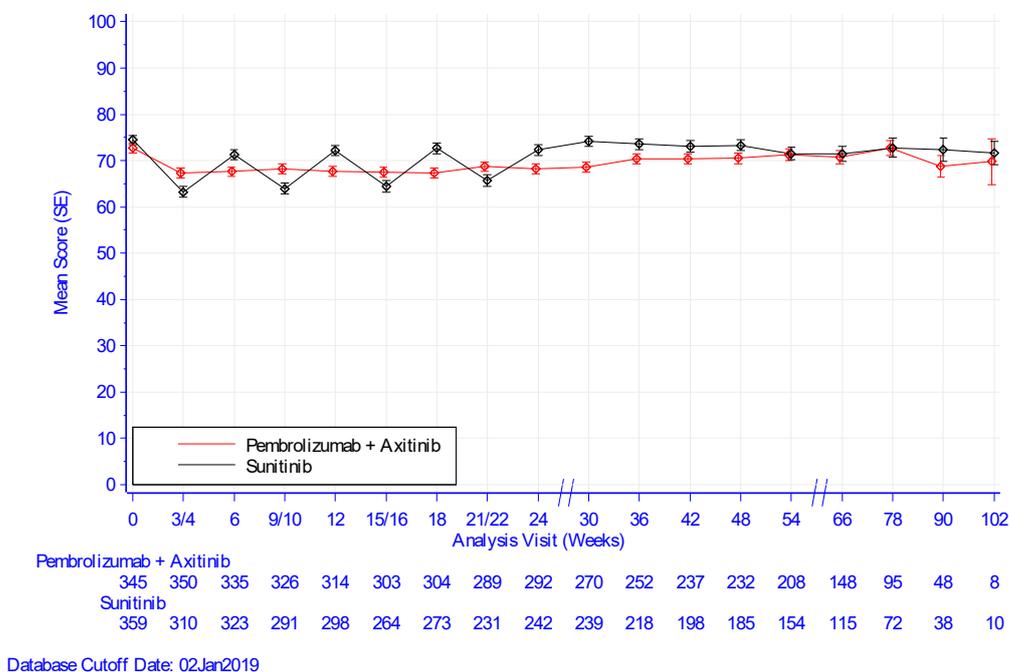


Abbildung 4-101: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

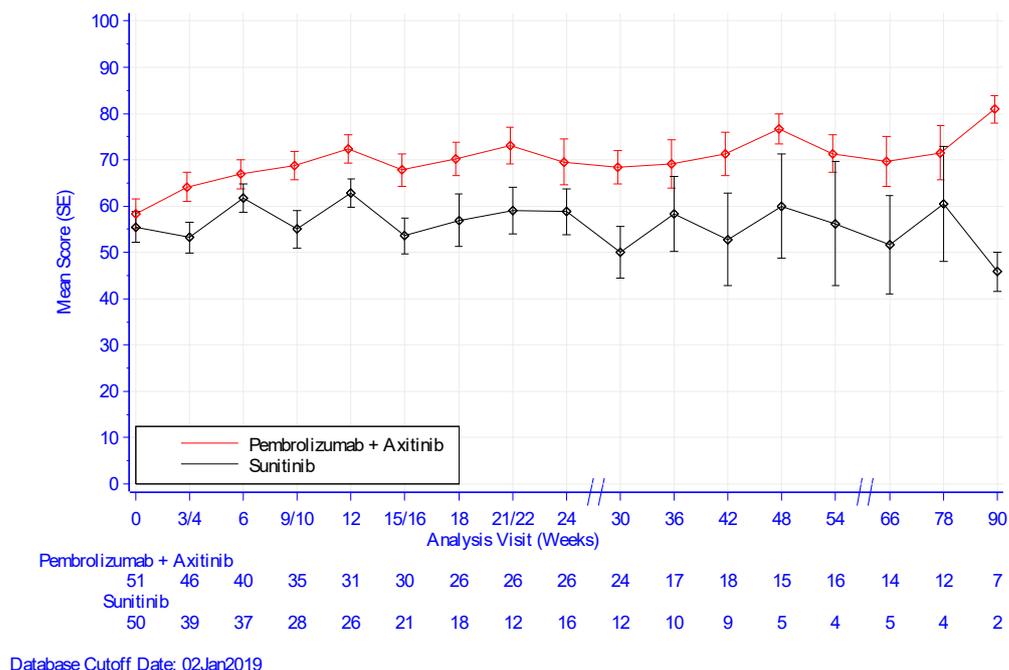


Abbildung 4-102: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *EORTC QLQ-C30 Funktionskala Körperliche Funktion*

Aus Tabelle 4-90 und Abbildung 4-103 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-91 und Abbildung 4-104) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-92 und Abbildung 4-105).

Tabelle 4-90: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	84,7 (18,2)	84,3 (19,4)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80; 100)	93,3 (80; 100)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	80,9 (19,6)	80,4 (21,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	81,1 (18,3)	83,4 (18,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (80; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	81,1 (18,8)	80,6 (20,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	0; 100	13,3; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	81,6 (19)	84,5 (16,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	13,3; 100	13,3; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	80,9 (19,4)	78,8 (20,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	81,2 (19,2)	83,3 (19,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (80; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	82,1 (19,4)	81,2 (18,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	13,3; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	82,5 (18,9)	83,4 (18,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	83,1 (17,4)	84,1 (18)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	20; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	83,6 (18)	84,1 (17,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	0; 100	6,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	85 (16,5)	84,2 (17,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	13,3; 100	20; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	84,5 (17,3)	85,2 (16,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	13,3; 100	20; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	83,5 (17,9)	84,1 (17,1)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	13,3; 100	26,7; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	83,7 (17)	83,8 (15,9)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	13,3; 100	13,3; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	83,2 (19,4)	84,4 (20,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	93,3 (80; 100)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	82,3 (19)	85 (16,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (76,7; 100)
Min, Max	20; 100	26,7; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	84,2 (12,8)	84 (10,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	80 (73,3; 93,3)
Min, Max	66,7; 100	73,3; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-91: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

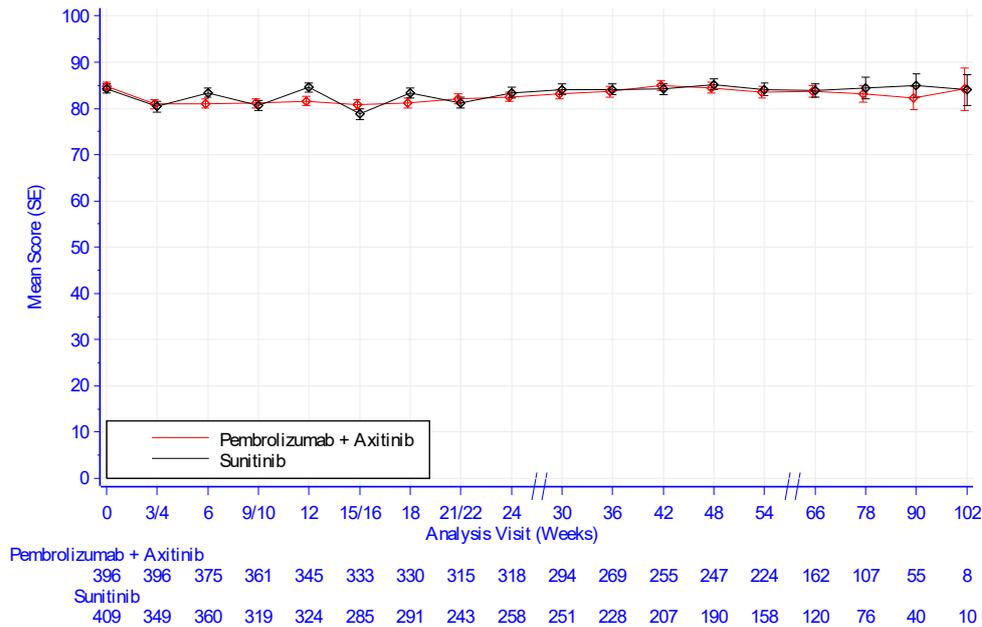
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	86,3 (16,5)	86,2 (17,8)
Median (Q1; Q3)	93,3 (80; 100)	93,3 (80; 100)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	81,7 (18,4)	81,5 (20,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	81,2 (18)	84,4 (18,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (80; 100)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	81,2 (18,7)	81,5 (19,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	13,3; 100	13,3; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	81,3 (19,3)	85,1 (16,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	13,3; 100	13,3; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	81 (19)	79,3 (20,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (66,7; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	81,3 (19,1)	84,2 (18,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	86,7 (80; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	82,1 (19)	81,2 (18,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 93,3)
Min, Max	6,7; 100	13,3; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	82,6 (18,4)	84 (18,3)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	83,1 (17,1)	85 (16,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	20; 100	20; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	83,5 (18,1)	84,5 (17)
Median (Q1; Q3)	86,7 (76,7; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	0; 100	6,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	85 (16,4)	85,1 (16)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	13,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	84,3 (17,5)	85,4 (16,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	13,3; 100	20; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	83,5 (18)	83,9 (17,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	13,3; 100	26,7; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	83,9 (16,4)	84,3 (14,7)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (73,3; 100)
Min, Max	26,7; 100	46,7; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	83,3 (19,5)	84,9 (19,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	93,3 (80; 100)
Min, Max	6,7; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	81,9 (19,3)	85,6 (16,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (80; 100)
Min, Max	20; 100	26,7; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	84,2 (12,8)	84 (10,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 93,3)	80 (73,3; 93,3)
Min, Max	66,7; 100	73,3; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-92: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

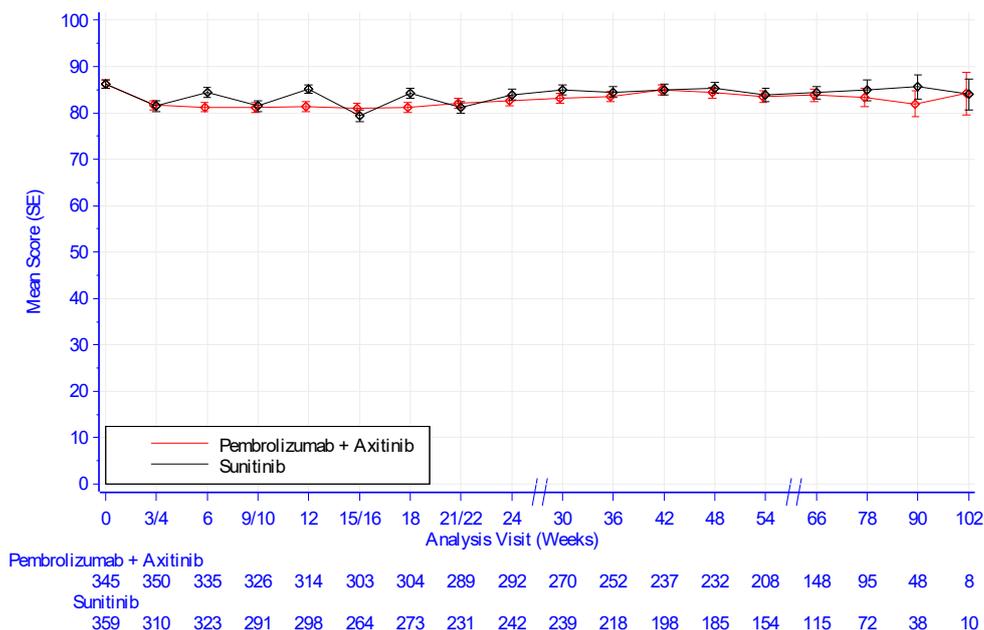
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	74 (24,7)	70,9 (24,8)
Median (Q1; Q3)	80 (66,7; 93,3)	80 (60; 86,7)
Min, Max	6,7; 100	13,3; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	75,1 (26,6)	71,5 (27,4)
Median (Q1; Q3)	80 (66,7; 100)	80 (53,3; 93,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	79,8 (21,2)	74,1 (20,9)
Median (Q1; Q3)	80 (73,3; 100)	80 (60; 86,7)
Min, Max	0; 100	26,7; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	80,6 (20,5)	71,9 (24,4)
Median (Q1; Q3)	80 (73,3; 100)	80 (53,3; 86,7)
Min, Max	0; 100	13,3; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	84,5 (15,6)	77,4 (14,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	80 (66,7; 93,3)
Min, Max	53,3; 100	46,7; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	79,6 (23,5)	72,4 (20,6)
Median (Q1; Q3)	86,7 (60; 100)	80 (60; 86,7)
Min, Max	20; 100	26,7; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	80,5 (20,8)	69,3 (26,9)
Median (Q1; Q3)	86,7 (66,7; 100)	80 (66,7; 86,7)
Min, Max	33,3; 100	13,3; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	81,8 (23,4)	82,2 (12,8)
Median (Q1; Q3)	93,3 (66,7; 100)	80 (76,7; 93,3)
Min, Max	26,7; 100	60; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	82,1 (23,7)	75 (23,8)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	80 (66,7; 90)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	82,8 (20,2)	66,1 (31,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	73,3 (56,7; 90)
Min, Max	26,7; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	84,7 (16,3)	75,3 (26,5)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	86,7 (60; 93,3)
Min, Max	60; 100	20; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	84,4 (18,4)	65,9 (30,8)
Median (Q1; Q3)	93,3 (73,3; 100)	73,3 (46,7; 86,7)
Min, Max	40; 100	20; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	87,1 (14,4)	77,3 (17,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (73,3; 100)	80 (60; 86,7)
Min, Max	60; 100	60; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	84,6 (16,8)	93,3 (9,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (83,3; 100)	96,7 (86,7; 100)
Min, Max	53,3; 100	80; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	81,9 (23,2)	72 (34,4)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	80 (73,3; 93,3)
Min, Max	13,3; 100	13,3; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	82,2 (18,9)	75 (41,2)
Median (Q1; Q3)	86,7 (76,7; 96,7)	93,3 (53,3; 96,7)
Min, Max	40; 100	13,3; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	84,8 (18,3)	73,3 (0)
Median (Q1; Q3)	86,7 (80; 100)	73,3 (73,3; 73,3)
Min, Max	46,7; 100	73,3; 73,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-103: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-104: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

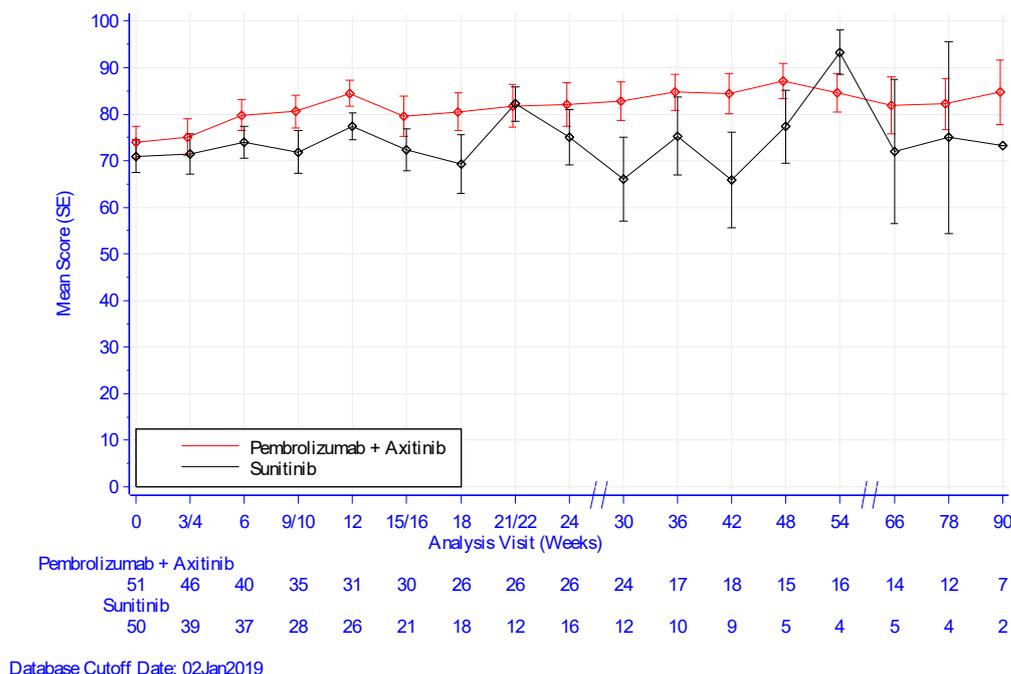


Abbildung 4-105: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Rollenfunktion

Aus Tabelle 4-93 und Abbildung 4-106 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-94 und Abbildung 4-107) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-95 und Abbildung 4-108).

Tabelle 4-93: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	83,7 (23,9)	82,5 (26,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	80,1 (24,8)	72,9 (30,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	77,7 (25,1)	80,7 (25,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	76,6 (25,8)	75,2 (26,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	76,2 (26,8)	80,2 (23,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	75,6 (27,9)	72,8 (27,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	76,2 (27,2)	80,1 (24,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	78 (26,3)	74,6 (26,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	79 (25,1)	79,6 (24)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	78,7 (26,1)	80,8 (23,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	80,8 (24,6)	80,6 (24,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	81 (23,9)	80 (24,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	81,3 (23,8)	81,3 (22,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	80,5 (23,2)	80,5 (24,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	80,7 (24,5)	80,3 (23)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	80,5 (24,6)	81,8 (29)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	80 (22,3)	81,3 (27)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	81,3 (13,9)	81,7 (16,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	75 (66,7; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-94: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	85,7 (21,6)	85,1 (24,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	81,1 (23,7)	75,1 (29,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	78,2 (24,7)	83 (23,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	76,8 (25,6)	76,3 (25,4)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	76,1 (27,1)	81,6 (23,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	76,1 (27,3)	74,1 (26,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	76,6 (26,8)	81,3 (23,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	78,4 (26,1)	74,7 (26,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	79,1 (25)	80,2 (23,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	79 (25,7)	81,9 (22,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	81,2 (24,3)	81,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	81,1 (23,6)	81,1 (23,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	81,3 (24)	81,9 (21,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	80,9 (22,9)	80,6 (25)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	81,4 (23,4)	80,9 (22)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	81,2 (24,5)	82,4 (28)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	79,9 (22,8)	83,3 (26)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	81,3 (13,9)	81,7 (16,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 91,7)	75 (66,7; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-95: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	70,3 (33,4)	64 (34,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 100)	66,7 (33,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	72,5 (30,9)	55,6 (35,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 100)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	73,8 (28,2)	60,8 (34,5)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	74,8 (27,8)	63,1 (30,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 100)	66,7 (41,7; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	78 (24,5)	64,7 (24,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	71,1 (33)	56,3 (30,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (33,3; 100)	66,7 (33,3; 66,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	71,2 (31,8)	62 (33,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (33,3; 100)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	74,4 (28,8)	73,6 (23)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 100)	75 (66,7; 91,7)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	78,2 (27,4)	69,8 (28)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	66,7 (58,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	75 (30,3)	59,7 (32,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	50 (33,3; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	75,5 (28,3)	65 (37,2)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	79,6 (28,3)	53,7 (38)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	50 (33,3; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	82,2 (22,2)	60 (34,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (33,3; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	75 (27,9)	75 (16,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 83,3)
Min, Max	16,7; 100	66,7; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	72,6 (34,3)	66,7 (40,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	75 (26,1)	70,8 (47,9)
Median (Q1; Q3)	75 (58,3; 100)	91,7 (41,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	81 (20,2)	41,7 (11,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	41,7 (33,3; 50)
Min, Max	50; 100	33,3; 50

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

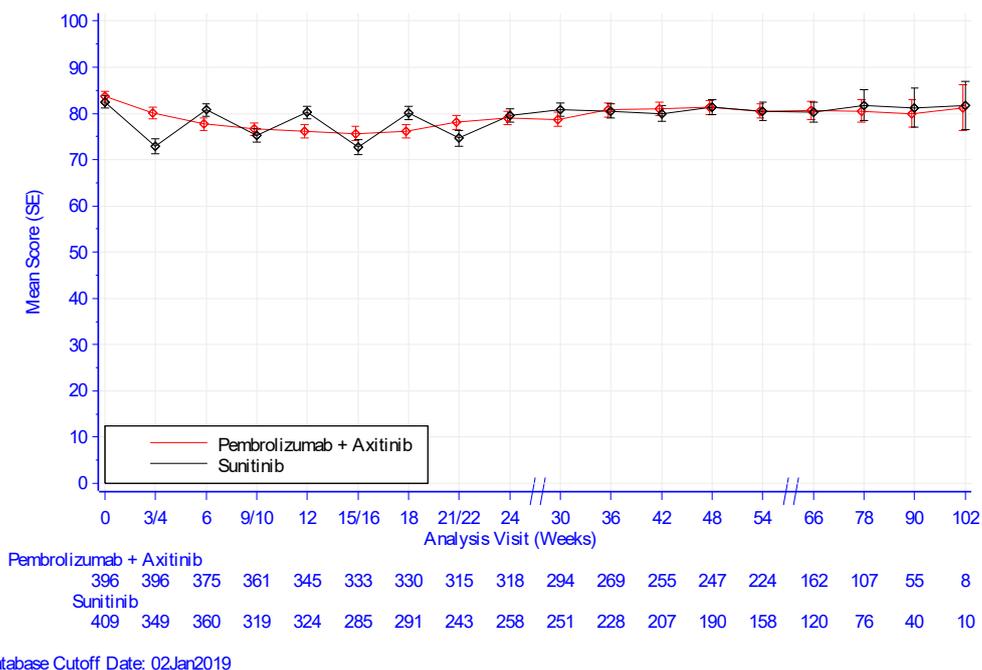


Abbildung 4-106: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

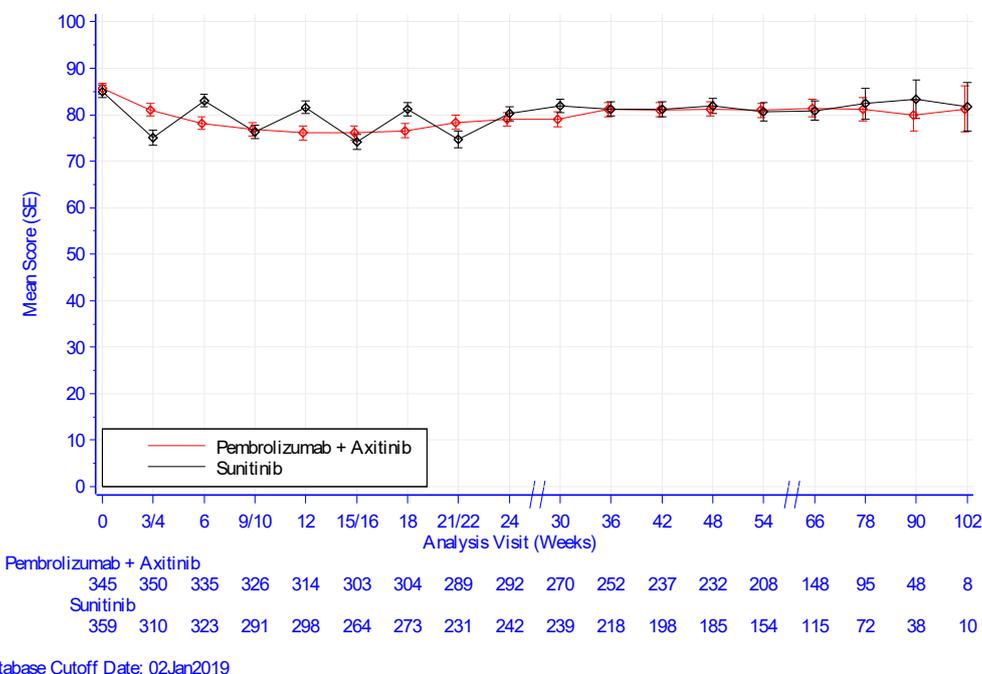


Abbildung 4-107: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

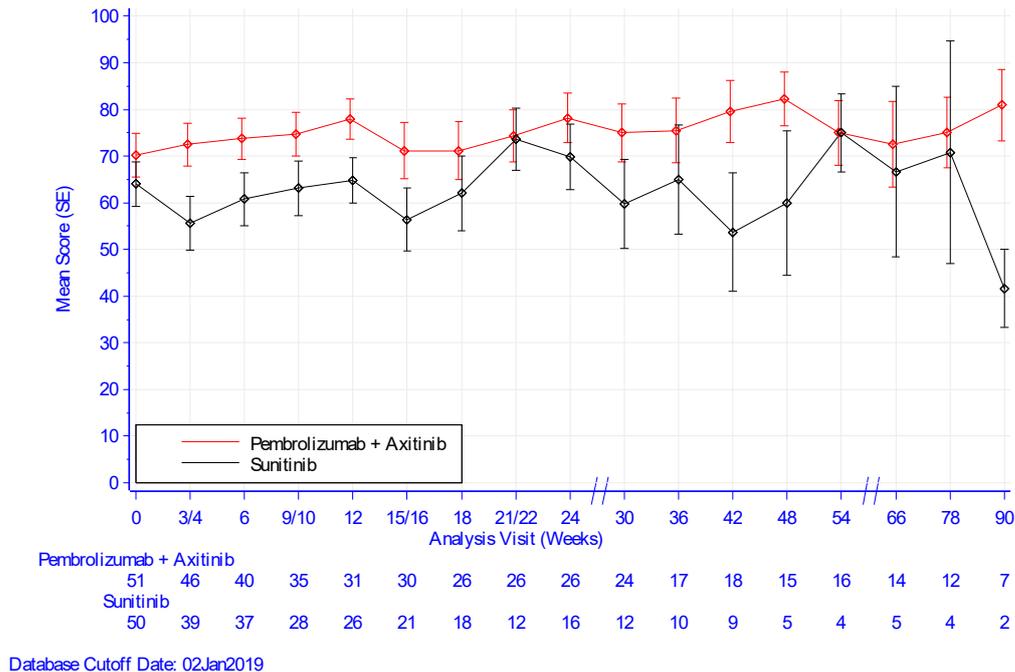


Abbildung 4-108: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Emotionale Funktion*

Aus Tabelle 4-96 und Abbildung 4-109 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-97 und Abbildung 4-110) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-98 und Abbildung 4-111).

Tabelle 4-96: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	81,9 (18,1)	79,9 (20,7)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	85 (17)	81,8 (19,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	83,8 (18,4)	84,1 (18,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	83,9 (18,3)	81,8 (18,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	82,8 (18,4)	85 (17,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	84 (18,2)	80,9 (19,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	83,3 (18,1)	84,3 (19)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	85,2 (17,9)	83,2 (18,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	8,3; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	85,2 (18)	86,6 (17,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	0; 100	8,3; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	84,3 (18,7)	84,5 (18,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	85,9 (18,1)	83,3 (18,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	8,3; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	85,9 (18,2)	82,9 (20,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	87,2 (16,9)	83,4 (19,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	86,6 (18,5)	84,3 (17,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	86,3 (18,1)	82,6 (18,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	87,3 (15,7)	85,6 (18,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	95,8 (75; 100)
Min, Max	25; 100	25; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	85,2 (19,2)	83,5 (19,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	87,5 (15,4)	89,2 (14,2)
Median (Q1; Q3)	95,8 (70,8; 100)	95,8 (75; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-97: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	82,2 (17,8)	81,1 (20,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	84,6 (17,2)	82,3 (19,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	83,1 (18,6)	84,7 (18,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	83,5 (18,8)	83 (17,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	82,5 (18,5)	85,3 (17,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	83,9 (18)	81,5 (19,5)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	83,1 (18,1)	85 (18,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	84,9 (17,6)	83,7 (17,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	8,3; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	85 (17,8)	87 (16,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	0; 100	8,3; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	84 (19)	85,2 (17,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	86 (17,8)	83,6 (17,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	85,6 (18,6)	83,7 (19,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	8,3; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	86,7 (17,1)	83,6 (19,4)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	86,2 (18,8)	84,5 (18)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	85,9 (18,4)	83,4 (18,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	87,4 (16)	86,3 (18,1)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	100 (75; 100)
Min, Max	25; 100	25; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	84,7 (20)	84,6 (19,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	8,3; 100	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	87,5 (15,4)	89,2 (14,2)
Median (Q1; Q3)	95,8 (70,8; 100)	95,8 (75; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-98: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	79,4 (20)	71,5 (23,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	75 (58,3; 91,7)
Min, Max	25; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	87,3 (15)	77,6 (23,3)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	41,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	89,6 (15,4)	78,6 (21,2)
Median (Q1; Q3)	95,8 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	25; 100	16,7; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	87,6 (12,5)	69,6 (24,2)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	66,7 (54,2; 91,7)
Min, Max	66,7; 100	8,3; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	86 (17,1)	81,7 (17)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	79,2 (66,7; 100)
Min, Max	41,7; 100	41,7; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	85,3 (20,6)	73,8 (19,6)
Median (Q1; Q3)	100 (75; 100)	66,7 (66,7; 91,7)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	86,2 (18,1)	74,5 (24,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	25; 100	16,7; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	87,5 (20,7)	74,3 (24,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	75 (58,3; 100)
Min, Max	25; 100	25; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	87,5 (20,6)	80,7 (27,8)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	95,8 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	8,3; 100

EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	87,8 (15,5)	70,1 (27,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	70,8 (54,2; 95,8)
Min, Max	50; 100	8,3; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	84,3 (22,2)	76,7 (29,6)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	8,3; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	90,3 (12,2)	63,9 (34,1)
Median (Q1; Q3)	91,7 (83,3; 100)	75 (50; 83,3)
Min, Max	66,7; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	93,9 (11,6)	75 (27,6)
Median (Q1; Q3)	100 (91,7; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	66,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	91,1 (12,7)	77,1 (8)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	79,2 (70,8; 83,3)
Min, Max	58,3; 100	66,7; 83,3
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	89,9 (13,9)	65 (16)
Median (Q1; Q3)	95,8 (83,3; 100)	66,7 (58,3; 75)
Min, Max	58,3; 100	41,7; 83,3
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	86,8 (13,5)	72,9 (21,9)
Median (Q1; Q3)	87,5 (75; 100)	79,2 (58,3; 87,5)
Min, Max	66,7; 100	41,7; 91,7
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	88,1 (13,5)	62,5 (5,9)
Median (Q1; Q3)	91,7 (75; 100)	62,5 (58,3; 66,7)
Min, Max	66,7; 100	58,3; 66,7

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

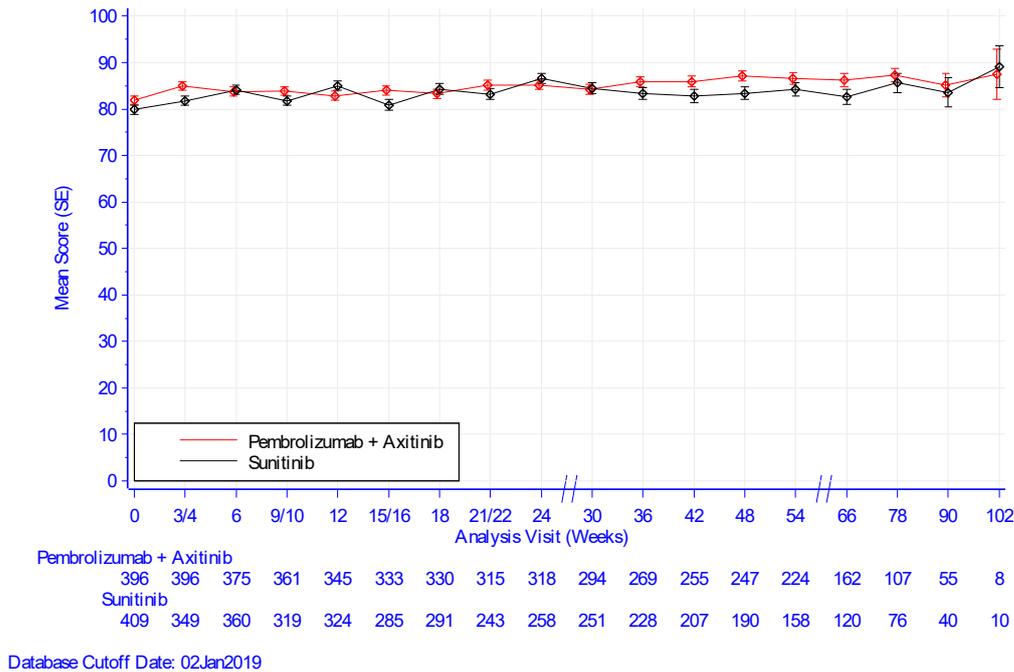


Abbildung 4-109: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

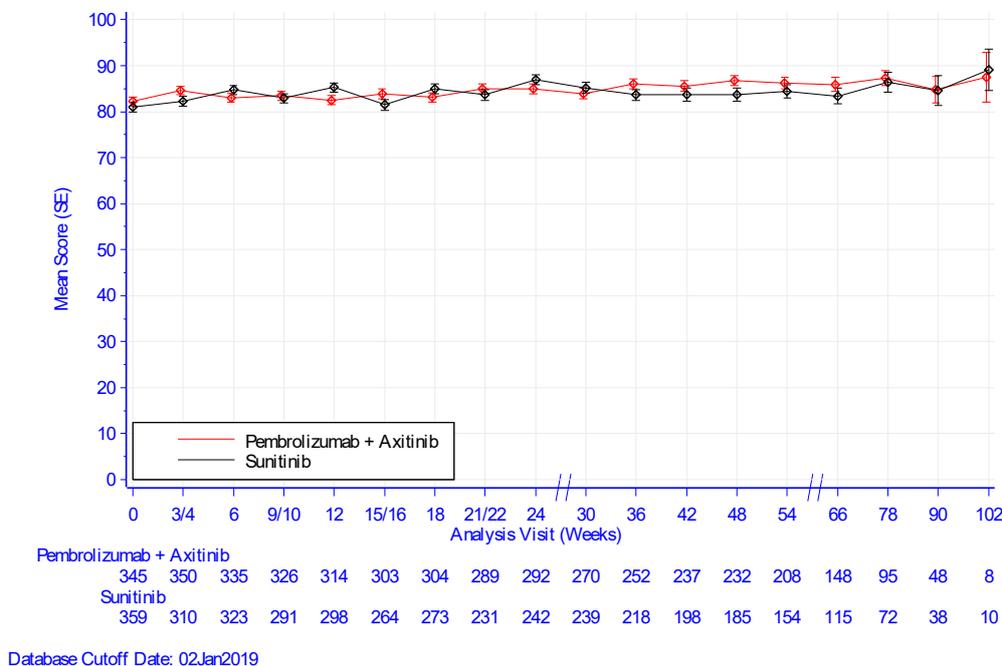


Abbildung 4-110: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

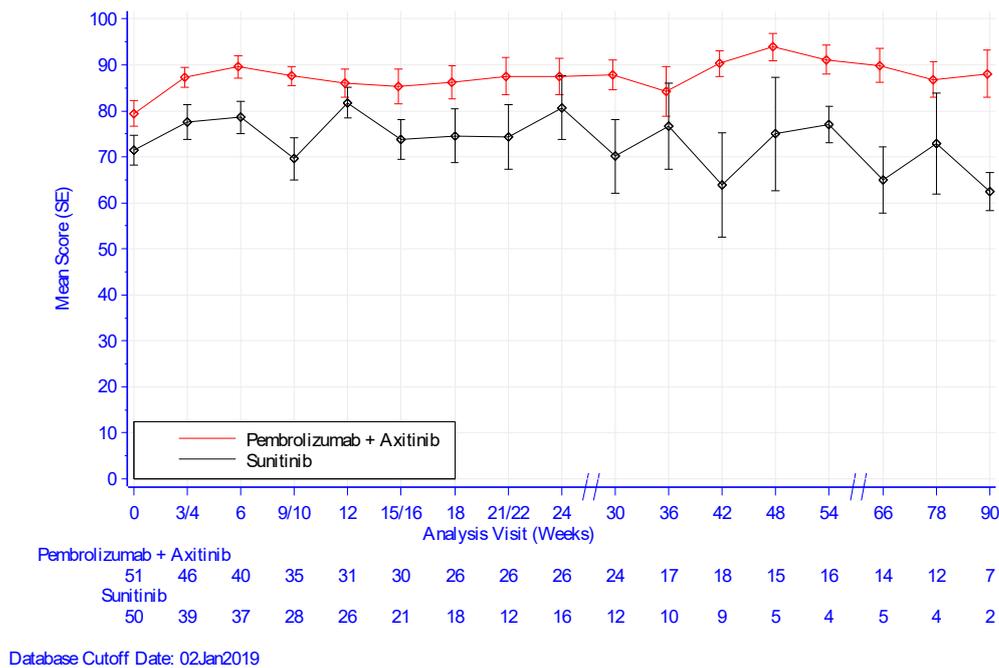


Abbildung 4-111: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Kognitive Funktion*

Aus Tabelle 4-99 und Abbildung 4-112 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-100 und Abbildung 4-113) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-101 und Abbildung 4-114).

Tabelle 4-99: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	91,4 (14,7)	90,6 (14,3)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	90 (15,6)	88,7 (16)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	88,6 (17)	90,6 (14,8)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	89,8 (15)	88,2 (17,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	88,9 (16,4)	90,1 (14,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	88,2 (16,5)	86,6 (18,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	88,6 (17,1)	87,5 (17,7)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	88,6 (17,2)	86,4 (17,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	88,2 (17,7)	89,3 (15,5)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	88 (16,9)	88,2 (16,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	88,2 (17,9)	87,6 (16,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	89,7 (16,1)	86,2 (16,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	89,4 (15,5)	87,5 (16,7)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	90,4 (15,3)	87,8 (15,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	50; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	90,2 (16,2)	85,8 (17,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	88,6 (16,4)	89,7 (17,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	87,3 (18,7)	91,3 (14,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	50; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	89,6 (15,3)	90 (14,1)
Median (Q1; Q3)	100 (75; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-100: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	91,7 (14,4)	90,7 (14)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	89,7 (15,7)	88,9 (16)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	88,5 (17)	90,5 (14,7)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	89,7 (15,1)	88,3 (17)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	88,4 (16,8)	90,2 (14,3)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	88,1 (16,6)	86,7 (18,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (75; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	88,7 (17,2)	87,9 (17)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	88,5 (17,2)	86 (18,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	88 (18)	89 (15,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	87,8 (16,8)	88,5 (16,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	88,2 (17,9)	87,6 (16,8)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	89,7 (16,4)	86,5 (16,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	89,3 (15,6)	87,5 (16,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	90,2 (15,6)	87,7 (15,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	50; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	90,2 (15,9)	85,7 (17,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	88,1 (16,8)	89,8 (17,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	86,8 (19,4)	91,7 (13,8)
Median (Q1; Q3)	100 (75; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	50; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	89,6 (15,3)	90 (14,1)
Median (Q1; Q3)	100 (75; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3:		
Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-101: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	89,5 (17)	89,7 (16,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	92 (14,4)	87,6 (16,5)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	50; 100	50; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	89,6 (17,6)	91,4 (16)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	91 (14,8)	87,5 (19,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	50; 100	33,3; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	93,5 (11,9)	89,7 (17,7)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	66,7; 100	50; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	88,9 (16,6)	84,9 (18,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	88,5 (16,2)	81,5 (25,5)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	50; 100	16,7; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	90,4 (17,1)	94,4 (8,2)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	50; 100	83,3; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	90,4 (13,5)	93,8 (13,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (91,7; 100)
Min, Max	50; 100	50; 100

EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	91 (17,7)	83,3 (17,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	50; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	88,2 (18,4)	86,7 (18,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	50; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	89,8 (13)	77,8 (22)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (50; 100)
Min, Max	66,7; 100	50; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	91,1 (13,9)	90 (9,1)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (83,3; 100)
Min, Max	66,7; 100	83,3; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	92,7 (12,1)	91,7 (16,7)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	90,5 (19,3)	90 (14,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	33,3; 100	66,7; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	93,1 (13,2)	87,5 (16)
Median (Q1; Q3)	100 (91,7; 100)	91,7 (75; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	90,5 (13,1)	83,3 (23,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt  
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.

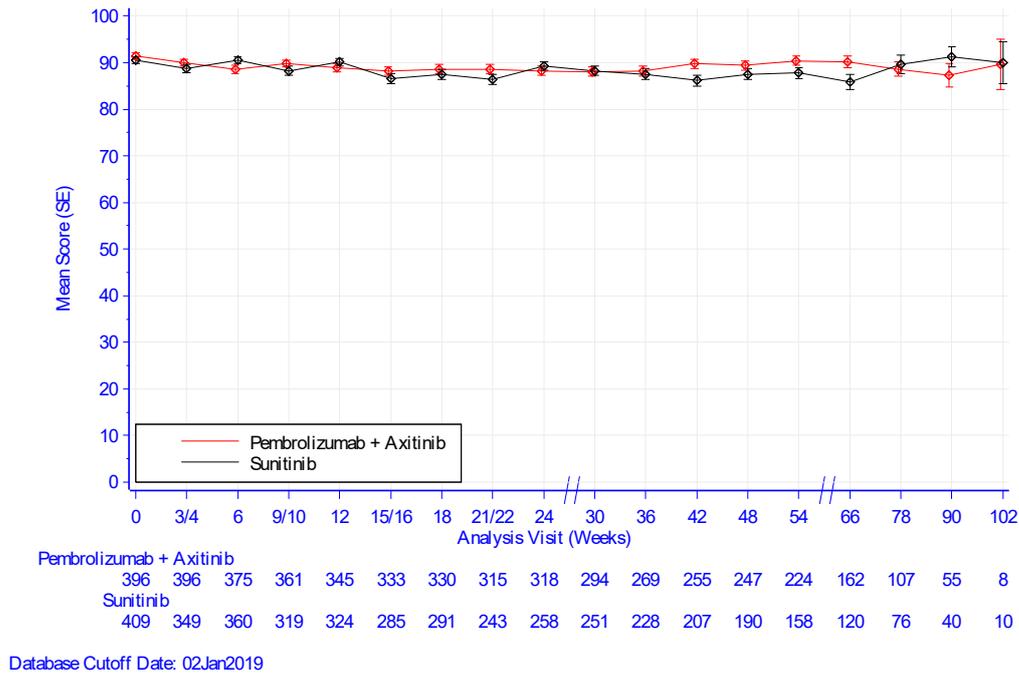


Abbildung 4-112: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

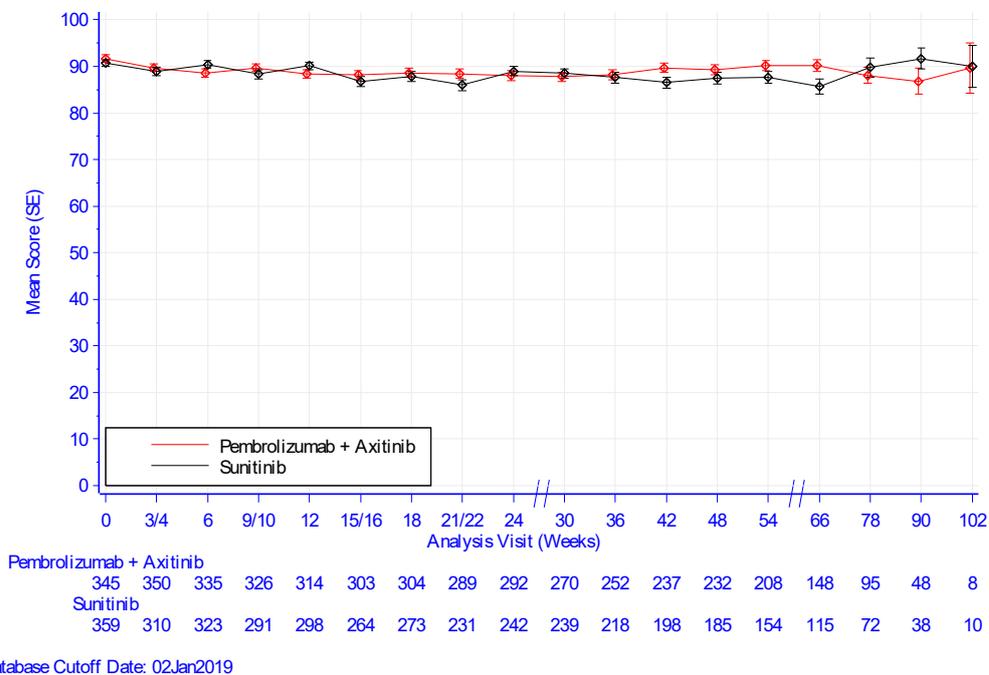


Abbildung 4-113: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

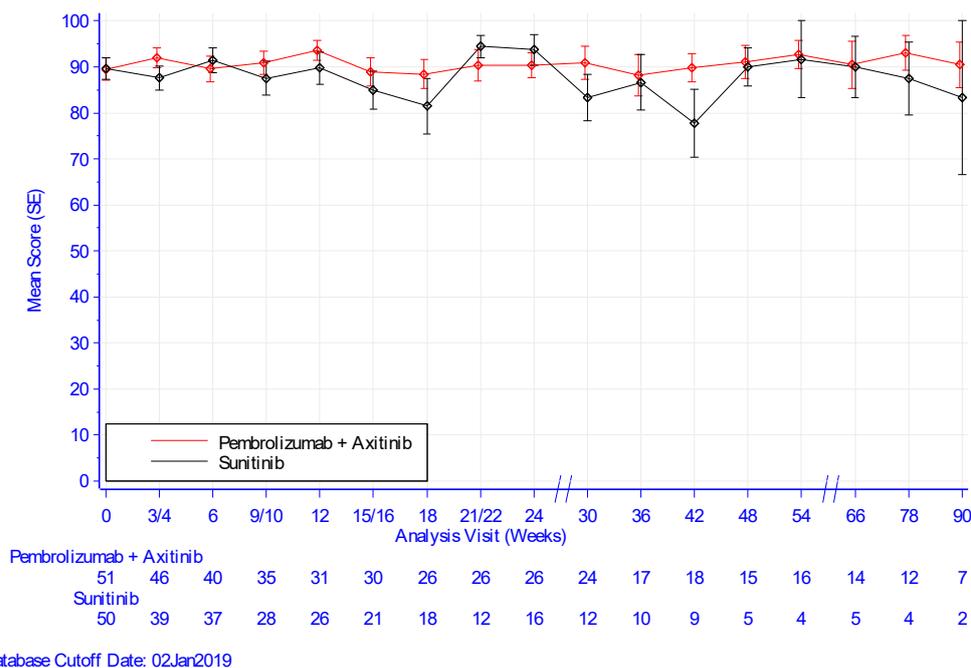


Abbildung 4-114: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### *EORTC QLQ-C30 Funktionsskala Soziale Funktion*

Aus Tabelle 4-102 und Abbildung 4-115 ist ersichtlich, dass sich die Werte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm zu Baseline kaum unterscheiden. Im Interventionsarm bleiben die Werte auch im weiteren Studienverlauf nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau. Im Vergleichsarm hingegen zeigt sich bis Woche 24 ein Wechsel zwischen den Werten (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten Anhang 4-G1). Dies ist vermutlich auf die Erhebungszeitpunkte und das Sunitinib-Behandlungsschema zurückzuführen (Abbildung 4-1). Das bedeutet je nachdem, ob der Patient „on-treatment“ (Baseline, Woche 4, 10, 16 und 22) oder „off treatment“ (Woche 6, 12, 18, 24) war, sind die Werte entsprechend schlechter oder besser. Im Vergleichsarm sieht man auch im weiteren Verlauf, dass die Werte nahezu identisch auf einem gleichbleibenden Niveau bleiben. Der steigende Standardfehler zum Ende der Beobachtungszeit in beiden Armen und die damit einhergehende wachsende Unsicherheit der Schätzung sind auf die sinkende Anzahl an Patienten mit einer Beobachtung zurückzuführen (vgl. hierzu auch die Rücklaufquoten in Anhang 4-G1).

Die beiden Teilpopulationen werden ergänzend dargestellt: Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) (Tabelle 4-103 und Abbildung 4-116) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) (Tabelle 4-104 und Abbildung 4-117).

Tabelle 4-102: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	396	409
Mittelwert (SD)	86,7 (21,8)	85,5 (23,4)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	396	349
Mittelwert (SD)	85,7 (21)	79,2 (26,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	375	360
Mittelwert (SD)	84,2 (20,6)	84,1 (23)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	319
Mittelwert (SD)	82,5 (22,4)	78,5 (25,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	324
Mittelwert (SD)	81,9 (24)	84,5 (20,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	333	285
Mittelwert (SD)	83,1 (22,6)	78,4 (24,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mittelwert (SD)	83,3 (22,6)	82,3 (23,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mittelwert (SD)	82,9 (22,1)	79,4 (23,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mittelwert (SD)	84,1 (21,7)	83,7 (21,1)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	294	251
Mittelwert (SD)	83,6 (23,3)	83,7 (21,9)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	269	228
Mittelwert (SD)	85,6 (20,4)	82,8 (23,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	255	207
Mittelwert (SD)	85 (19,9)	83,3 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	247	190
Mittelwert (SD)	85,2 (20,6)	84,4 (22,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	224	158
Mittelwert (SD)	86,8 (20,3)	82,2 (21,5)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	162	120
Mittelwert (SD)	83,7 (22,7)	83,3 (22,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	107	76
Mittelwert (SD)	84,1 (20,9)	82,2 (27,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	55	40
Mittelwert (SD)	84,2 (19,9)	80,4 (26,1)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	79,2 (17,3)	83,3 (15,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-103: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

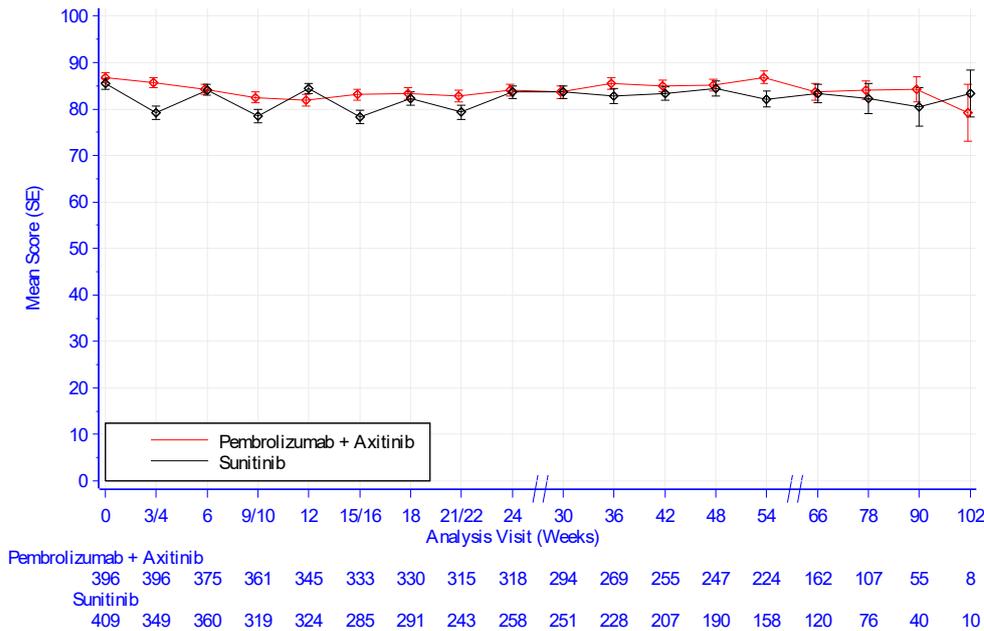
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	345	359
Mittelwert (SD)	88,9 (19,1)	87,4 (21,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	100 (83,3; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	350	310
Mittelwert (SD)	86,7 (20)	80,7 (24,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	335	323
Mittelwert (SD)	84,4 (20,8)	85,6 (21,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	326	291
Mittelwert (SD)	82,6 (22,2)	80 (24,6)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	314	298
Mittelwert (SD)	81,8 (24,2)	85,4 (19,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	303	264
Mittelwert (SD)	83,6 (21,9)	79,2 (24,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	304	273
Mittelwert (SD)	83,2 (22,4)	83,3 (22,9)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	289	231
Mittelwert (SD)	82,4 (22)	79,7 (23,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	292	242
Mittelwert (SD)	84 (21,5)	84,2 (21)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	270	239
Mittelwert (SD)	83,1 (23,7)	85 (20,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	252	218
Mittelwert (SD)	85,4 (20,7)	83,5 (23,5)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	237	198
Mittelwert (SD)	85,1 (20)	84,4 (20,2)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	232	185
Mittelwert (SD)	84,9 (20,9)	84,5 (22,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	208	154
Mittelwert (SD)	86,9 (20,5)	82,3 (21,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	148	115
Mittelwert (SD)	83,6 (22,9)	83,8 (22)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	95	72
Mittelwert (SD)	84,6 (20,7)	82,6 (27,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	48	38
Mittelwert (SD)	84 (20,6)	82,9 (24,3)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	100 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 102</b>		
N <sup>c</sup>	8	10
Mittelwert (SD)	79,2 (17,3)	83,3 (15,7)
Median (Q1; Q3)	66,7 (66,7; 100)	83,3 (66,7; 100)
Min, Max	66,7; 100	66,7; 100
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-104: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

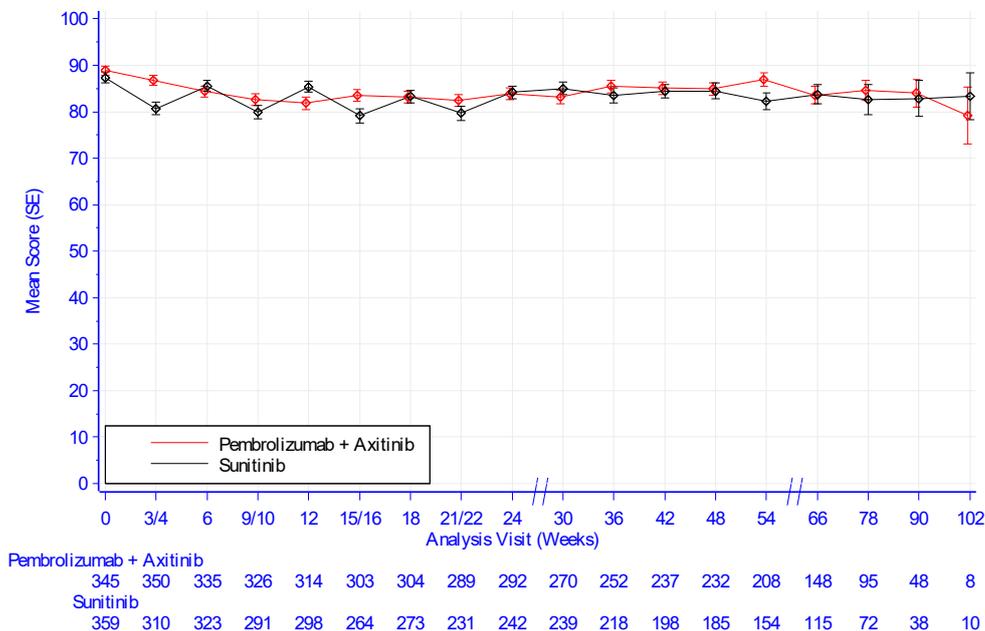
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	51	50
Mittelwert (SD)	72,2 (31,9)	72 (30,6)
Median (Q1; Q3)	83,3 (50; 100)	83,3 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	46	39
Mittelwert (SD)	78,3 (26,5)	67,1 (34,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 6</b>		
N <sup>c</sup>	40	37
Mittelwert (SD)	82,5 (19,6)	71,6 (28,8)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	83,3 (50; 100)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
<b>Woche 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	35	28
Mittelwert (SD)	81 (24,6)	62,5 (31,3)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (33,3; 91,7)
Min, Max	0; 100	0; 100
<b>Woche 12</b>		
N <sup>c</sup>	31	26
Mittelwert (SD)	82,3 (22,3)	73,7 (23,7)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	75 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	30	21
Mittelwert (SD)	77,8 (28,1)	68,3 (22,9)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	66,7 (50; 83,3)
Min, Max	0; 100	16,7; 100
<b>Woche 18</b>		
N <sup>c</sup>	26	18
Mittelwert (SD)	85,3 (24,6)	67,6 (32,6)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	16,7; 100	0; 100
<b>Woche 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	26	12
Mittelwert (SD)	87,8 (22,9)	72,2 (23,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	75 (58,3; 91,7)
Min, Max	16,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 24</b>		
N <sup>c</sup>	26	16
Mittelwert (SD)	85,3 (24,6)	75 (21,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	0; 100	33,3; 100

EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>Woche 30</b>		
N <sup>c</sup>	24	12
Mittelwert (SD)	88,9 (16,8)	56,9 (32,9)
Median (Q1; Q3)	100 (83,3; 100)	50 (33,3; 91,7)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
<b>Woche 36</b>		
N <sup>c</sup>	17	10
Mittelwert (SD)	87,3 (16,2)	68,3 (28,8)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (50; 100)
Min, Max	66,7; 100	16,7; 100
<b>Woche 42</b>		
N <sup>c</sup>	18	9
Mittelwert (SD)	83,3 (19)	59,3 (34,5)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	50 (33,3; 83,3)
Min, Max	33,3; 100	0; 100
<b>Woche 48</b>		
N <sup>c</sup>	15	5
Mittelwert (SD)	88,9 (15)	80 (27,4)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	83,3 (83,3; 100)
Min, Max	66,7; 100	33,3; 100
<b>Woche 54</b>		
N <sup>c</sup>	16	4
Mittelwert (SD)	85,4 (18,1)	79,2 (16)
Median (Q1; Q3)	83,3 (83,3; 100)	75 (66,7; 91,7)
Min, Max	33,3; 100	66,7; 100
<b>Woche 66</b>		
N <sup>c</sup>	14	5
Mittelwert (SD)	85,7 (20,5)	73,3 (27,9)
Median (Q1; Q3)	100 (66,7; 100)	66,7 (66,7; 100)
Min, Max	33,3; 100	33,3; 100
<b>Woche 78</b>		
N <sup>c</sup>	12	4
Mittelwert (SD)	80,6 (23,4)	75 (39,7)
Median (Q1; Q3)	91,7 (66,7; 100)	91,7 (50; 100)
Min, Max	33,3; 100	16,7; 100
<b>Woche 90</b>		
N <sup>c</sup>	7	2
Mittelwert (SD)	85,7 (15)	33,3 (0)
Median (Q1; Q3)	83,3 (66,7; 100)	33,3 (33,3; 33,3)
Min, Max	66,7; 100	33,3; 33,3
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Anzahl der Beobachtungen zu jedem Zeitpunkt		
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3:		
Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-115: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-116: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

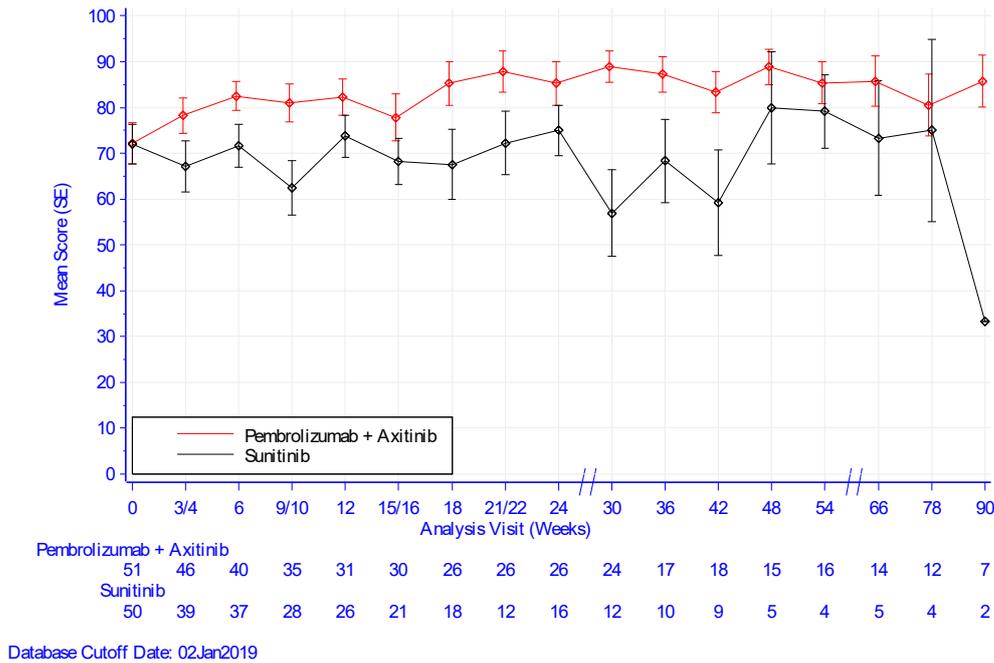


Abbildung 4-117: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die patientenrelevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) dargestellt.

##### 4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-105: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 426	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist hierbei definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht – unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0).</p> <p>Der Begriff „schwer“ wird hierbei verwendet, um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 3-5) zu beschreiben.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u></p> <p>Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 1 (24. August 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4.</p> <p>Alle Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
	<p>ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 426</b>						
UE gesamt	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>a: ASaT Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 426 umfasst die ASaT-Population in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab 429 Patienten und im Vergleichsarm 425 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 432 Patienten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 429 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet.</p> <p>ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 426 umfasst die ASaT-Population in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab 429 Patienten und im Vergleichsarm 425 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 432 Patienten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 429 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet, somit erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 426 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (9). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib war mit 14,13 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,49 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,34 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,19 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-107).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 14,03 Monate im Interventionsarm und 10,42 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-110).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 14,42 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,93 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,89 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,81 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-108). Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose 14,28 Monate im Interventionsarm und 11,27 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-111). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 8,94 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 3,50 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas kürzer im Vergleich zu Sunitinib mit 9,43 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 5,34 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-109). Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit ungünstiger Prognose 7,95 Monate im Interventionsarm und 2,51 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-112).

Trotz der Anwendung geeigneter statistischer Methoden, die die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Kaplan-Meier), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib verzerren.

Tabelle 4-107: Übersicht der Beobachtungsdauer der ASaT-Population

Beobachtungsdauer	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 429	Sunitinib N <sup>b</sup> = 425
<b>Unerwünschte Ereignisse (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	13,44 (6,57)	10,93 (6,81)
Median (Q1; Q3)	14,13 (7,89; 18,89)	11,34 (4,67; 15,97)
Min, Max	0,30; 25,56	0,33; 25,56
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	14,23 (6,05)	12,01 (6,36)
Median (Q1; Q3)	14,49 (9,56; 19,12)	12,19 (6,60; 16,69)
Min, Max	0,30; 25,56	0,33; 25,56
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated		
c: Die Beobachtungsdauer für UE ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Eintritt eines der nachfolgenden Ereignisse (relevant ist das jeweils zuerst auftretende Ereignis): 30 Tage nach Behandlungsende für UE bzw. 90 Tage für SUE, Todeszeitpunkt oder Zeitpunkt des Datenschnitts		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-108: Übersicht der Beobachtungsdauer (Teilpopulation a)) der ASaT-Population

Beobachtungsdauer	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 374	Sunitinib N <sup>b</sup> = 373
<b>Unerwünschte Ereignisse (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	13,88 (6,25)	11,64 (6,70)
Median (Q1; Q3)	14,42 (9,07; 18,89)	11,89 (5,85; 16,59)
Min, Max	0,66; 25,56	0,56; 25,56
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	14,65 (5,71)	12,68 (6,21)
Median (Q1; Q3)	14,93 (10,45; 19,12)	12,81 (7,10; 17,48)
Min, Max	0,66; 25,56	0,56; 25,56
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Die Beobachtungsdauer für UE ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Eintritt eines der nachfolgenden Ereignisse (relevant ist das jeweils zuerst auftretende Ereignis): 30 Tage nach Behandlungsende für UE bzw. 90 Tage für SUE, Todeszeitpunkt oder Zeitpunkt des Datenschnitts		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-109: Übersicht der Beobachtungsdauer (Teilpopulation b)) der ASaT-Population

Beobachtungsdauer	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 52
<b>Unerwünschte Ereignisse (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	10,44 (7,89)	5,86 (5,29)
Median (Q1; Q3)	8,94 (3,02; 18,60)	3,50 (2,46; 7,43)
Min, Max	0,30; 23,46	0,33; 22,14
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	11,35 (7,41)	7,22 (5,25)
Median (Q1; Q3)	9,43 (4,76; 18,60)	5,34 (3,76; 9,20)
Min, Max	0,30; 23,46	0,33; 22,83
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Die Beobachtungsdauer für UE ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Eintritt eines der nachfolgenden Ereignisse (relevant ist das jeweils zuerst auftretende Ereignis): 30 Tage nach Behandlungsende für UE bzw. 90 Tage für SUE, Todeszeitpunkt oder Zeitpunkt des Datenschnitts		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung.		

Tabelle 4-110: Übersicht der Behandlungsdauer der ASaT-Population

Ausmaß der Exposition	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 429	Sunitinib N <sup>b</sup> = 425
<b>Behandlungsdauer (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	13,03 (6,94)	10,19 (6,99)
Median (Q1; Q3)	14,03 (6,90; 18,53)	10,42 (3,68; 15,61)
Min, Max	0,03; 25,69	0,07; 25,76

Ausmaß der Exposition	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 429	Sunitinib N <sup>b</sup> = 425
<b>Behandlungsdauer mit beiden Arzneimitteln im Kombinationsarm (Monate)<sup>d</sup></b>		
Mittelwert (SD)	10,40 (7,30)	n.a.
Median (Q1; Q3)	10,84 (3,29; 16,33)	n.a.
Min, Max	0,00; 24,58	n.a.
<b>Behandlungsdauer mit Pembrolizumab im Kombinationsarm (Monate)<sup>e</sup></b>		
Mittelwert (SD)	11,43 (7,23)	n.a.
Median (Q1; Q3)	12,22 (4,40; 17,28)	n.a.
Min, Max	0,03; 24,58	n.a.
<b>Behandlungsdauer mit Axitinib im Kombinationsarm (Monate)<sup>f</sup></b>		
Mittelwert (SD)	11,91 (7,17)	n.a.
Median (Q1; Q3)	12,48 (4,93; 17,71)	n.a.
Min, Max	0,03; 25,40	n.a.
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Die Behandlungsdauer wird in jedem Behandlungsarm vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag der letzten Dosis berechnet d: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem beide Arzneimittel verabreicht wurden, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit beiden Arzneimitteln abgebrochen wurde e: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem Pembrolizumab verabreicht wurde, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit Pembrolizumab abgebrochen wurde f: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem Axitinib verabreicht wurde, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit Axitinib abgebrochen wurde Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).		

Tabelle 4-111: Übersicht der Behandlungsdauer (Teilpopulation a)) der ASaT-Population

Ausmaß der Exposition	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 374	Sunitinib N <sup>b</sup> = 373
<b>Behandlungsdauer (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	13,49 (6,61)	10,92 (6,89)
Median (Q1; Q3)	14,28 (8,08; 18,63)	11,27 (4,86; 16,10)
Min, Max	0,07; 25,69	0,07; 25,76
<b>Behandlungsdauer mit beiden Arzneimitteln im Kombinationsarm (Monate)<sup>d</sup></b>		
Mittelwert (SD)	10,77 (7,18)	n.a.
Median (Q1; Q3)	11,53 (3,48; 16,56)	n.a.
Min, Max	0,00; 24,58	n.a.
<b>Behandlungsdauer mit Pembrolizumab im Kombinationsarm (Monate)<sup>e</sup></b>		
Mittelwert (SD)	11,89 (7,03)	n.a.
Median (Q1; Q3)	12,88 (5,29; 17,31)	n.a.
Min, Max	0,03; 24,58	n.a.

Ausmaß der Exposition	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 374	Sunitinib N <sup>b</sup> = 373
<b>Behandlungsdauer mit Axitinib im Kombinationsarm (Monate)<sup>f</sup></b>		
Mittelwert (SD)	12,27 (6,96)	n.a.
Median (Q1; Q3)	13,14 (5,75; 17,87)	n.a.
Min, Max	0,07; 25,40	n.a.
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))		
c: Die Behandlungsdauer wird in jedem Behandlungsarm vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag der letzten Dosis berechnet		
d: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem beide Arzneimittel verabreicht wurden, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit beiden Arzneimitteln abgebrochen wurde		
e: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem Pembrolizumab verabreicht wurde, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit Pembrolizumab abgebrochen wurde		
f: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem Axitinib verabreicht wurde, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit Axitinib abgebrochen wurde		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).		

Tabelle 4-112: Übersicht der Behandlungsdauer (Teilpopulation b)) der ASaT-Population

Ausmaß der Exposition	Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 52
<b>Behandlungsdauer (Monate)<sup>c</sup></b>		
Mittelwert (SD)	9,89 (8,27)	4,95 (5,28)
Median (Q1; Q3)	7,95 (2,04; 17,94)	2,51 (1,69; 6,44)
Min, Max	0,03; 23,92	0,23; 21,62
<b>Behandlungsdauer mit beiden Arzneimitteln im Kombinationsarm (Monate)<sup>d</sup></b>		
Mittelwert (SD)	7,89 (7,65)	n.a.
Median (Q1; Q3)	5,09 (1,41; 13,83)	n.a.
Min, Max	0,03; 22,97	n.a.
<b>Behandlungsdauer mit Pembrolizumab im Kombinationsarm (Monate)<sup>e</sup></b>		
Mittelwert (SD)	8,26 (7,85)	n.a.
Median (Q1; Q3)	5,62 (1,41; 17,08)	n.a.
Min, Max	0,03; 22,97	n.a.
<b>Behandlungsdauer mit Axitinib im Kombinationsarm (Monate)<sup>f</sup></b>		
Mittelwert (SD)	9,45 (8,07)	n.a.
Median (Q1; Q3)	6,83 (1,94; 16,10)	n.a.
Min, Max	0,03; 23,46	n.a.
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019		
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))		
c: Die Behandlungsdauer wird in jedem Behandlungsarm vom Tag der ersten Dosis bis zum Tag der letzten Dosis berechnet		
d: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem beide Arzneimittel verabreicht wurden, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit beiden Arzneimitteln abgebrochen wurde		
e: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem Pembrolizumab verabreicht wurde, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit Pembrolizumab abgebrochen wurde		
f: Nur anwendbar für den Kombinationsarm; berechnet vom ersten Tag, an dem Axitinib verabreicht wurde, bis zum Tag, an dem die Behandlung mit Axitinib abgebrochen wurde		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; SD: Standardabweichung; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Im Folgenden werden die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse dargestellt.

### Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	429	422 (98,4)	1,0 [0,9; 1,1]	425	425 (100,0)	1,3 [1,1; 1,6]	0,92 [0,80; 1,06]	0,243
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	429	196 (45,7)	81,9 [62,4; 98,9]	425	148 (34,8)	105,1 [88,9; -]	1,29 [1,04; 1,60]	0,020
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	429	340 (79,3)	13,1 [11,9; 16,1]	425	315 (74,1)	10,1 [7,0; 11,6]	0,96 [0,83; 1,12]	0,632
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	429	142 (33,1)	Nicht erreicht [-; -]	425	63 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,20 [1,63; 2,96]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	374	370 (98,9)	1,0 [0,9; 1,1]	373	373 (100,0)	1,4 [1,1; 1,6]	0,96 [0,83; 1,11]	0,599
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	374	167 (44,7)	83,7 [65,6; -]	373	123 (33,0)	105,1 [105,1; -]	1,36 [1,08; 1,72]	0,009
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	374	298 (79,7)	13,6 [12,0; 17,1]	373	271 (72,7)	10,3 [8,9; 15,0]	1,02 [0,87; 1,20]	0,801

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	374	127 (34,0)	Nicht erreicht [-; -]	373	53 (14,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,40 [1,74; 3,31]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse	55	52 (94,5)	1,0 [0,4; 2,0]	52	52 (100,0)	1,1 [0,7; 1,4]	0,60 [0,40; 0,91]	0,017
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	55	29 (52,7)	40,6 [13,1; -]	52	25 (48,1)	42,4 [8,1; -]	0,88 [0,51; 1,51]	0,644
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	55	42 (76,4)	11,6 [7,1; 19,0]	52	44 (84,6)	4,3 [2,6; 9,6]	0,60 [0,39; 0,93]	0,022
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	55	15 (27,3)	Nicht erreicht [46,6; -]	52	10 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,51; 2,59]	0,728

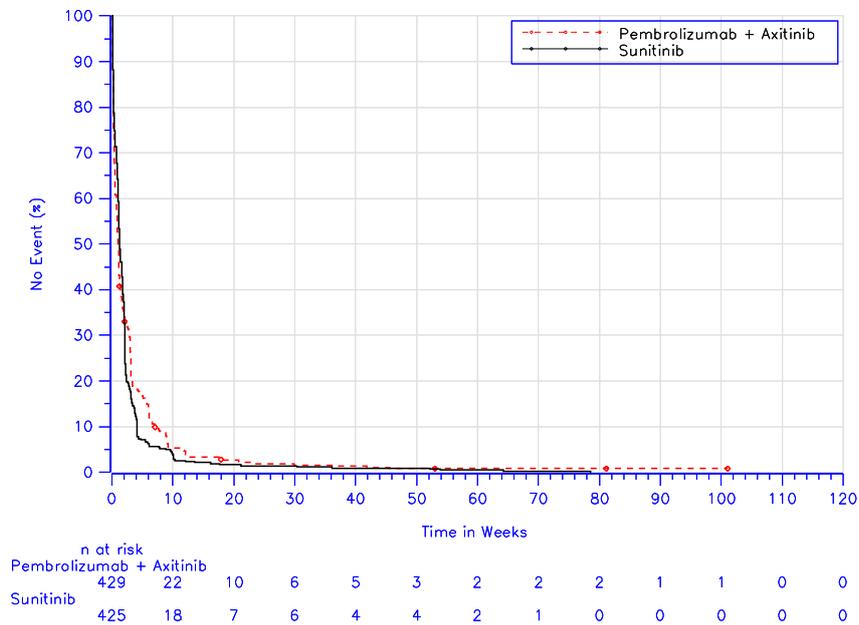
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

### ***Unerwünschte Ereignisse gesamt***

In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p = 0,243); siehe Tabelle 4-113 und Abbildung 4-118).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,11]; p = 0,599) (Tabelle 4-114 und Abbildung 4-119). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,40; 0,91]; p = 0,017) (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-120).



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-118: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt der Studie KEYNOTE 426

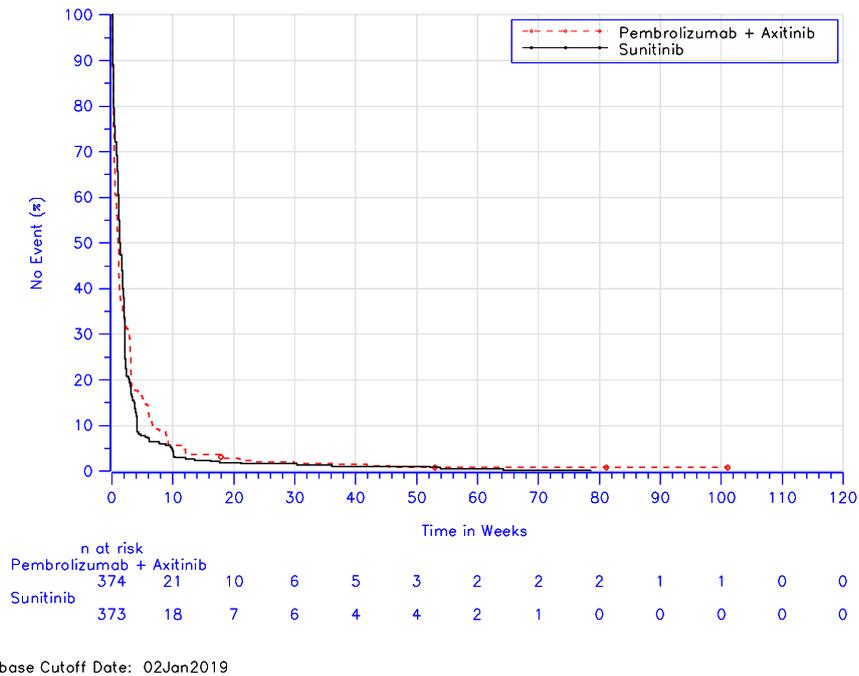


Abbildung 4-119: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426

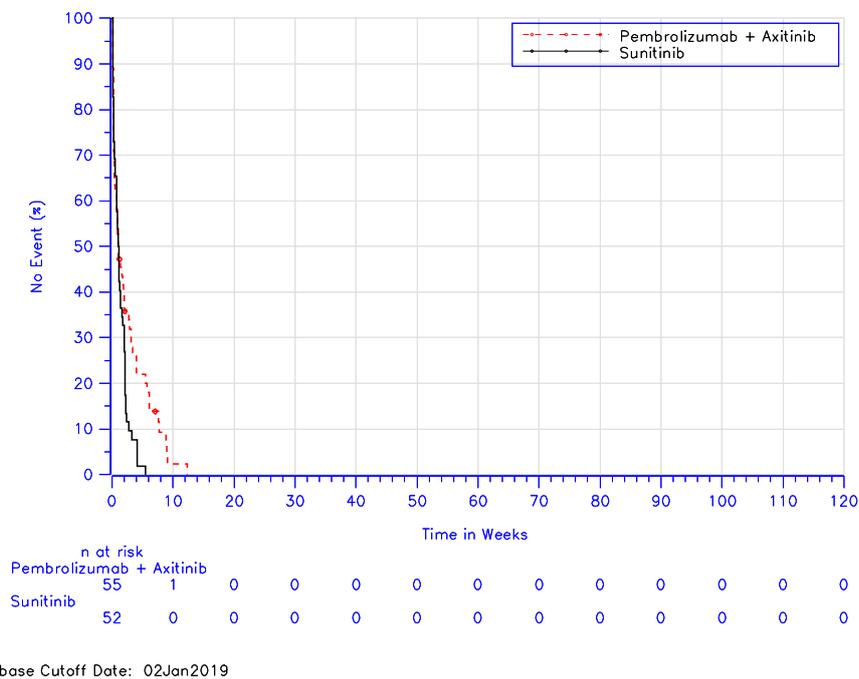
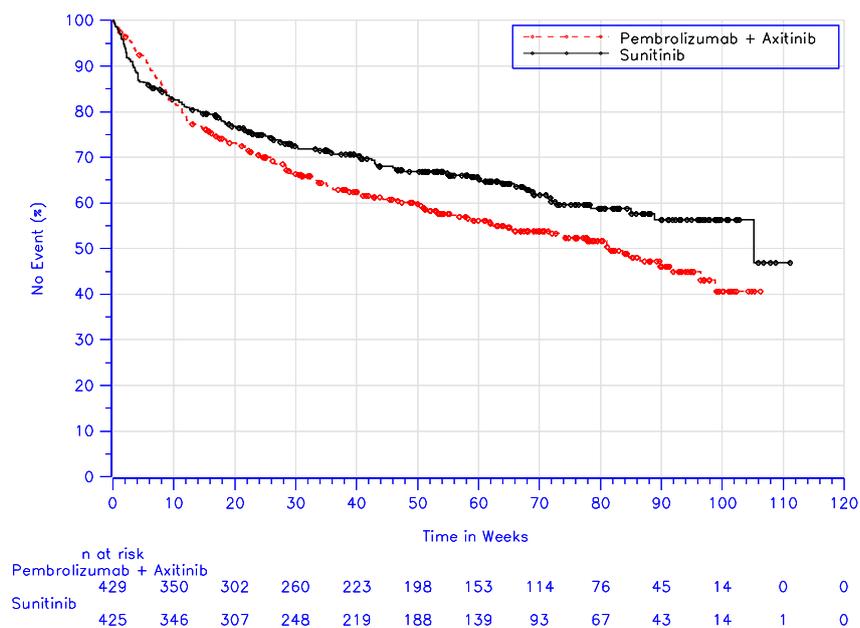


Abbildung 4-120: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,29 [1,04; 1,60];  $p = 0,020$ ) (Tabelle 4-113 und Abbildung 4-121).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,08; 1,72];  $p = 0,009$ ) (Tabelle 4-114 und Abbildung 4-122). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,51; 1,51];  $p = 0,644$ ) (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-123).



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-121: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 426

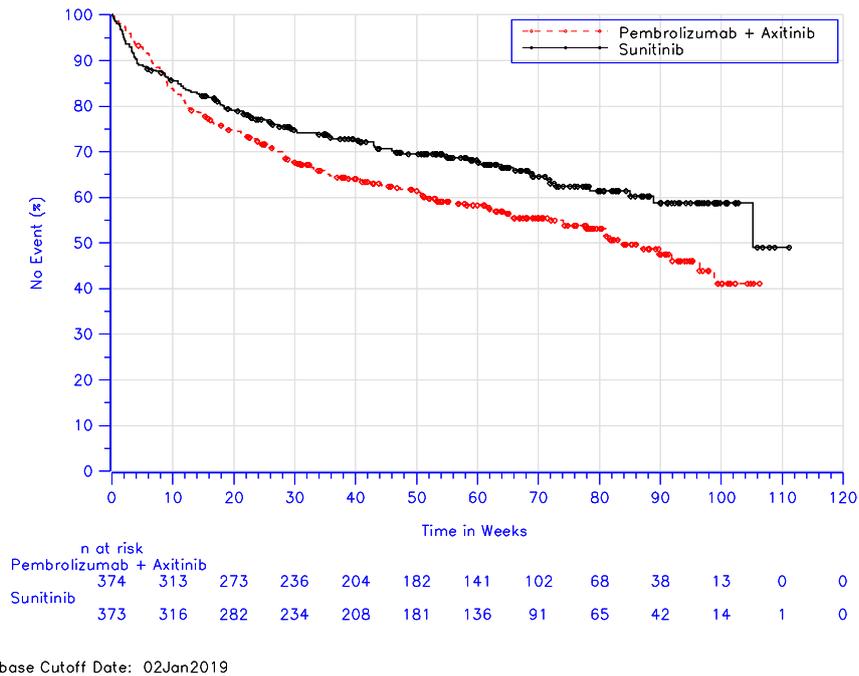


Abbildung 4-122: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426

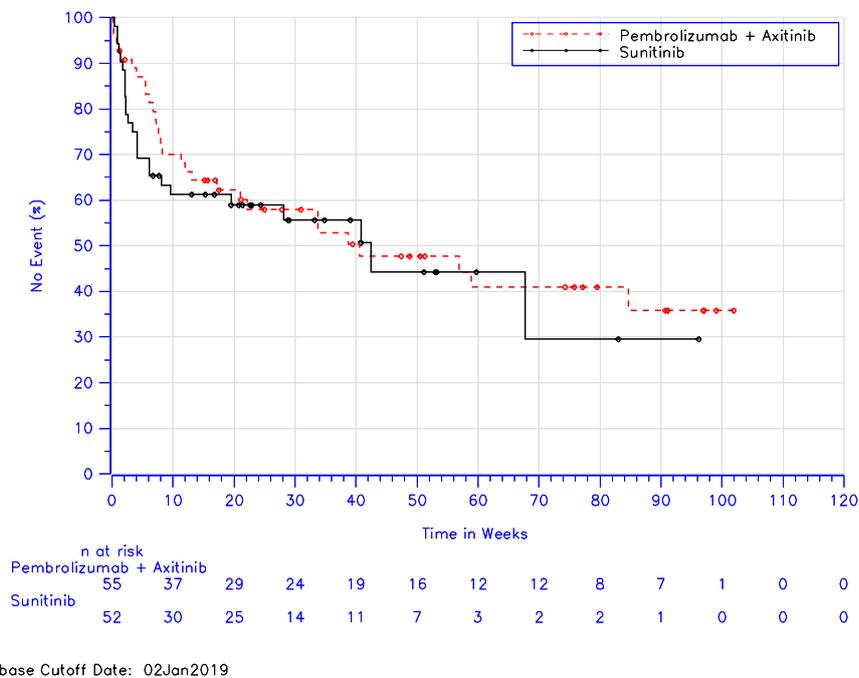
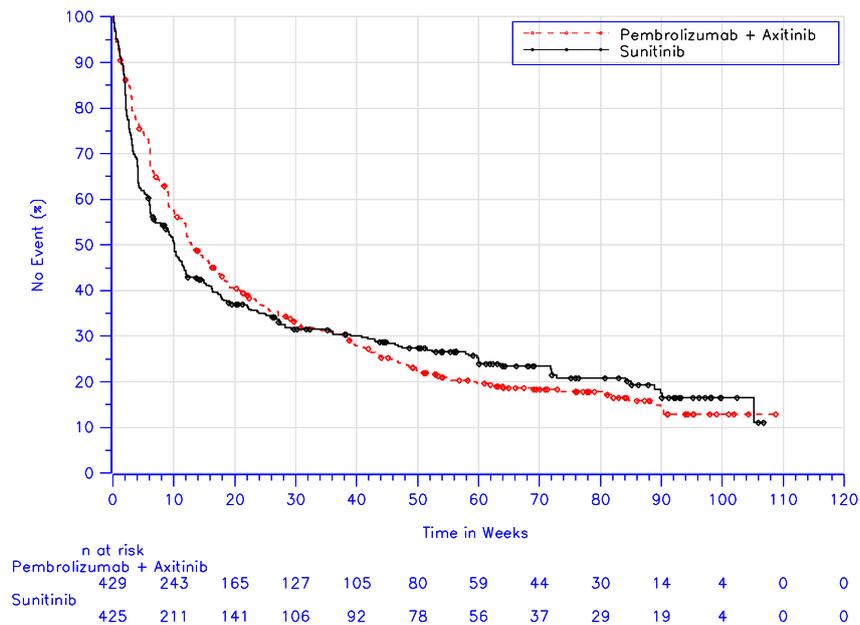


Abbildung 4-123: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)**

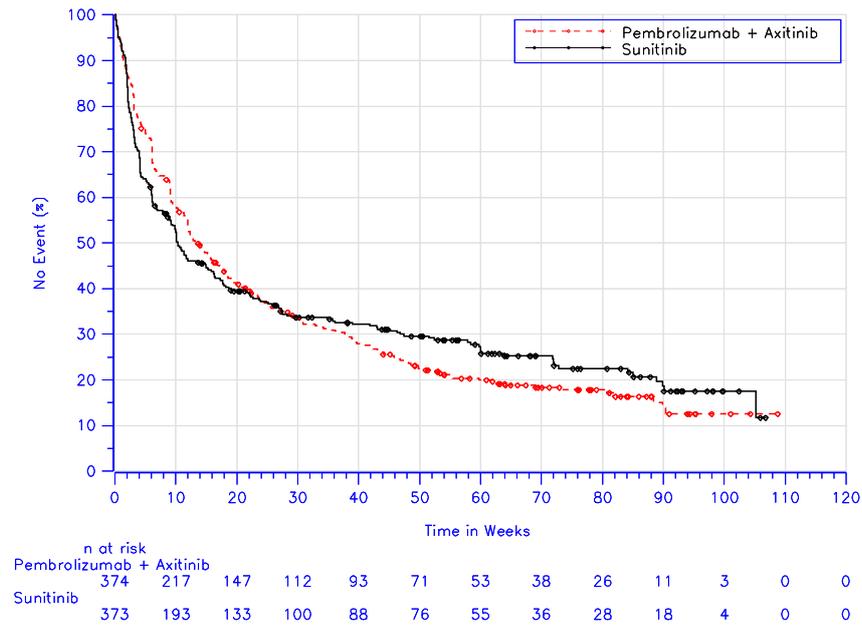
In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,12];  $p = 0,632$ ) (Tabelle 4-113 und Abbildung 4-124).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,87; 1,20];  $p = 0,801$ ) (Tabelle 4-114 und Abbildung 4-125). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,93];  $p = 0,022$ ) (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-126).



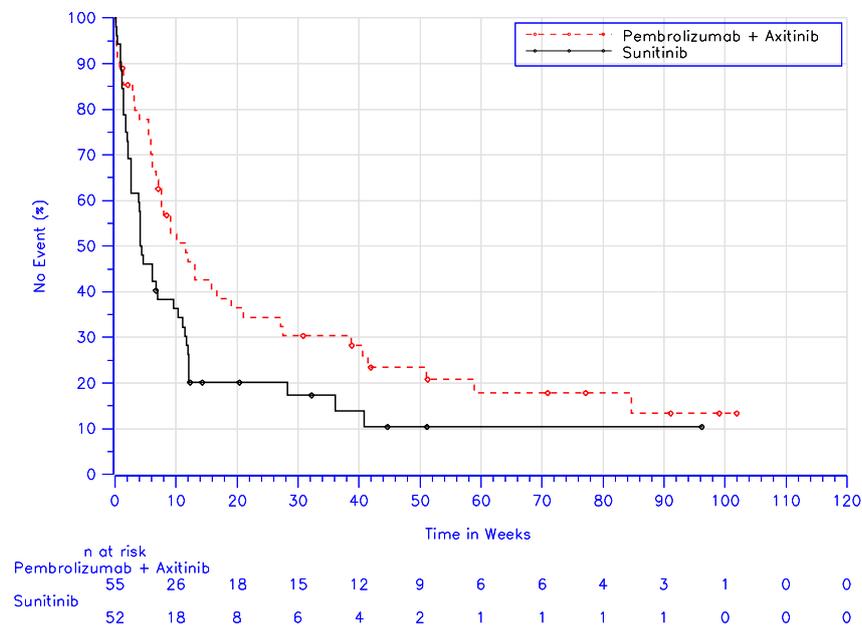
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-124: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-125: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



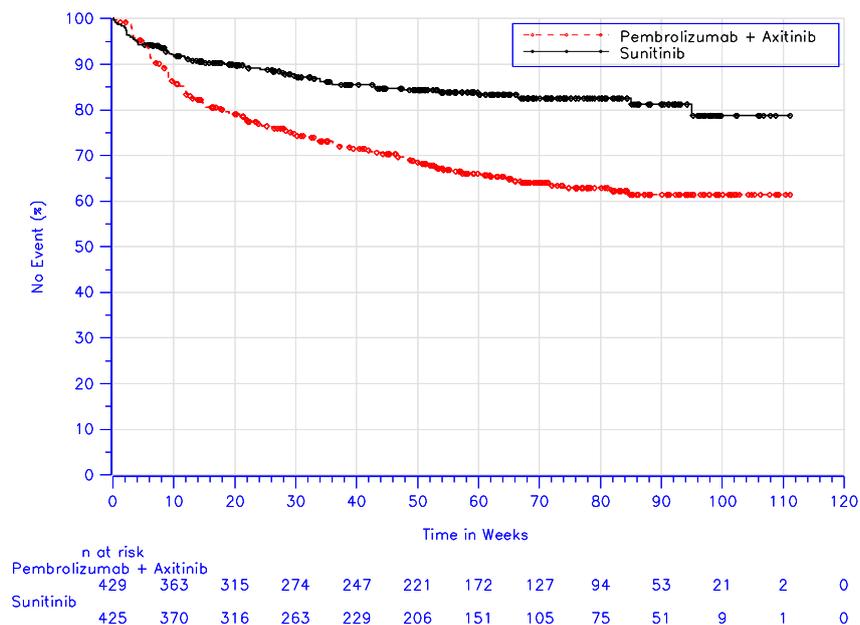
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-126: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

### Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

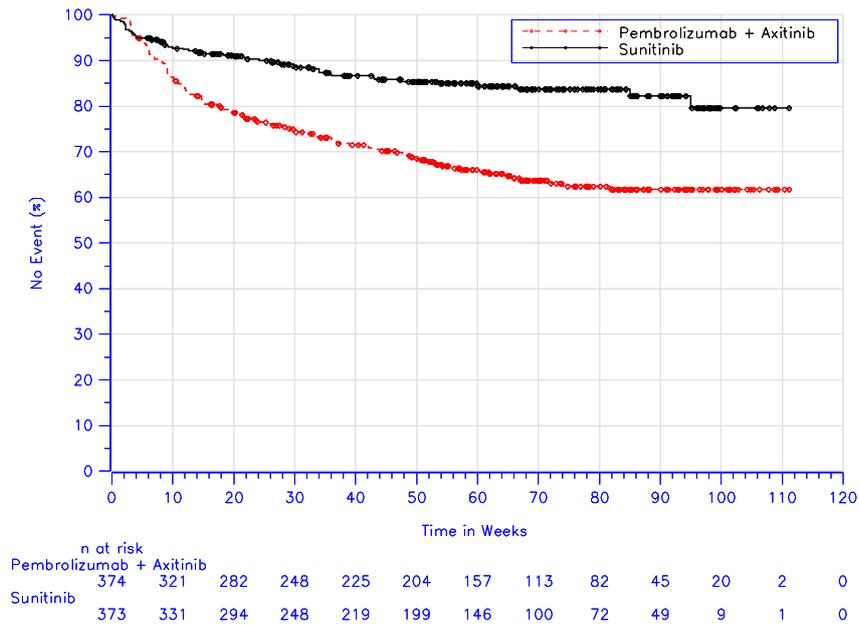
In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,63; 2,96];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-113 und Abbildung 4-127). Von den 142 Patienten (33,1 %) im Interventionsarm haben 95 Patienten (22,1 %) die Behandlung mit Pembrolizumab, 104 Patienten (24,2 %) die Behandlung mit Axitinib und 35 Patienten (8,2 %) die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib (HR [95 %-KI]: 2,40 [1,74; 3,31];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-114 und Abbildung 4-128). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,51; 2,59];  $p = 0,728$ ) (Tabelle 4-115 und Abbildung 4-129).



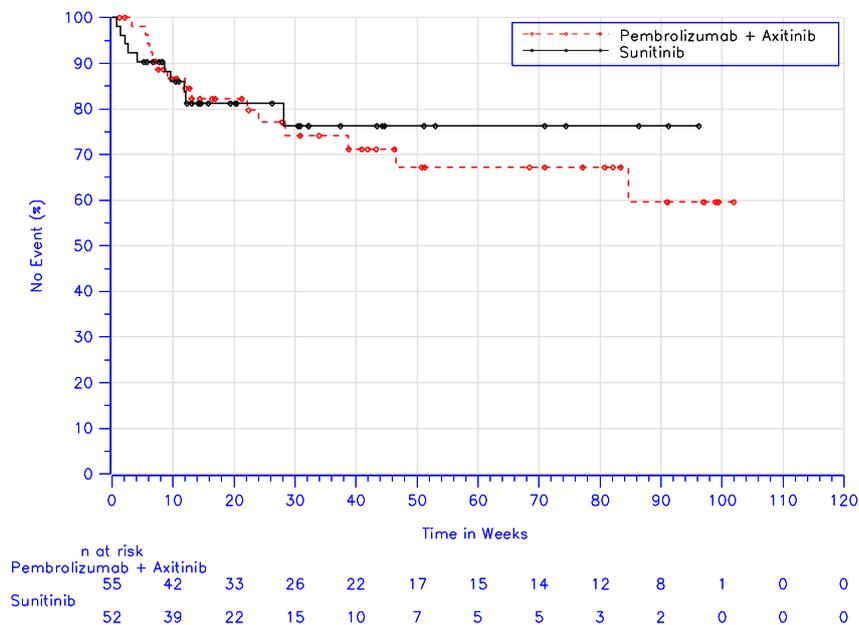
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-127: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-128: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-129: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.4.2 Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 426	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)<sup>a</sup> zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)</li> <li>• Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in einer SOC ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis war hierbei definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)</u></p> <p>Die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in einer SOC ist definiert als Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war jegliches unerwünschte Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist tödlich</li> <li>• Es ist lebensbedrohlich</li> <li>• Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung</li> <li>• Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich</li> <li>• Es ist aus anderem Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis</li> </ul> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses in einer SOC ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren unerwünschten Ereignisses nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0). Der Begriff „schwer“ wird hierbei benutzt, um die Intensität des unerwünschten Ereignisses mithilfe der Einteilung nach CTCAE (Grad 3-5) zu beschreiben.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)</u> Die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses in einer SOC ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses.</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 1 (24. August 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten auf Grundlage der ASaT-Population und gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
a:	<p>Für die signifikanten SOC werden auch die dokumentierten PT dargestellt. Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT in Anhang 4-G2 abgelegt.</p> <p>ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-117: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 426</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)<sup>b</sup></b>						
UE gesamt	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>a: ASaT Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 426 umfasst die ASaT-Population in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab 429 Patienten und im Vergleichsarm 425 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 432 Patienten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 429 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet.</p> <p>b: Für die signifikanten SOC werden auch die dokumentierten PT dargestellt. Der Vollständigkeit halber sind die gesamten PT in Anhang 4-G2 abgelegt.</p> <p>ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 426 umfasst die ASaT-Population in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab 429 Patienten und im Vergleichsarm 425 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 432 Patienten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 429 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet, somit erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 426 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (9). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib war mit 14,13 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,49 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,34 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,19 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-107).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 14,03 Monate im Interventionsarm und 10,42 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-110).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 14,42 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,93 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,89 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,81 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-108). Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose 14,28 Monate im Interventionsarm und 11,27 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-111). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 8,94 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 3,50 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas kürzer im Vergleich zu Sunitinib mit 9,43 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 5,34 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-109). Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit ungünstiger Prognose 7,95 Monate im Interventionsarm und 2,51 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-112).

Trotz der Anwendung geeigneter statistischer Methoden, die die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Kaplan-Meier), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib verzerren.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC), Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3–5) (SOC) und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)**

Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gegliedert nach SOC dargestellt. Die Systematik zur Darstellung im Dossier richtet sich nach dem in Tabelle 4-118 beschriebenen Vorgehen.

Tabelle 4-118: Systematik zur Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Endpunkte	Darstellung der SOC im Dossier (Kriterium)	Darstellung Kaplan-Meier Kurve der SOC im Dossier (Kriterium)	Darstellung von PT im Dossier (Kriterien)
UE gesamt (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
SUE (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Schwere UE (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 2 % in mindestens einem der Behandlungsarme
Therapieabbrüche wegen UE (SOC)	Inzidenz > 0 %	Signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen	zugehörige SOC signifikant  UND  Häufigkeit des PT $\geq$ 1 % in mindestens einem der Behandlungsarme
PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse			

***Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)***

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429	74 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	213 (50,1)	37,1 [22,0; 72,0]	0,22 [0,17; 0,29]	< 0,001
Herzerkrankungen	429	56 (13,1)	Nicht erreicht [-; -]	425	38 (8,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,33 [0,88; 2,00]	0,179
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	429	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,86 [0,05; 13,85]	0,918
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	429	23 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	425	12 (2,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,73 [0,86; 3,49]	0,123
Endokrine Erkrankungen	429	195 (45,5)	66,1 [42,1; -]	425	155 (36,5)	78,1 [60,3; -]	1,19 [0,96; 1,46]	0,114
Augenerkrankungen	429	46 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	425	60 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,43; 0,94]	0,023
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	429	340 (79,3)	9,7 [7,4; 12,3]	425	341 (80,2)	2,9 [2,3; 3,6]	0,75 [0,64; 0,87]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429	283 (66,0)	14,7 [9,0; 20,7]	425	309 (72,7)	4,1 [3,7; 6,1]	0,75 [0,63; 0,88]	< 0,001
Leber- und Gallenerkrankungen	429	52 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	425	43 (10,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,09 [0,73; 1,64]	0,662
Erkrankungen des Immunsystems	429	10 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	425	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,41; 2,61]	0,952
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	429	210 (49,0)	52,1 [40,3; 67,9]	425	186 (43,8)	54,0 [43,0; 85,6]	0,99 [0,81; 1,21]	0,930
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	429	57 (13,3)	Nicht erreicht [-; -]	425	44 (10,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,10 [0,74; 1,63]	0,651
Untersuchungen	429	264 (61,5)	22,0 [18,1; 27,3]	425	237 (55,8)	16,1 [11,1; 27,7]	0,93 [0,78; 1,11]	0,399
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	429	226 (52,7)	43,1 [29,4; 56,9]	425	213 (50,1)	35,6 [23,1; 66,0]	0,89 [0,74; 1,07]	0,221
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	429	234 (54,5)	40,9 [31,6; 50,9]	425	173 (40,7)	78,6 [47,3; -]	1,30 [1,07; 1,59]	0,008
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	429	14 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	425	18 (4,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,65 [0,32; 1,32]	0,232
Erkrankungen des Nervensystems	429	196 (45,7)	75,9 [47,3; -]	425	233 (54,8)	19,1 [11,7; 38,1]	0,63 [0,52; 0,77]	< 0,001

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Psychiatrische Erkrankungen	429	85 (19,8)	Nicht erreicht [-; -]	425	76 (17,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,01 [0,74; 1,37]	0,972
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429	150 (35,0)	Nicht erreicht [92,1; -]	425	103 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,07; 1,76]	0,013
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	429	30 (7,0)	Nicht erreicht [-; -]	425	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,27 [0,72; 2,21]	0,409
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429	258 (60,1)	27,7 [20,4; 38,1]	425	177 (41,6)	89,9 [59,3; -]	1,58 [1,30; 1,91]	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	429	248 (57,8)	25,0 [16,3; 36,3]	425	281 (66,1)	9,7 [8,1; 11,1]	0,68 [0,58; 0,81]	< 0,001
Gefäßerkrankungen	429	218 (50,8)	51,3 [23,4; 81,9]	425	218 (51,3)	23,1 [12,1; 75,0]	0,92 [0,76; 1,11]	0,382

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	374	69 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	373	191 (51,2)	37,1 [19,9; 72,0]	0,24 [0,18; 0,31]	< 0,001
Herzerkrankungen	374	51 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	28 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,71 [1,08; 2,71]	0,023
Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen	374	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,88 [0,06; 14,16]	0,931
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	374	23 (6,1)	Nicht erreicht [-; -]	373	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,13 [1,01; 4,47]	0,047
Endokrine Erkrankungen	374	175 (46,8)	66,1 [43,0; -]	373	142 (38,1)	78,1 [60,1; -]	1,19 [0,95; 1,48]	0,129
Augenerkrankungen	374	44 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	373	56 (15,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,45; 0,99]	0,043
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	374	302 (80,7)	9,6 [7,3; 12,1]	373	305 (81,8)	2,7 [2,3; 3,4]	0,75 [0,64; 0,89]	< 0,001

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	374	250 (66,8)	14,4 [8,3; 20,7]	373	273 (73,2)	4,1 [3,4; 6,4]	0,76 [0,64; 0,90]	0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	374	250 (66,8)	14,4 [8,3; 20,7]	373	273 (73,2)	4,1 [3,4; 6,4]	0,76 [0,64; 0,90]	0,002
Leber- und Gallenerkrankungen	374	47 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	39 (10,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,11 [0,73; 1,70]	0,632
Erkrankungen des Immunsystems	374	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	373	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,42; 2,72]	0,882
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	374	190 (50,8)	51,0 [36,0; 63,7]	373	172 (46,1)	51,0 [40,9; 84,6]	1,00 [0,81; 1,23]	0,988
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	374	50 (13,4)	Nicht erreicht [-; -]	373	38 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,14 [0,75; 1,74]	0,540
Untersuchungen	374	238 (63,6)	21,0 [18,0; 27,1]	373	216 (57,9)	16,1 [10,3; 18,1]	0,93 [0,77; 1,11]	0,415
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	374	198 (52,9)	43,3 [29,7; 60,9]	373	185 (49,6)	37,1 [23,6; 78,3]	0,93 [0,76; 1,13]	0,464
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	374	207 (55,3)	41,3 [30,3; 54,1]	373	154 (41,3)	78,6 [47,3; -]	1,34 [1,08; 1,65]	0,006
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	374	13 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	14 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,37; 1,70]	0,558
Erkrankungen des Nervensystems	374	175 (46,8)	82,6 [40,0; -]	373	206 (55,2)	21,6 [11,4; 42,1]	0,66 [0,54; 0,81]	< 0,001
Psychiatrische Erkrankungen	374	76 (20,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	65 (17,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,78; 1,51]	0,645
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	374	133 (35,6)	Nicht erreicht [92,1; -]	373	90 (24,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,44 [1,10; 1,88]	0,008
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	374	27 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	20 (5,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,23 [0,69; 2,20]	0,475
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	374	233 (62,3)	25,3 [17,4; 36,1]	373	155 (41,6)	90,3 [65,3; -]	1,70 [1,38; 2,08]	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	374	225 (60,2)	24,1 [15,3; 35,1]	373	253 (67,8)	9,7 [8,1; 11,1]	0,70 [0,58; 0,84]	< 0,001
Gefäßerkrankungen	374	196 (52,4)	42,4 [21,0; 81,0]	373	199 (53,4)	20,9 [10,1; 46,6]	0,91 [0,75; 1,11]	0,378

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019

b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))

c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode

d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate

e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)

IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	52	22 (42,3)	55,7 [12,0; 85,6]	0,14 [0,05; 0,37]	< 0,001
Herzkrankungen	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	52	10 (19,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,10; 0,94]	0,039
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Endokrine Erkrankungen	55	20 (36,4)	42,1 [30,1; -]	52	13 (25,0)	Nicht erreicht [48,1; -]	1,18 [0,59; 2,39]	0,640
Augenerkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	4 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,47 [0,09; 2,55]	0,379
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	38 (69,1)	11,6 [5,7; 18,4]	52	36 (69,2)	4,1 [2,1; 9,0]	0,70 [0,44; 1,11]	0,131
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	33 (60,0)	18,1 [7,7; 30,6]	52	36 (69,2)	4,1 [3,0; 9,0]	0,63 [0,39; 1,02]	0,059
Leber- und Gallenerkrankungen	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	52	4 (7,7)	Nicht erreicht [47,1; -]	0,94 [0,25; 3,57]	0,932
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	20 (36,4)	68,7 [39,4; -]	52	14 (26,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,50; 1,99]	0,988
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	52	6 (11,5)	Nicht erreicht [59,3; -]	0,78 [0,26; 2,38]	0,665
Untersuchungen	55	26 (47,3)	38,0 [14,7; -]	52	21 (40,4)	48,1 [12,1; -]	0,96 [0,54; 1,72]	0,888
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	28 (50,9)	24,7 [12,1; -]	52	28 (53,8)	24,3 [4,4; 31,1]	0,61 [0,36; 1,05]	0,076
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	55	27 (49,1)	34,4 [18,1; -]	52	19 (36,5)	41,1 [16,7; -]	1,00 [0,55; 1,82]	0,996
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	4 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,19 [0,02; 1,67]	0,133
Erkrankungen des Nervensystems	55	21 (38,2)	73,6 [38,9; -]	52	27 (51,9)	15,7 [4,1; -]	0,39 [0,21; 0,72]	0,003
Psychiatrische Erkrankungen	55	9 (16,4)	Nicht erreicht [-; -]	52	11 (21,2)	Nicht erreicht [35,3; -]	0,60 [0,24; 1,47]	0,263
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	17 (30,9)	Nicht erreicht [50,0; -]	52	13 (25,0)	Nicht erreicht [-; -]	0,89 [0,43; 1,88]	0,767
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,14; 14,64]	0,770
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	25 (45,5)	40,7 [22,1; -]	52	22 (42,3)	Nicht erreicht [8,0; -]	0,82 [0,45; 1,47]	0,500
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	23 (41,8)	38,7 [12,4; -]	52	28 (53,8)	8,4 [4,4; -]	0,58 [0,33; 1,01]	0,056

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>								
Gefäßerkrankungen	55	22 (40,0)	81,9 [34,1; -]	52	19 (36,5)	Nicht erreicht [13,0; -]	0,99 [0,53; 1,83]	0,969

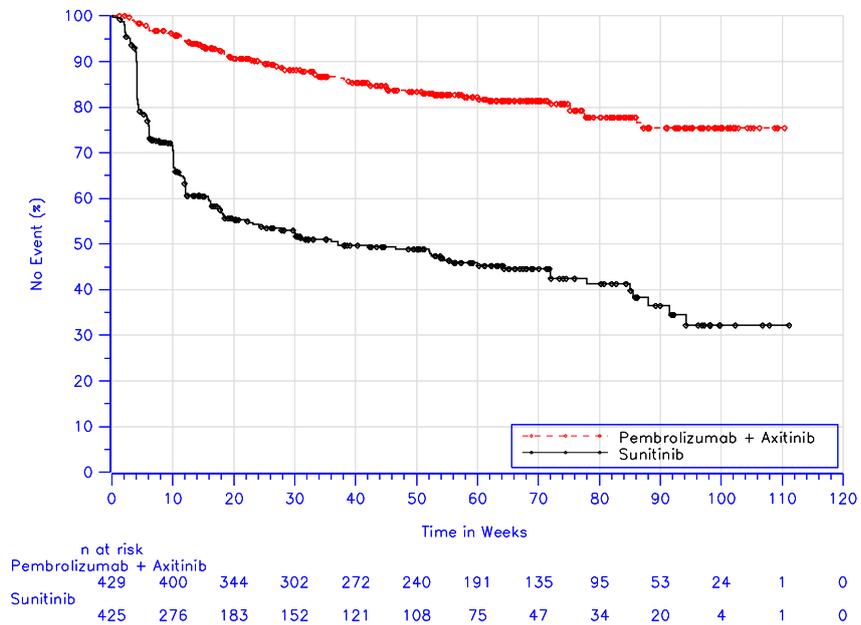
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-119).

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-130)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: nicht erreicht vs. 37,1 Wochen;  
HR 95 %-KI]: 0,22 [0,17; 0,29];  $p < 0,001$ )
  - Anaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 8,9 % vs. Sunitinib 25,4 %)
  - Thrombozytopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,5 % vs. Sunitinib 23,8 %)
  - Neutropenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 2,1 % vs. Sunitinib 20,2 %)
  - Leukopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,4 % vs. Sunitinib 10,4 %)
- Augenerkrankungen (Abbildung 4-131)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,64 [0,43; 0,94];  $p = 0,023$ )
  - keine PT  $\geq 10$  % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 4-132)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 9,7 Wochen vs. 2,9 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,75 [0,64; 0,87];  $p < 0,001$ )
  - Diarrhoe (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 56,9 % vs. Sunitinib 46,8 %)
  - Übelkeit (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 29,4 % vs. Sunitinib 32,0 %)

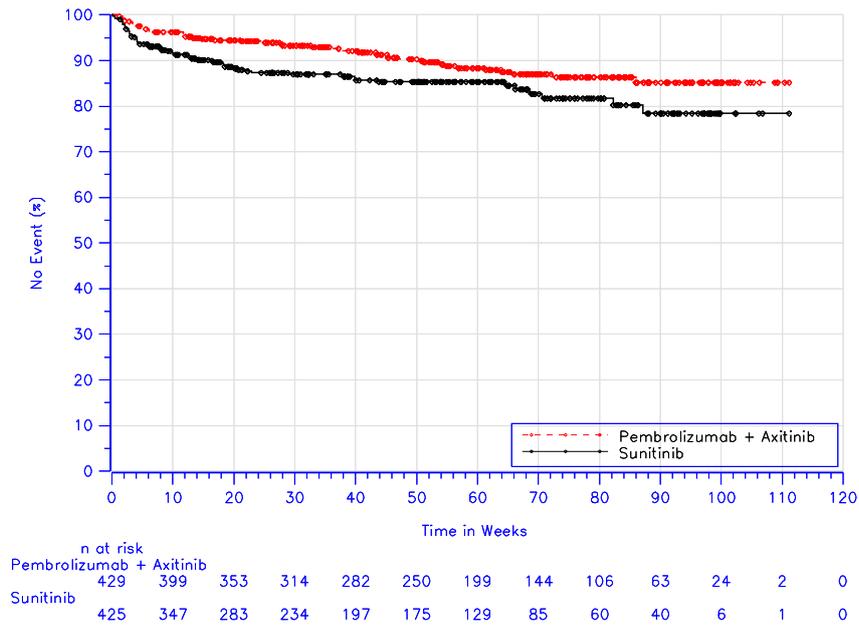
- Stomatitis (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 15,9 % vs. Sunitinib 21,6 %)
- Verstopfung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 21,4 % vs. Sunitinib 15,3 %)
- Erbrechen (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 16,1 % vs. Sunitinib 20,0 %)
- Abdominalschmerz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 11,7 % vs. Sunitinib 8,5 %)
- Dyspepsie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 5,4 % vs. Sunitinib 14,6 %)
- Gastrooesophageale Refluxerkrankung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 4,2 % vs. Sunitinib 11,5 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 4-133)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 14,7 Wochen vs. 4,1 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,75 [0,63; 0,88];  $p < 0,001$ )
  - Erschöpfung (Fatigue) (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 39,6 % vs. Sunitinib 38,8 %)
  - Schleimhautentzündung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 13,5 % vs. Sunitinib 21,9 %)
  - Asthenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 15,9 % vs. Sunitinib 15,8 %)
  - Fieber (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 13,1 % vs. Sunitinib 10,1 %)
- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 4-134)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 75,9 Wochen vs. 19,1 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,63 [0,52; 0,77];  $p < 0,001$ )
  - Geschmacksstörung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 12,1 % vs. Sunitinib 31,3 %)
  - Kopfschmerz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 17,2 % vs. Sunitinib 16,9 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 4-135)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 25,0 Wochen vs. 9,7 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,68 [0,58; 0,81];  $p < 0,001$ )
  - Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 28,7 % vs. Sunitinib 40,5 %)
  - Ausschlag (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 15,9 % vs. Sunitinib 11,3 %)

- Juckreiz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 16,3 % vs. Sunitinib 5,9 %)



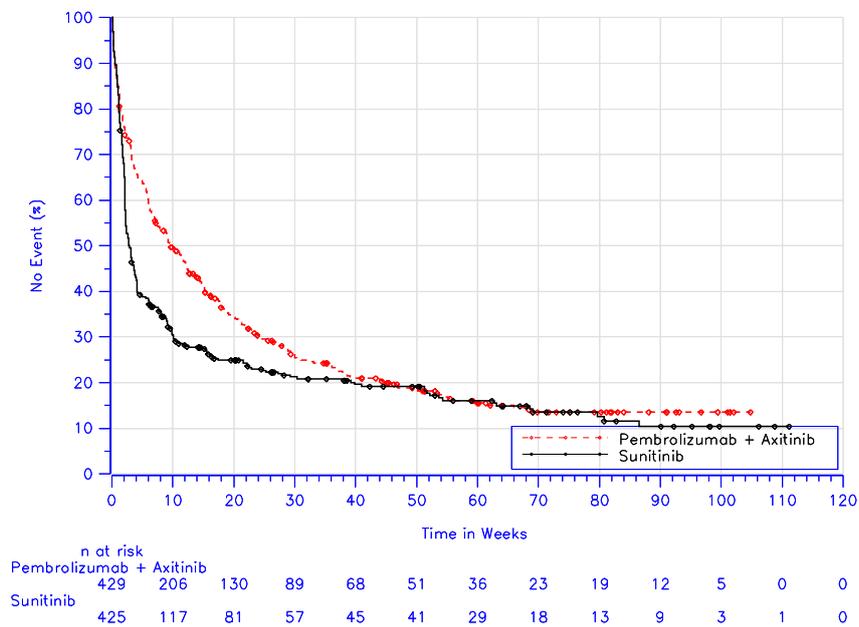
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-130: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426



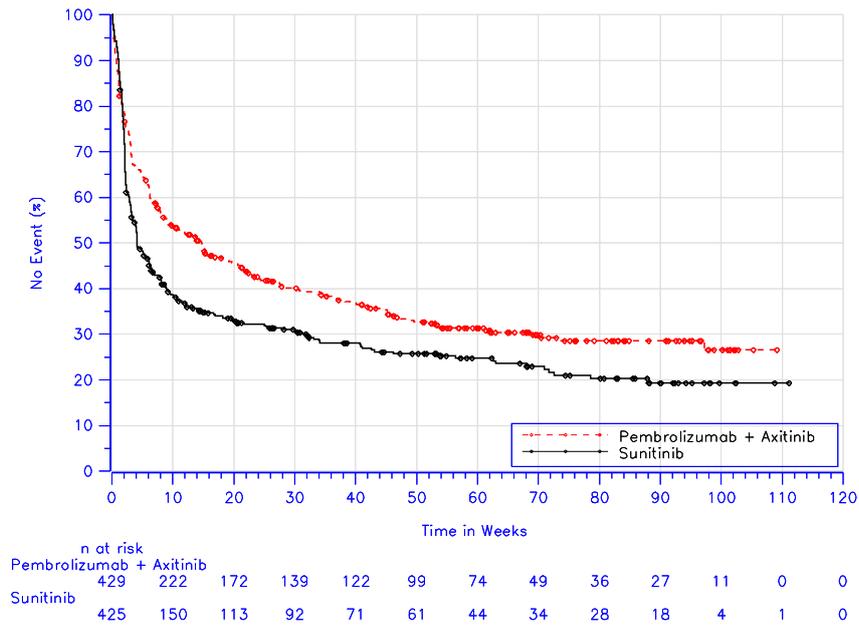
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-131: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426



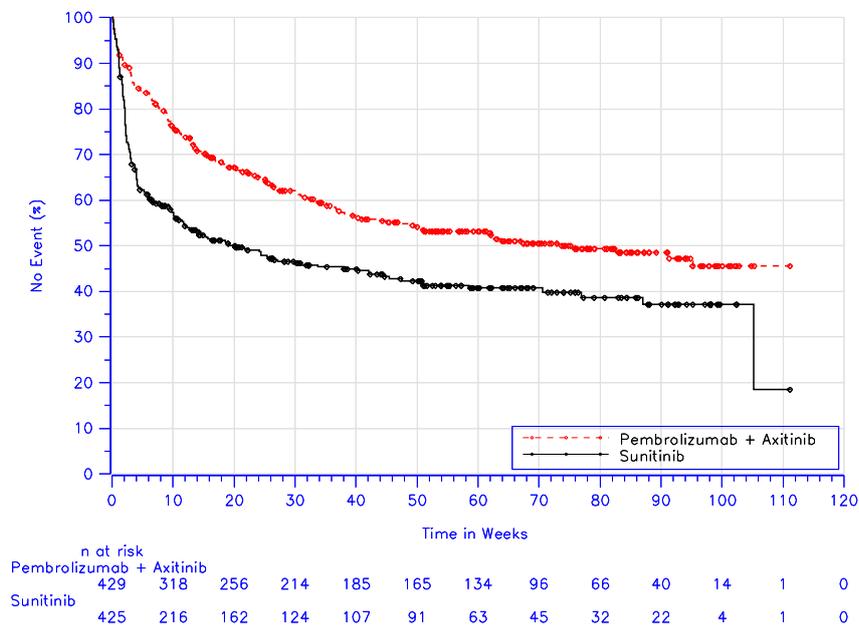
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-132: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426



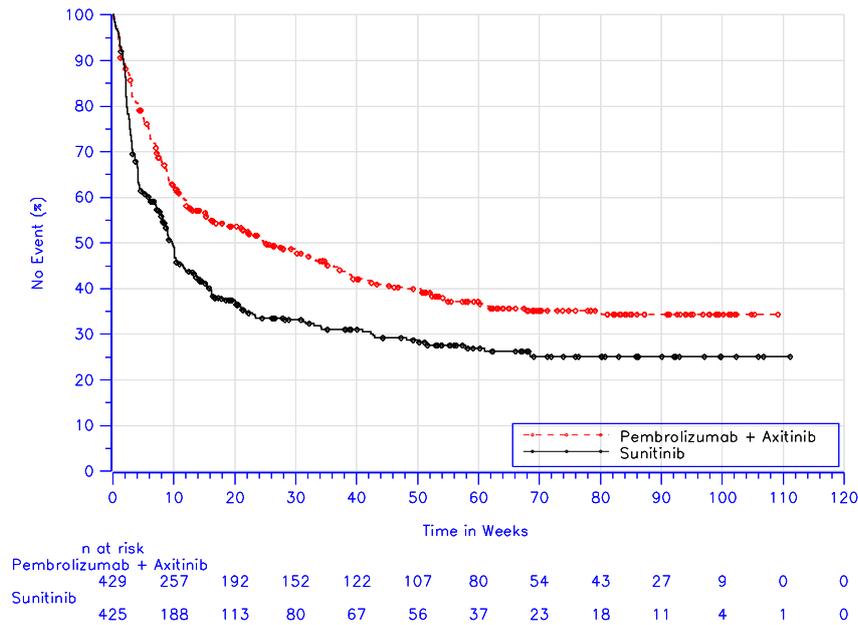
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-133: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-134: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-135: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426

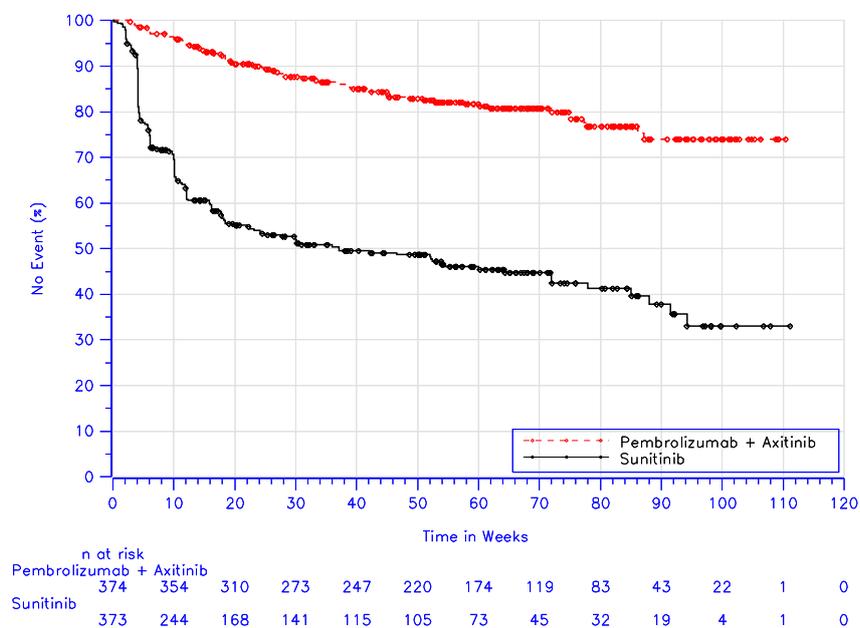
Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

*Teilpopulation a):*

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-136)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: nicht erreicht vs. 37,1 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,24 [0,18; 0,31];  $p < 0,001$ )
  - Anaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 9,6 % vs. Sunitinib 25,5 %)
  - Thrombozytopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,7 % vs. Sunitinib 24,9 %)
  - Neutropenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 2,1 % vs. Sunitinib 22,3 %)
  - Leukopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,6 % vs. Sunitinib 11,3 %)
- Augenerkrankungen (Abbildung 4-137)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,66 [0,45; 0,99];  $p = 0,043$ )

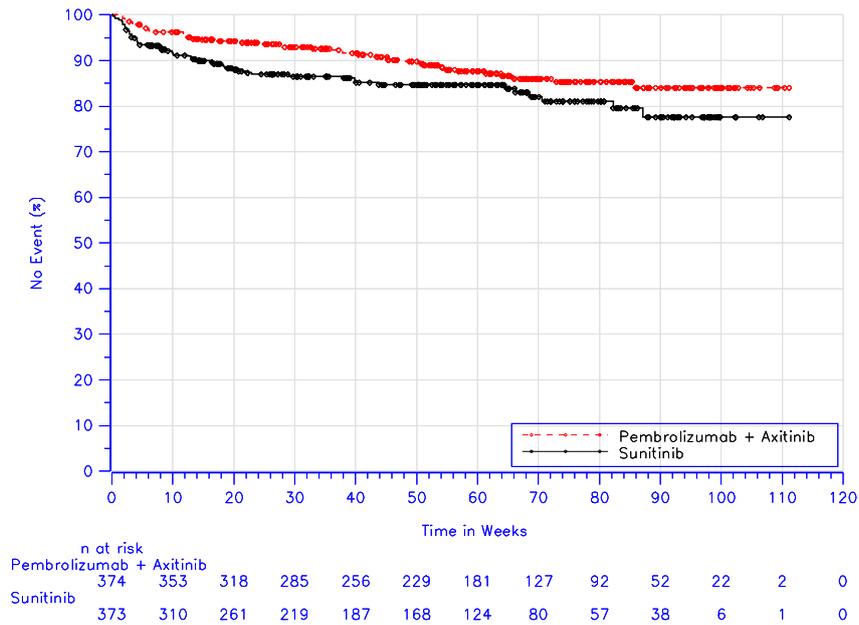
- keine PT  $\geq 10$  % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Abbildung 4-138)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 9,6 Wochen vs. 2,7 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,75 [0,64; 0,89];  $p < 0,001$ )
  - Diarrhoe (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 59,4 % vs. Sunitinib 49,3 %)
  - Uebelkeit (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 29,7 % vs. Sunitinib 30,8 %)
  - Stomatitis (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 15,5 % vs. Sunitinib 21,7 %)
  - Verstopfung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 21,1 % vs. Sunitinib 15,0 %)
  - Erbrechen (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 15,8 % vs. Sunitinib 18,5 %)
  - Abdominalschmerz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 12,3 % vs. Sunitinib 9,1 %)
  - Dyspepsie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 5,9 % vs. Sunitinib 15,0 %)
  - Gastrooesophageale Refluxerkrankung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 4,5 % vs. Sunitinib 11,8 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 4-139)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 14,4 Wochen vs. 4,1 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,76 [0,64; 0,90];  $p = 0,002$ )
  - Erschöpfung (Fatigue) (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 40,4 % vs. Sunitinib 38,9 %)
  - Schleimhautentzündung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 14,2 % vs. Sunitinib 23,1 %)
  - Asthenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 15,8 % vs. Sunitinib 15,5 %)
  - Fieber (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 12,8 % vs. Sunitinib 10,2 %)
- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 4-140)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 82,6 Wochen vs. 21,6 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,66 [0,54; 0,81];  $p < 0,001$ )
  - Geschmacksstörung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 13,4 % vs. Sunitinib 32,7 %)

- Kopfschmerz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 18,2 % vs. Sunitinib 17,4 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Abbildung 4-141)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 24,1 Wochen vs. 9,7 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,70 [0,58; 0,84];  $p < 0,001$ )
  - Palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 30,5 % vs. Sunitinib 44,2 %)
  - Ausschlag (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 16,6 % vs. Sunitinib 11,8 %)
  - Juckreiz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 17,6 % vs. Sunitinib 6,4 %)



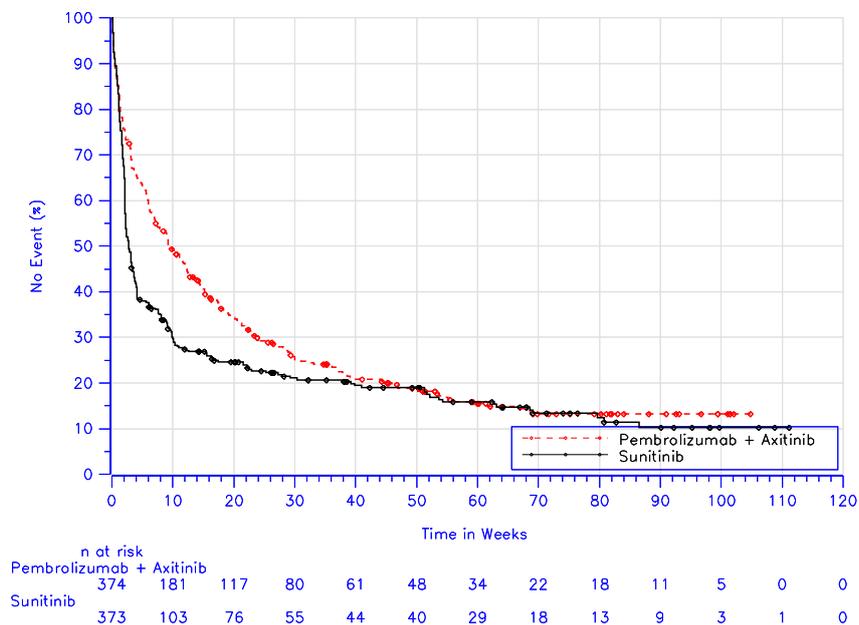
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-136: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



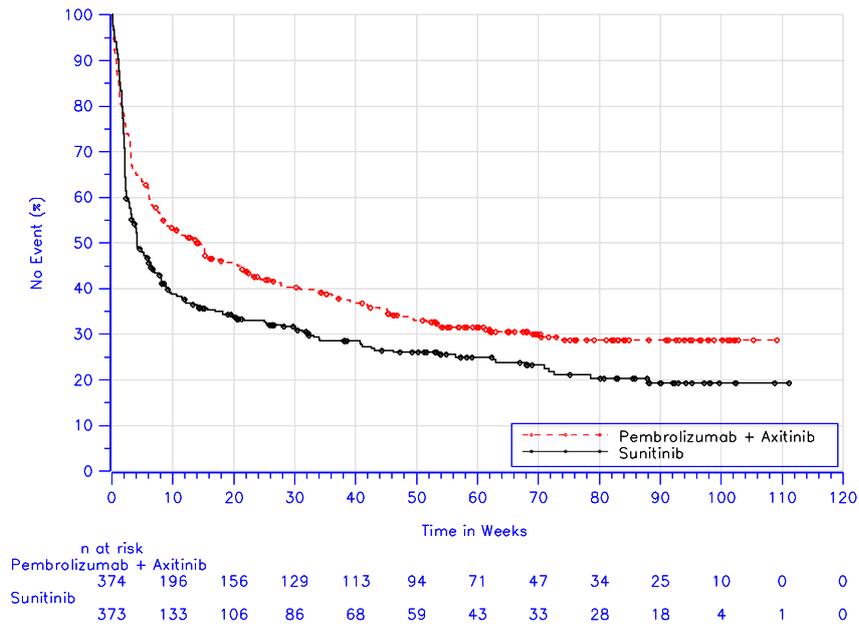
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-137: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



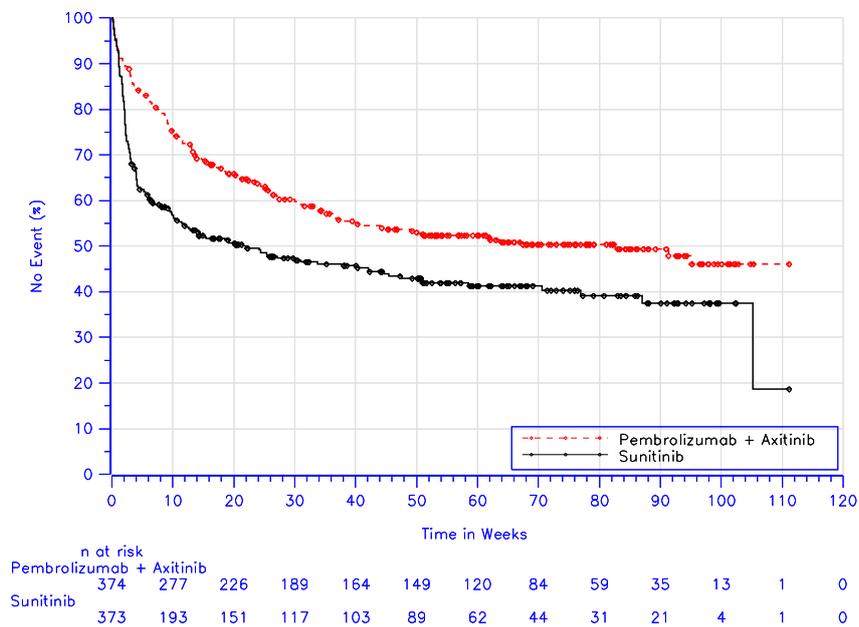
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-138: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



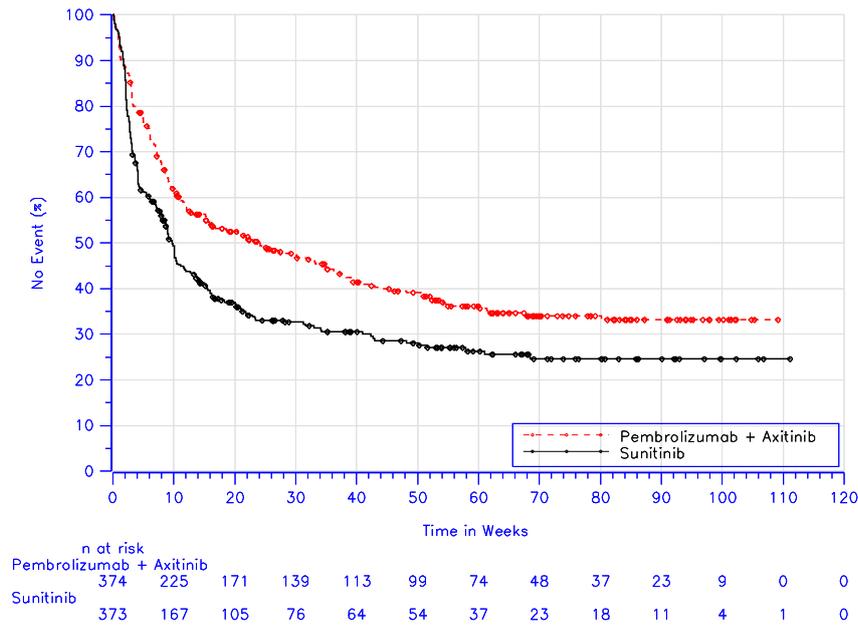
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-139: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-140: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426

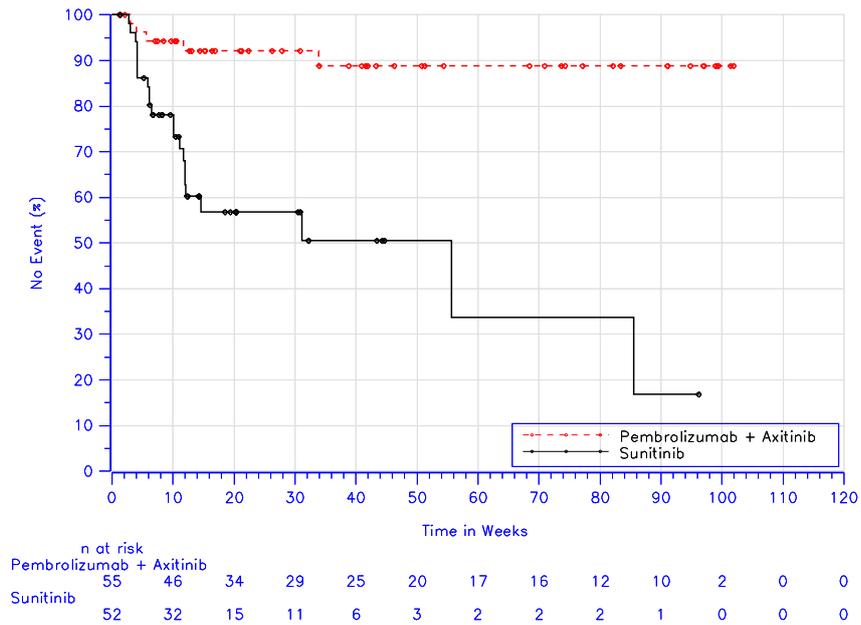


Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-141: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a) der Studie KEYNOTE 426

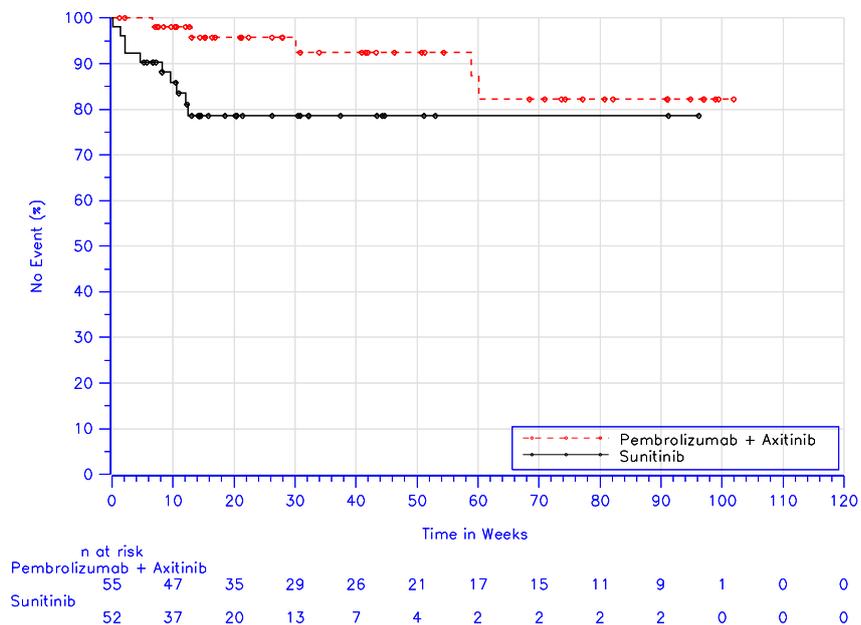
*Teilpopulation b):*

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-142)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: nicht erreicht vs. 55,7 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,14 [0,05; 0,37];  $p < 0,001$ )
  - Anaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,6 % vs. Sunitinib 25,0 %)
  - Thrombozytopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,8 % vs. Sunitinib 15,4 %)
- Herzerkrankungen (Abbildung 4-143)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,30 [0,10; 0,94];  $p = 0,039$ )
  - keine PT  $\geq 10$  % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen des Nervensystems (Abbildung 4-144)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 73,6 Wochen vs. 15,7 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 0,39 [0,21; 0,72];  $p = 0,003$ )
  - Geschmacksstörung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,6 % vs. Sunitinib 21,2 %)
  - Kopfschmerz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 10,9 % vs. Sunitinib 13,5 %)



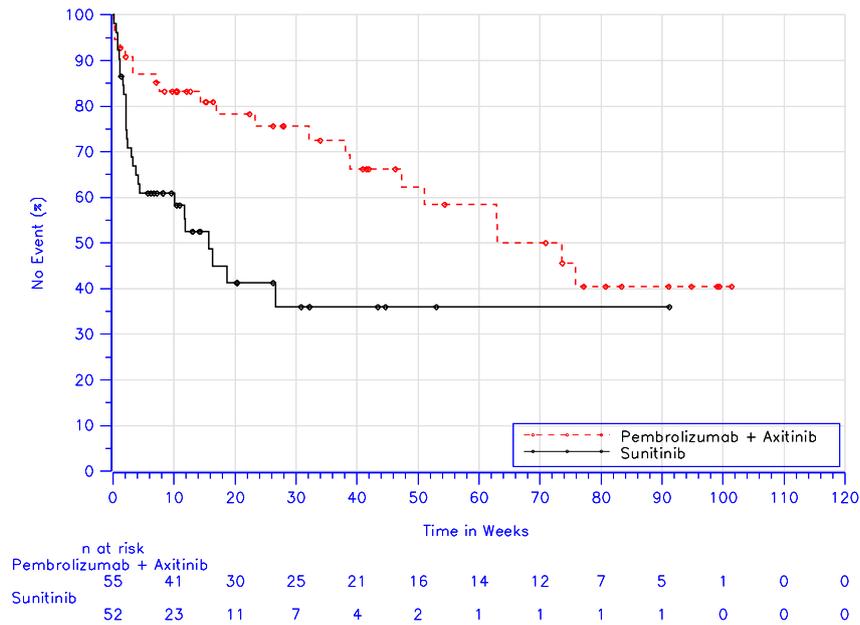
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-142: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-143: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

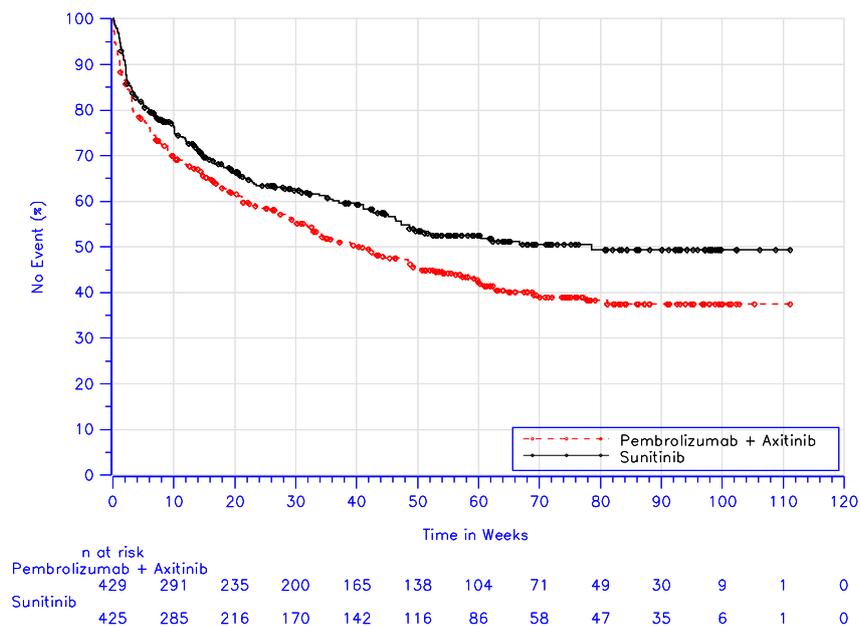
Abbildung 4-144: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

In der Studie KEYNOTE 426 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-119):

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Abbildung 4-145)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 40,9 Wochen vs. 78,6 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 1,30 [1,07; 1,59]; p = 0,008)
  - Rückenschmerzen (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 14,7 % vs. Sunitinib 12,2 %)
  - Arthralgie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 19,1 % vs. Sunitinib 6,6 %)
  - Schmerz in einer Extremität (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 14,2 % vs. Sunitinib 11,5 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-146)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 1,37 [1,07; 1,76]; p = 0,013),
  - Proteinurie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 18,9 % vs. Sunitinib 12,9 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-147)

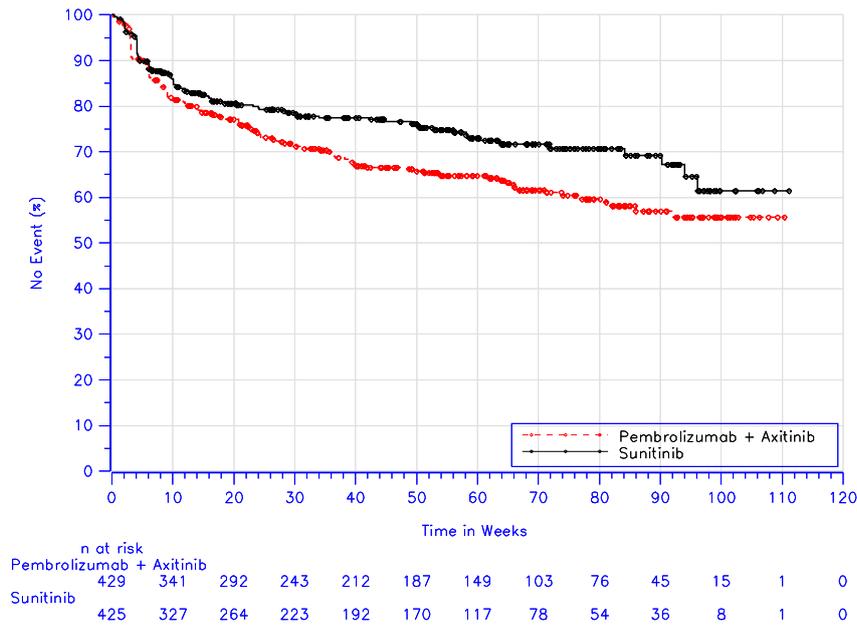
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 27,7 Wochen vs. 89,9 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 1,58 [1,30; 1,91];  $p < 0,001$ )

- Husten (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 22,6 % vs. Sunitinib 15,1 %)
- Dysphonie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 26,6 % vs. Sunitinib 3,5 %)
- Atemnot (Dyspnoe) (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 17,0 % vs. Sunitinib 11,3 %)



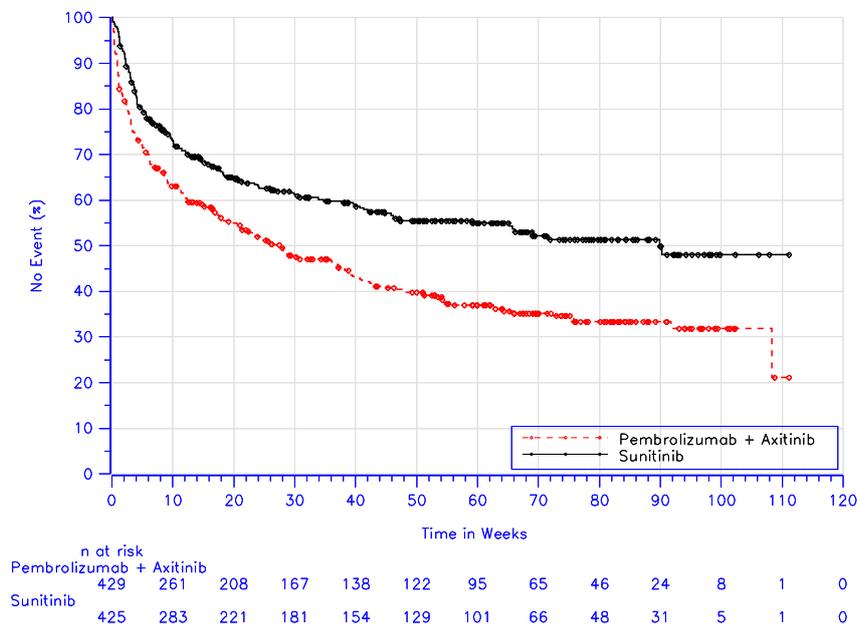
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-145: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-146: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

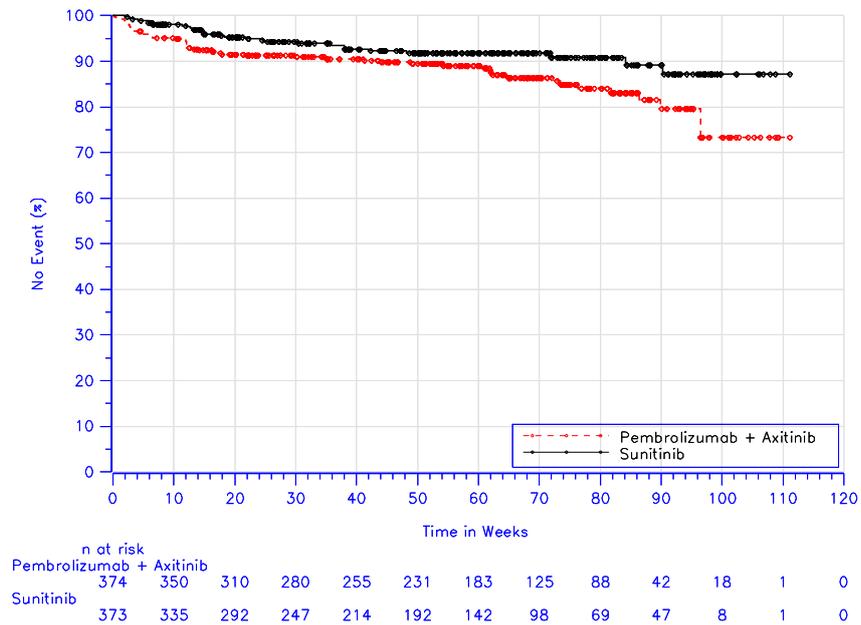
Abbildung 4-147: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für in den folgenden SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

*Teilpopulation a):*

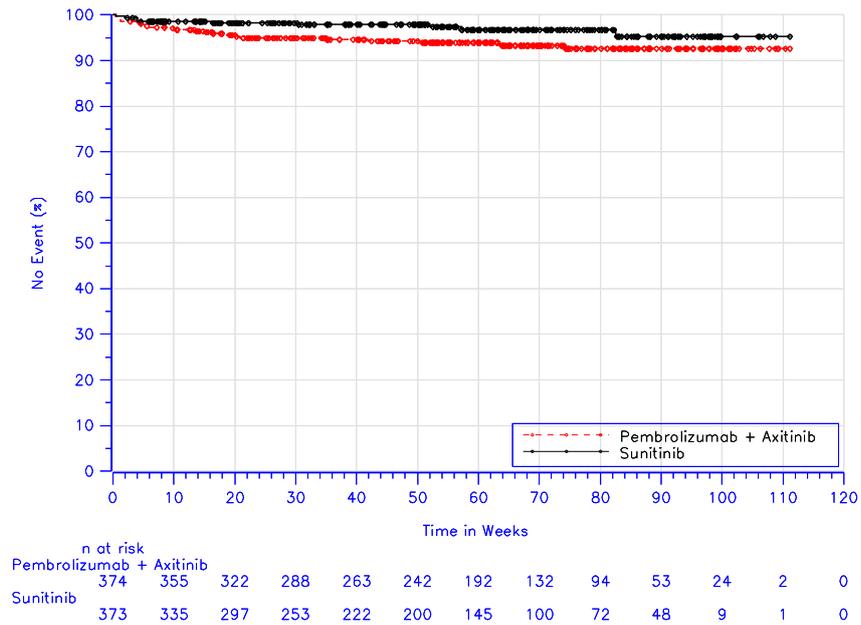
- Herzerkrankungen (Abbildung 4-148)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 1,71 [1,08; 2,71]; p = 0,023)
  - keine PT  $\geq$  10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (Abbildung 4-149)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 2,13 [1,01; 4,47]; p = 0,047)
  - keine PT  $\geq$  10 % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (Abbildung 4-150)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 41,3 Wochen vs. 78,6 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 1,34 [1,08; 1,65]; p = 0,006)
  - Arthralgie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 20,6 % vs. Sunitinib 7,0 %)
  - Rueckenschmerzen (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 15,2 % vs. Sunitinib 11,8 %)
  - Schmerz in einer Extremitaet (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 14,4 % vs. Sunitinib 12,6 %)
  - Myalgie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 10,2 % vs. Sunitinib 5,1 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-151)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 1,44 [1,10; 1,88]; p = 0,008),
  - Proteinurie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 20,3 % vs. Sunitinib 13,7 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-152)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: 25,3 Wochen vs. 90,3 Wochen;  
HR [95 %-KI]: 1,70 [1,38; 2,08]; p < 0,001)
  - Husten (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 23,8 % vs. Sunitinib 15,0 %)
  - Dysphonie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 28,1 % vs. Sunitinib 3,5 %)
  - Atemnot (Dyspnoe) (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 19,0 % vs. Sunitinib 11,0 %)

- Epistaxis (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 6,7 % vs. Sunitinib 10,2 %)



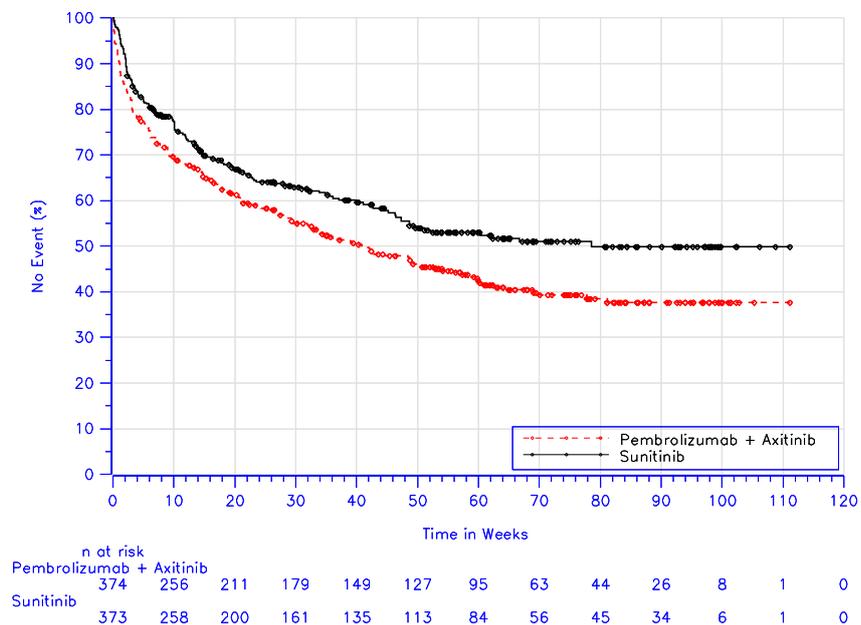
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-148: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



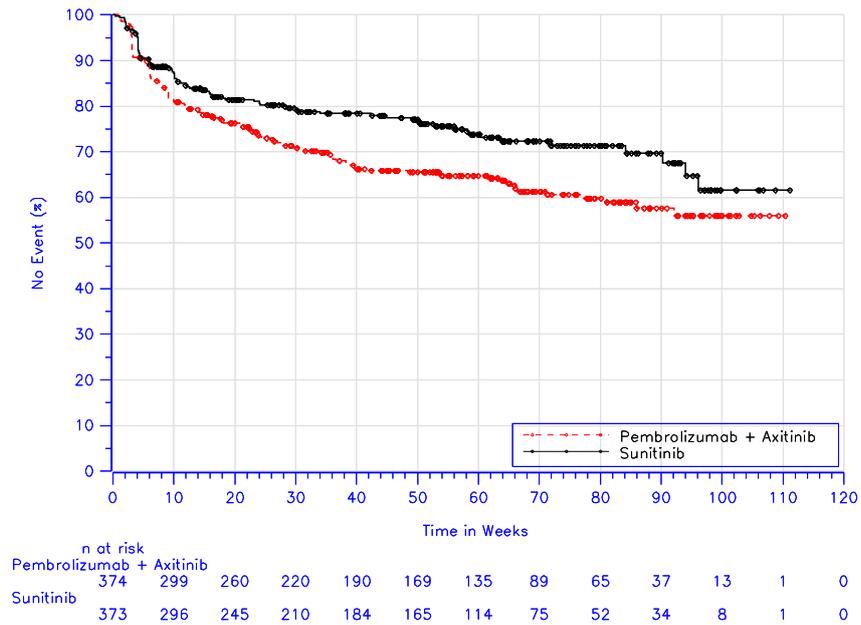
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-149: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



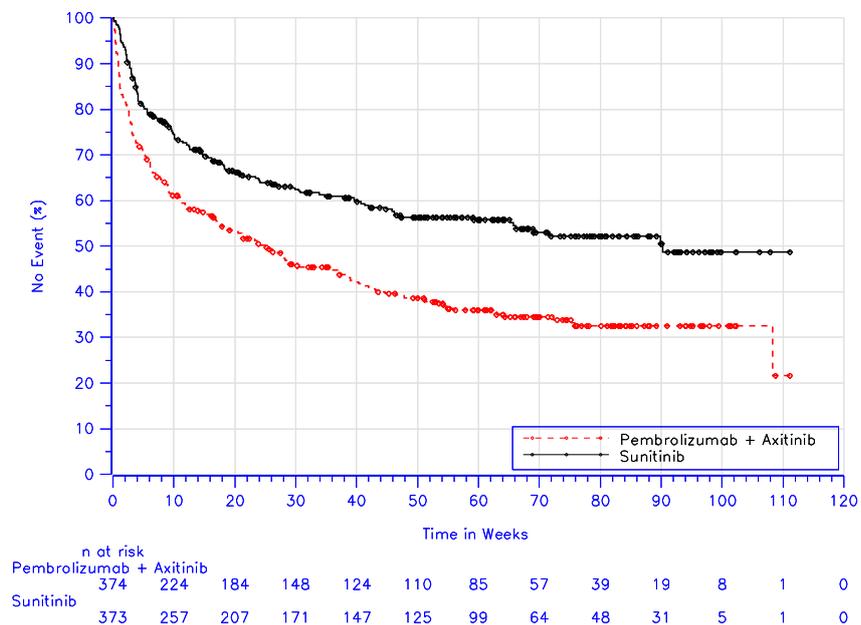
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-150: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-151: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-152: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426

*Teilpopulation b)*

Hier ergibt sich in keiner SOC für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)**

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	425	11 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,07; 0,86]	0,028
Herzkrankungen	429	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	14 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,35 [0,69; 2,66]	0,381
Endokrine Erkrankungen	429	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,79 [1,31; 25,70]	0,021
Augenerkrankungen	429	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	429	34 (7,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	28 (6,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,65; 1,76]	0,795
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429	16 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	425	16 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,90 [0,45; 1,81]	0,777
Leber- und Gallenerkrankungen	429	20 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	425	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [1,03; 5,30]	0,043
Erkrankungen des Immunsystems	429	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,75 [0,16; 19,40]	0,646
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	429	31 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	40 (9,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,41; 1,06]	0,086
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	429	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,00 [0,36; 2,77]	0,994
Untersuchungen	429	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,11 [1,01; 9,54]	0,047
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	429	25 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	425	17 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,71; 2,45]	0,374
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	429	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425	5 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	2,38 [0,85; 6,69]	0,100
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	429	6 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	425	9 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,57 [0,20; 1,62]	0,293

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Erkrankungen des Nervensystems	429	20 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	425	11 (2,6)	Nicht erreicht [105,1; -]	1,66 [0,80; 3,47]	0,177
Psychiatrische Erkrankungen	429	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,81 [0,11; 5,75]	0,831
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,19; 6,58]	0,019
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	429	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429	24 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	15 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,42 [0,74; 2,70]	0,292
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	429	6 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	425	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,77 [0,56; 13,73]	0,213
Gefäßerkrankungen	429	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,50 [0,44; 5,15]	0,519

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	8 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,22 [0,05; 1,04]	0,056
Herzerkrankungen	374	19 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	373	9 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,94 [0,88; 4,30]	0,101
Endokrine Erkrankungen	374	12 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	11,02 [1,43; 84,78]	0,021
Augenerkrankungen	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	374	31 (8,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	23 (6,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,21 [0,71; 2,08]	0,487
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	374	15 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	373	11 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,57; 2,72]	0,578

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>								
Leber- und Gallenerkrankungen	374	15 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	373	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,01 [0,82; 4,92]	0,129
Erkrankungen des Immunsystems	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,80 [0,16; 19,88]	0,632
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	374	27 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	36 (9,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,40; 1,09]	0,102
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	374	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,26; 2,30]	0,641
Untersuchungen	374	12 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,90 [0,94; 9,00]	0,065
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	374	21 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	13 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,47 [0,74; 2,95]	0,272
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	374	11 (2,9)	Nicht erreicht [-; -]	373	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,54 [0,81; 7,98]	0,111
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	374	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,20; 1,96]	0,415
Erkrankungen des Nervensystems	374	17 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	11 (2,9)	Nicht erreicht [105,1; -]	1,43 [0,67; 3,06]	0,355
Psychiatrische Erkrankungen	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,62 [0,15; 17,87]	0,695
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	374	19 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	373	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,66 [1,37; 9,81]	0,010
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	374	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	374	22 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	373	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,98 [0,94; 4,19]	0,073
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	374	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	4,75 [0,55; 40,64]	0,155
Gefäßerkrankungen	374	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,29; 3,99]	0,924

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

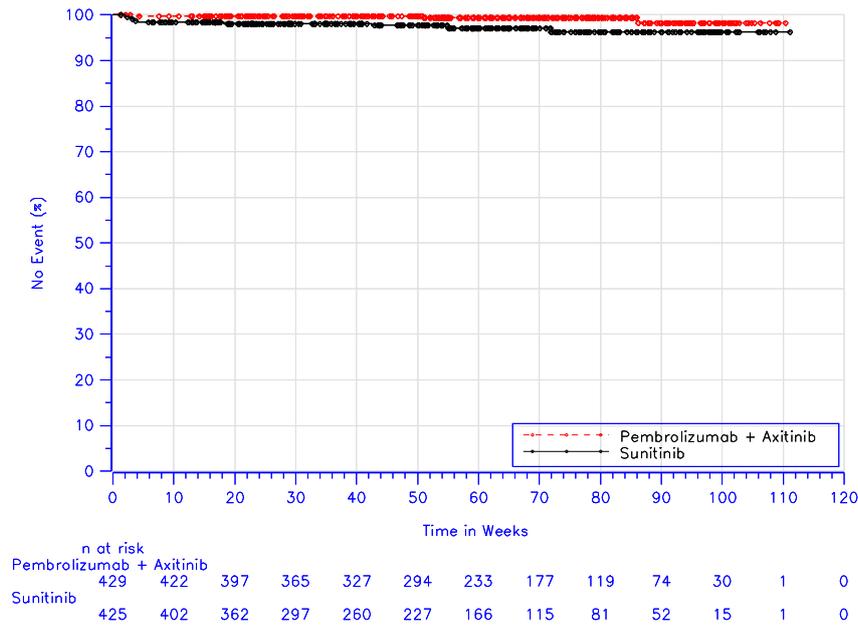
Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,25 [0,03; 2,48]	0,236
Herzkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,30 [0,06; 1,60]	0,157
Endokrine Erkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,03; 9,39]	0,668
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,45 [0,10; 1,90]	0,274
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,02; 1,44]	0,103
Leber- und Gallenerkrankungen	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,60 [0,54; 39,38]	0,164
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	52	4 (7,7)	Nicht erreicht [67,7; -]	0,62 [0,15; 2,60]	0,516
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	52	4 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,83 [0,21; 3,35]	0,794
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,87 [0,17; 20,64]	0,609
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,44 [0,04; 4,82]	0,498
Erkrankungen des Nervensystems	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,53 [0,07; 4,11]	0,544
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,06; 1,63]	0,168
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,67 [0,04; 11,08]	0,778

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse								
Gefäßerkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

In der Studie KEYNOTE 426 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-122):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-153)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,24 [0,07; 0,86]; p = 0,028)
  - Anaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,5 % vs. Sunitinib 1,2 %)



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-153: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

*Teilpopulation a):*

Hier ergibt sich in keiner SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

*Teilpopulation b):*

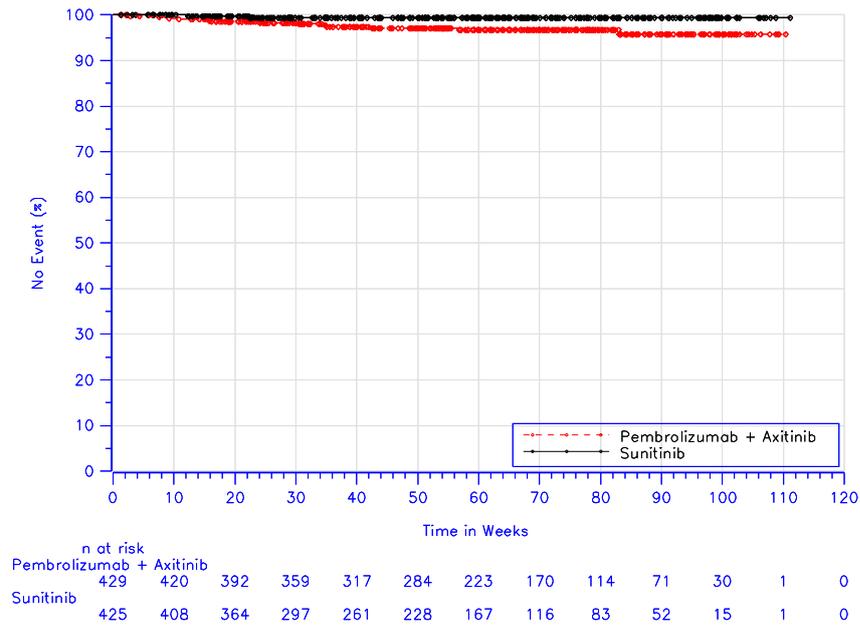
Hier ergibt sich in keiner SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

In der Studie KEYNOTE 426 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-122):

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 4-154)

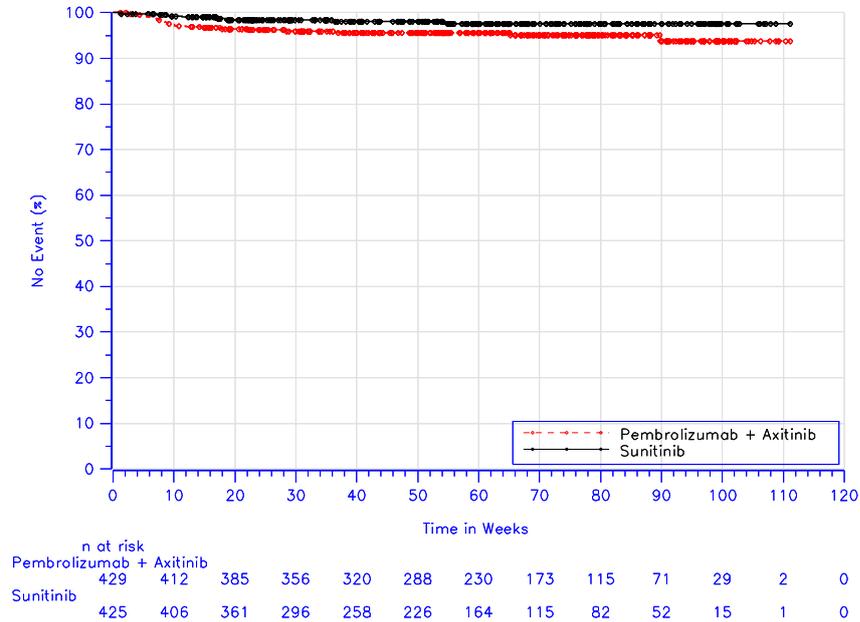
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 5,79 [1,31; 25,70]; p = 0,021)

- Nebenniereninsuffizienz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,2 % vs. Sunitinib 0,0 %)
- Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 4-155)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 2,33 [1,03; 5,30]; p = 0,043)
  - Leberfunktion abnormal (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,2 % vs. Sunitinib 0,0 %)
- Untersuchungen (Abbildung 4-156)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 3,11 [1,01; 9,54]; p = 0,047)
  - Alaninaminotransferase erhöht (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,4 % vs. Sunitinib 0,0 %)
  - Aspartataminotransferase erhöht (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,2 % vs. Sunitinib 0,0 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-157)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 2,80 [1,19; 6,58]; p = 0,019)
  - akute Nierenschädigung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 2,1 % vs. Sunitinib 0,7 %)



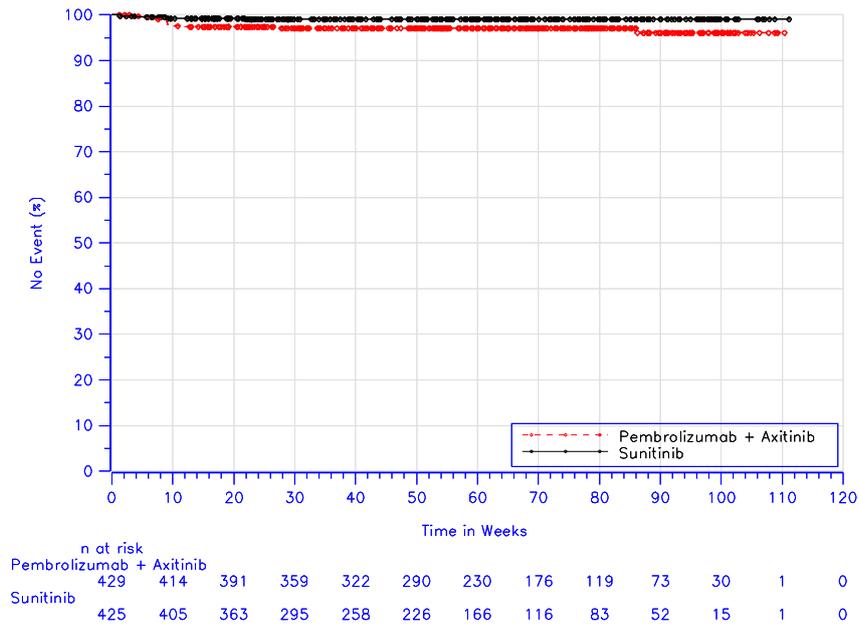
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-154: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426



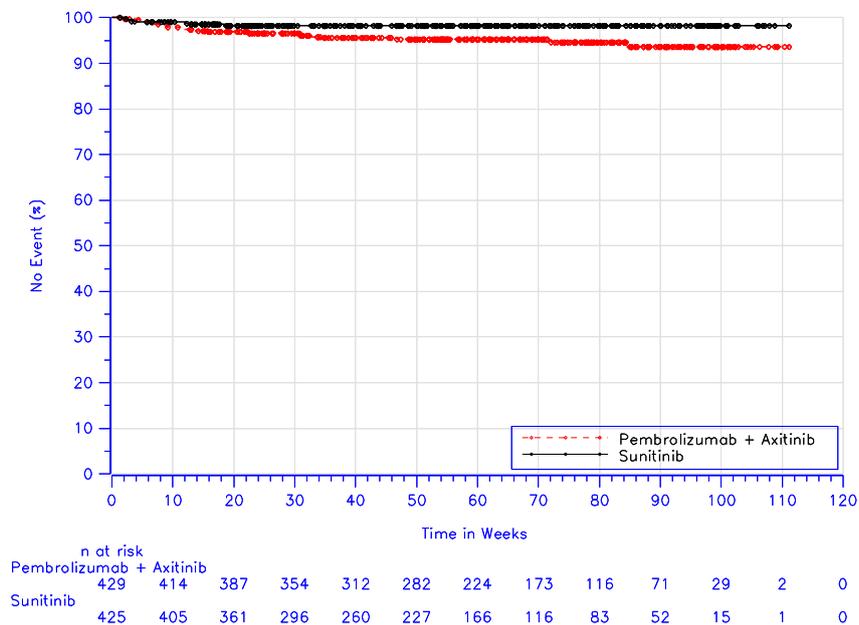
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-155: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-156: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426



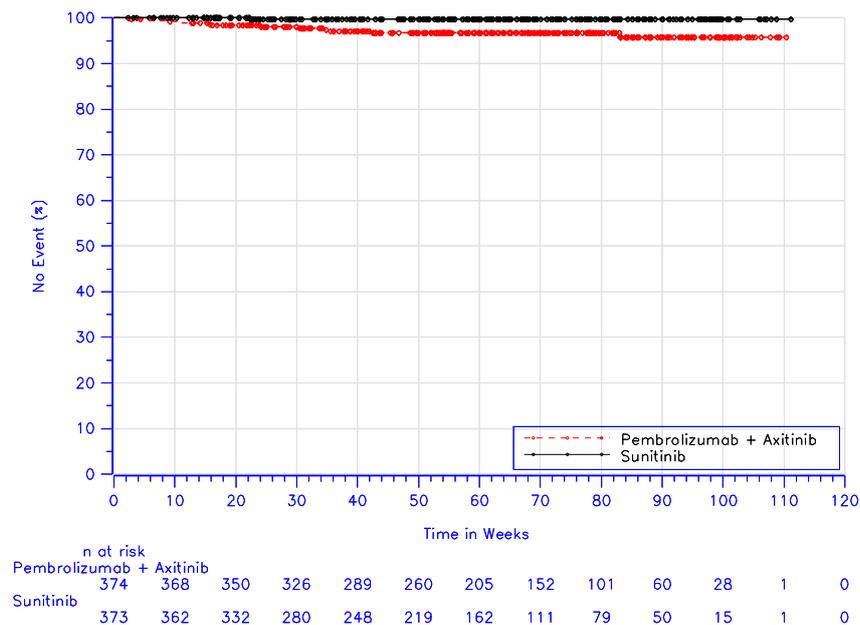
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-157: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

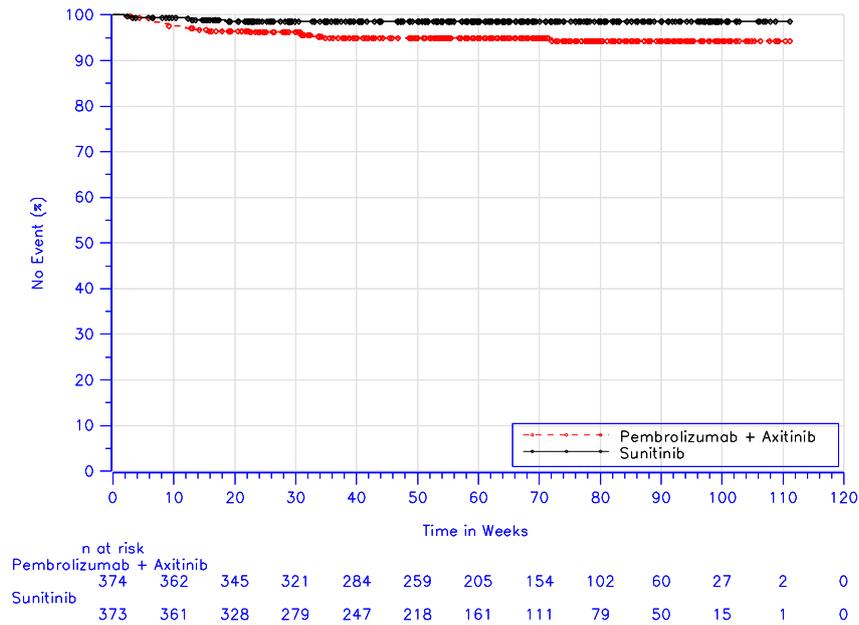
*Teilpopulation a):*

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 4-158)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 11,02 [1,43; 84,78]; p = 0,021)
  - Nebenniereninsuffizienz (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,1 %  
vs. Sunitinib 0,0 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-159)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 3,66 [1,37; 9,81]; p = 0,010)
  - akute Nierenschädigung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 2,1 %  
vs. Sunitinib 0,5 %)



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-158: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-159: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426

*Teilpopulation b)*

Hier ergibt sich in keiner SOC für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)**

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	83 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,03; 0,15]	< 0,001
Herzerkrankungen	429	22 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	425	15 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,29 [0,67; 2,49]	0,447
Endokrine Erkrankungen	429	16 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	425	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	13,88 [1,84; 104,64]	0,011

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Augenerkrankungen		429	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	425			1 (0,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	429	75 (17,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	64 (15,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,99 [0,71; 1,39]	0,964
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429	41 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	58 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,40; 0,89]	0,012
Leber- und Gallenerkrankungen	429	29 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	425	13 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,06; 3,94]	0,032
Erkrankungen des Immunsystems	429	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,85 [0,12; 6,02]	0,867
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	429	37 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	50 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,40; 0,95]	0,027
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	429	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,98 [0,35; 2,70]	0,967
Untersuchungen	429	105 (24,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	86 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,06 [0,80; 1,41]	0,690
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	429	71 (16,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	60 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,73; 1,46]	0,859
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	429	27 (6,3)	Nicht erreicht [-; -]	425	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,12 [0,63; 1,98]	0,702
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	429	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	10 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,34 [0,11; 1,09]	0,069
Erkrankungen des Nervensystems	429	32 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	16 (3,8)	Nicht erreicht [105,1; -]	1,74 [0,95; 3,17]	0,072
Psychiatrische Erkrankungen	429	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	5 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,17; 2,32]	0,479
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429	35 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	16 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [1,13; 3,68]	0,018
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	429	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,66 [0,15; 18,42]	0,678
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429	29 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	425	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,68; 2,09]	0,539
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	429	35 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	25 (5,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,71; 1,97]	0,530

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Gefäßerkrankungen	429	107 (24,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	86 (20,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,18 [0,88; 1,56]	0,266

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	374	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	72 (19,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,06 [0,02; 0,14]	< 0,001
Herzerkrankungen	374	20 (5,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	1,81 [0,84; 3,86]	0,127
Endokrine Erkrankungen	374	15 (4,0)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	374	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,63 [0,27; 25,42]	0,402
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	374	69 (18,4)	Nicht erreicht [-; -]	373	58 (15,5)	Nicht erreicht [-; -]	1,03 [0,73; 1,46]	0,865
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	374	38 (10,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	46 (12,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,71 [0,46; 1,10]	0,126
Leber- und Gallenerkrankungen	374	24 (6,4)	Nicht erreicht [-; -]	373	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,24 [1,07; 4,69]	0,032
Erkrankungen des Immunsystems	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,12; 6,22]	0,893
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	374	32 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	45 (12,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,61 [0,39; 0,96]	0,032
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	374	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,87 [0,28; 2,69]	0,806
Untersuchungen	374	97 (25,9)	Nicht erreicht [-; -]	373	80 (21,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,07 [0,79; 1,44]	0,661
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	374	64 (17,1)	Nicht erreicht [-; -]	373	44 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,32 [0,90; 1,93]	0,160
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	374	17 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	19 (5,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,78 [0,41; 1,50]	0,458

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)								
Erkrankungen des Nervensystems	374	28 (7,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	15 (4,0)	Nicht erreicht [105,1; -]	1,65 [0,88; 3,10]	0,117
Psychiatrische Erkrankungen	374	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	373	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,80 [0,20; 3,20]	0,749
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	374	32 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	14 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,20 [1,17; 4,12]	0,014
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	374	27 (7,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	16 (4,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,49 [0,80; 2,77]	0,207
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	374	33 (8,8)	Nicht erreicht [-; -]	373	21 (5,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [0,79; 2,37]	0,260
Gefäßerkrankungen	374	96 (25,7)	Nicht erreicht [-; -]	373	77 (20,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,19 [0,88; 1,61]	0,251

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems								
Herzkrankungen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,28 [0,05; 1,53]	0,142
Endokrine Erkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	0,49 [0,03; 8,76]	0,628
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	52	6 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,66 [0,21; 2,07]	0,473
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	52	12 (23,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,17 [0,05; 0,62]	0,007
Leber- und Gallenerkrankungen	55	5 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	52	3 (5,8)	Nicht erreicht [47,1; -]	1,25 [0,29; 5,32]	0,762

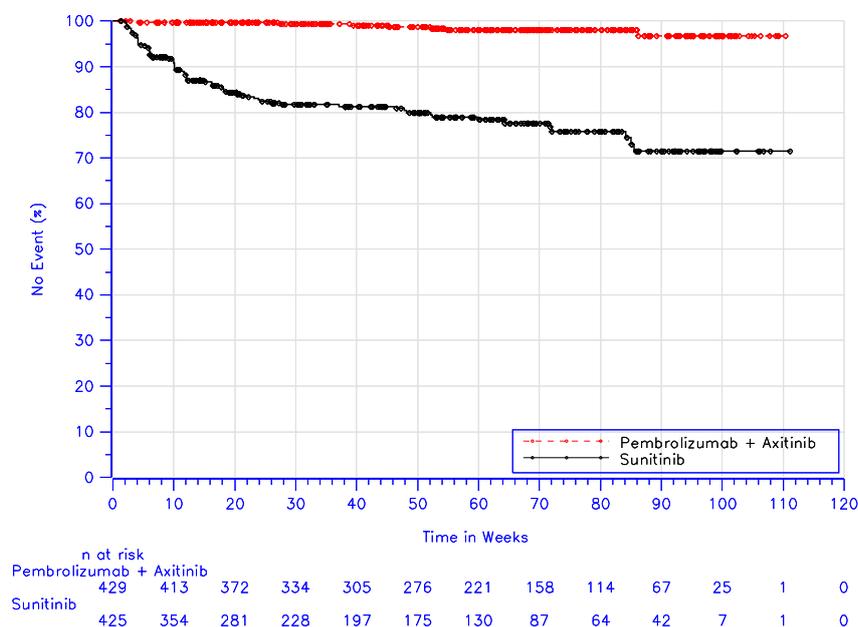
Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen								
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,43 [0,12; 16,53]	0,774
Untersuchungen	55	8 (14,5)	Nicht erreicht [96,6; -]	52	6 (11,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,92 [0,30; 2,78]	0,882
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	7 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	52	16 (30,8)	Nicht erreicht [26,1; -]	0,28 [0,11; 0,70]	0,006
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	55	10 (18,2)	Nicht erreicht [-; -]	52	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	4,34 [0,95; 19,86]	0,058
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,26 [0,03; 2,54]	0,248
Erkrankungen des Nervensystems	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,22 [0,35; 29,37]	0,300
Psychiatrische Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	52	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,12; 4,98]	0,788
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	5 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,06; 1,54]	0,147
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	4 (7,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,29 [0,05; 1,63]	0,159
Gefäßerkrankungen	55	11 (20,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	9 (17,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,08 [0,44; 2,61]	0,868

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

In der Studie KEYNOTE 426 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-125):

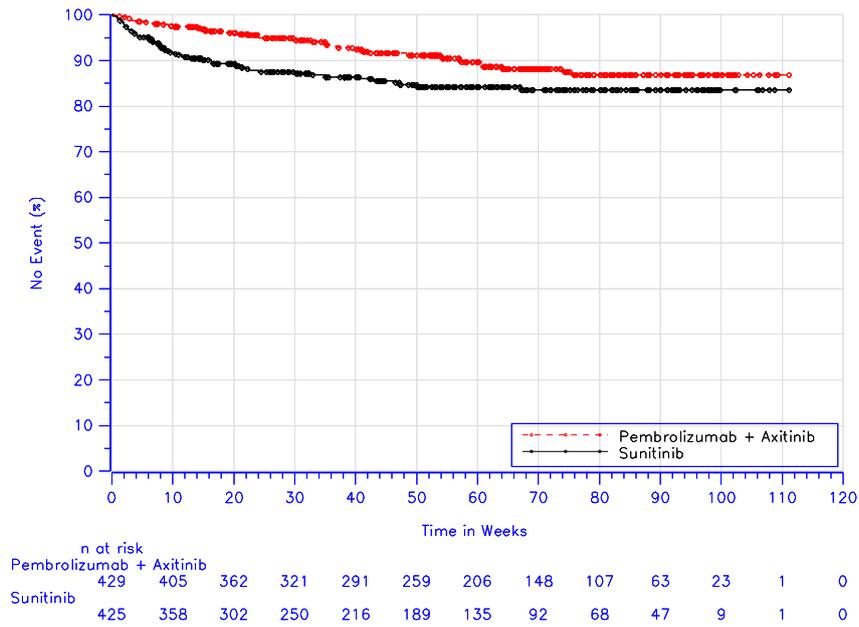
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-160)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,07 [0,03; 0,15]; p < 0,001)

- Neutropenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,2 % vs. Sunitinib 6,8 %)
- Anaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,7 % vs. Sunitinib 5,9 %)
- Thrombozytopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,0 % vs. Sunitinib 5,9 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 4-161)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,60 [0,40; 0,89]; p = 0,012)
  - Erschöpfung (Fatigue) (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,3 % vs. Sunitinib 6,6 %)
  - Asthenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 2,6 % vs. Sunitinib 3,3 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 4-162)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,62 [0,40; 0,95]; p = 0,027)
  - Pneumonie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,2 % vs. Sunitinib 3,1 %)



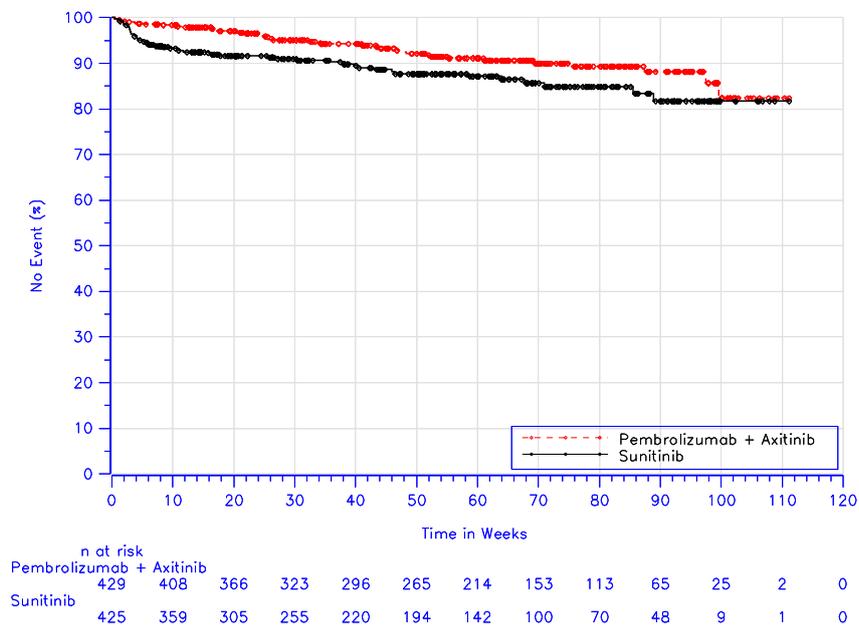
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-160: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-161: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426



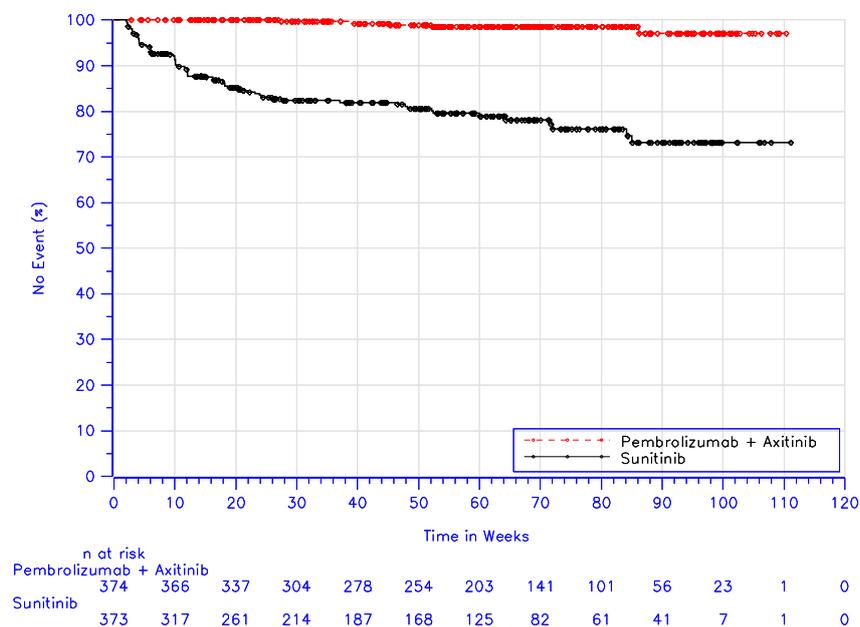
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-162: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

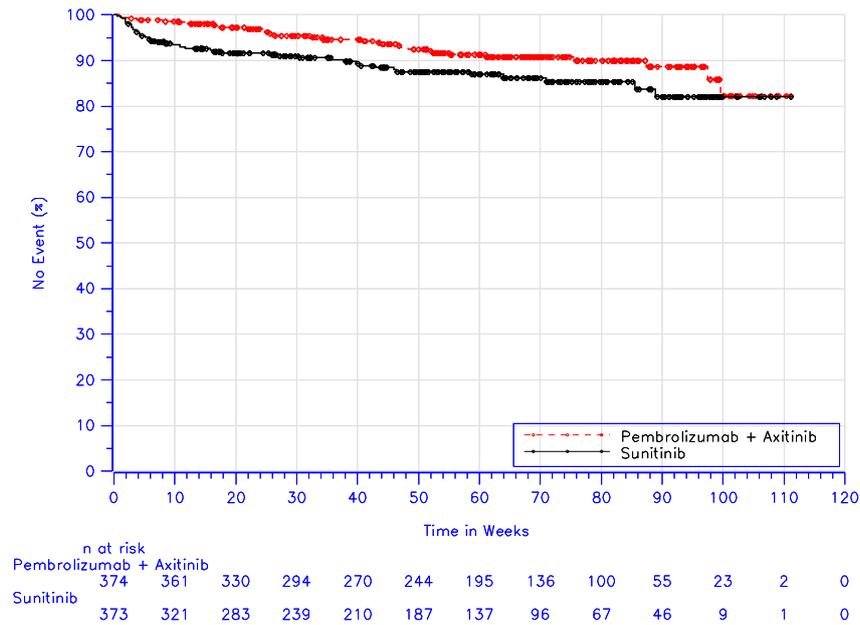
Teilpopulation a):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-163)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,06 [0,02; 0,14];  $p < 0,001$ )
  - Neutropenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,3 % vs. Sunitinib 7,5 %)
  - Thrombozytopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,0 % vs. Sunitinib 6,2 %)
  - Anaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,3 % vs. Sunitinib 5,1 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Abbildung 4-164)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,96];  $p = 0,032$ )
  - Pneumonie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,3 % vs. Sunitinib 3,2 %)



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-163: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

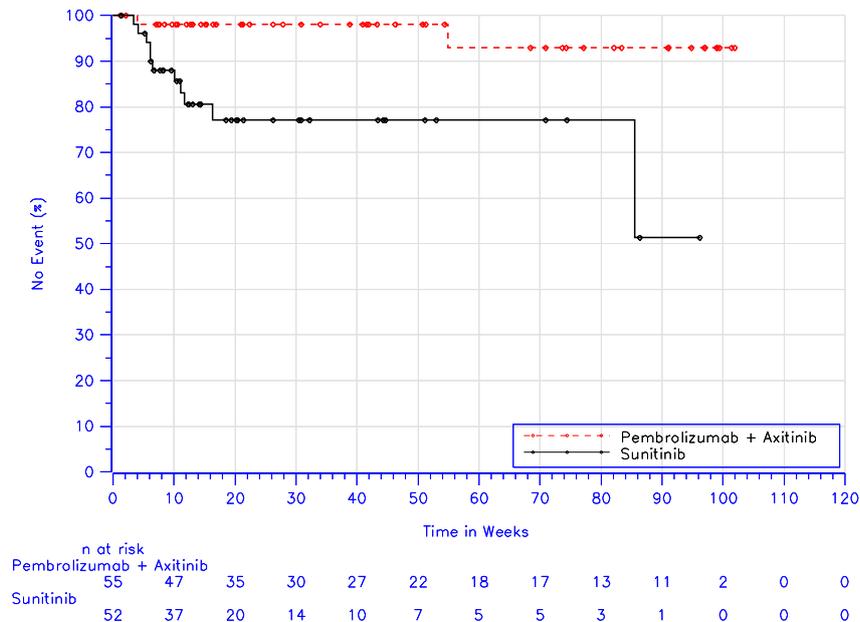
Abbildung 4-164: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a) der Studie KEYNOTE 426

*Teilpopulation b):*

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Abbildung 4-165)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,12 [0,03; 0,56]; p = 0,007)
  - Anämie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,6 % vs. Sunitinib 11,5 %)
  - Thrombozytopenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,0 % vs. Sunitinib 3,8 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Abbildung 4-166)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,17 [0,05; 0,62]; p = 0,007)
  - Erschöpfung (Fatigue) (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,6 % vs. Sunitinib 9,6 %)
  - Asthenie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,8 % vs. Sunitinib 3,8 %)
  - Schleimhautentzündung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,8 % vs. Sunitinib 3,8 %)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Abbildung 4-167)

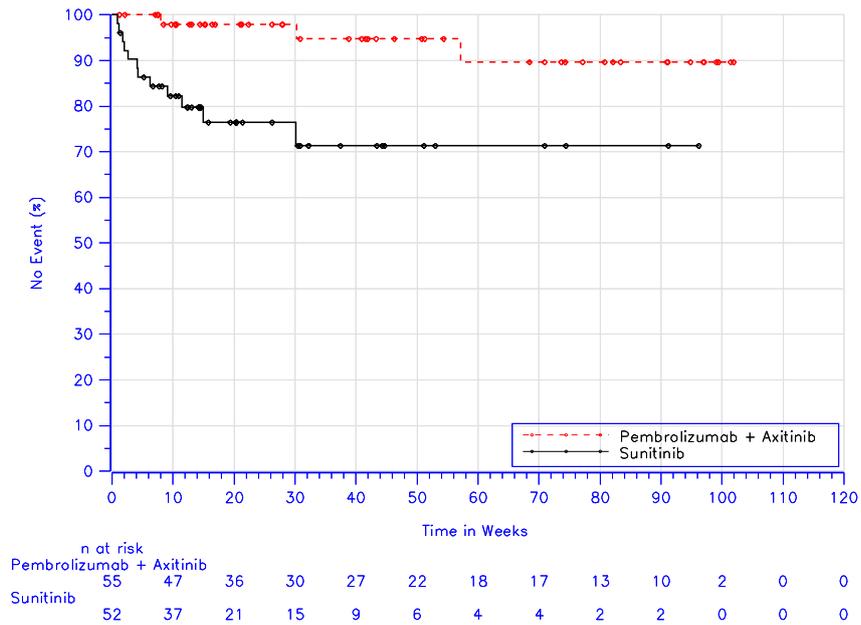
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 0,28 [0,11; 0,70]; p = 0,006)

- Hypophosphataemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,0 % vs. Sunitinib 13,5 %)
- Hypokalzaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 0,0 % vs. Sunitinib 7,7 %)
- Hyponatriaemie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,6 % vs. Sunitinib 3,8 %)
- Dehydratation (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,8 % vs. Sunitinib 3,8 %)
- Appetit vermindert (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,6 % vs. Sunitinib 0,0 %)



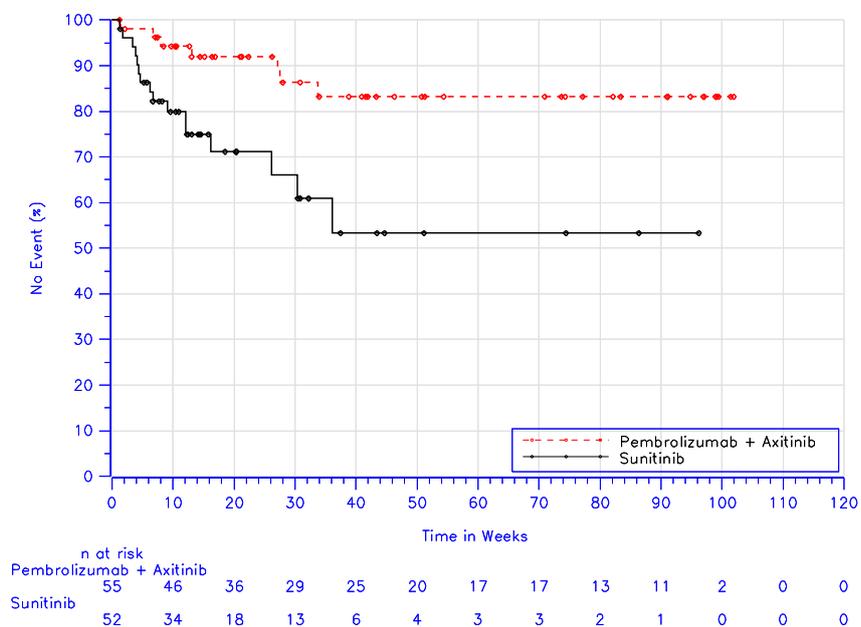
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-165: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-166: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

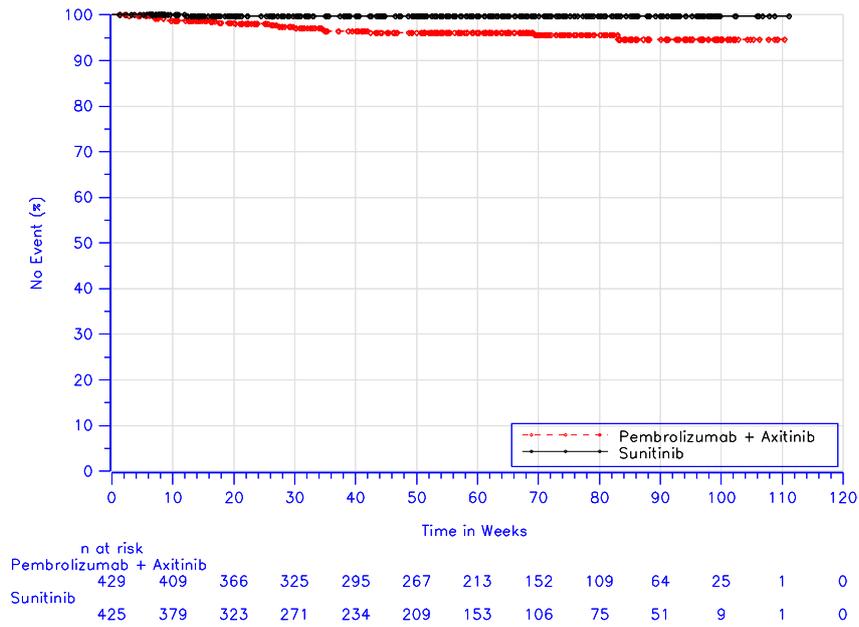


Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-167: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation b)) der Studie KEYNOTE 426

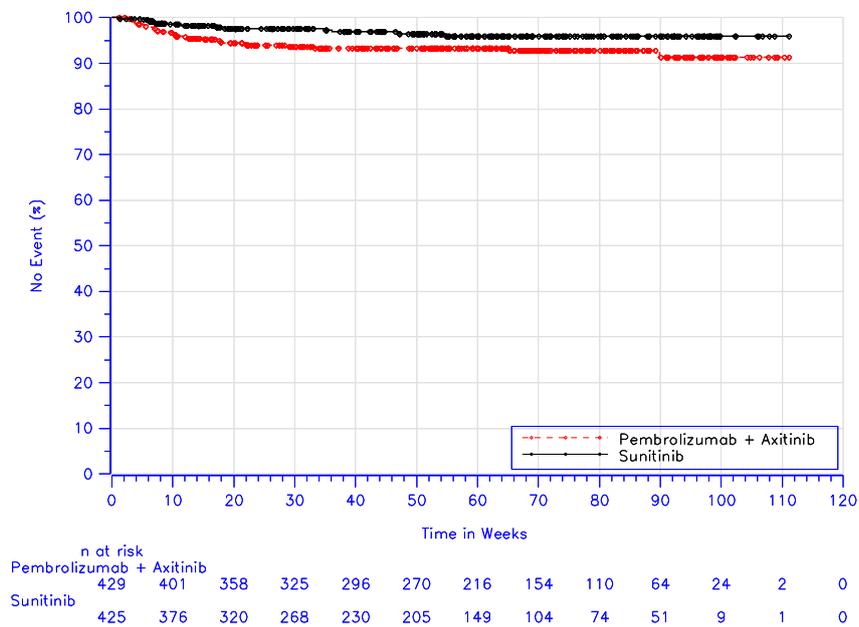
In der Studie KEYNOTE 426 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-125):

- Endokrine Erkrankungen (Abbildung 4-168)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 13,88 [1,84; 104,64]; p = 0,011)
  - keine PT  $\geq 2$  % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 4-169)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 2,05 [1,06; 3,94]; p = 0,032)
  - keine PT  $\geq 2$  % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-170)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 2,04 [1,13; 3,68]; p = 0,018)
  - Proteinurie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,3 % vs. Sunitinib 1,4 %)
  - akute Nierenschädigung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 2,1 % vs. Sunitinib 1,2 %)



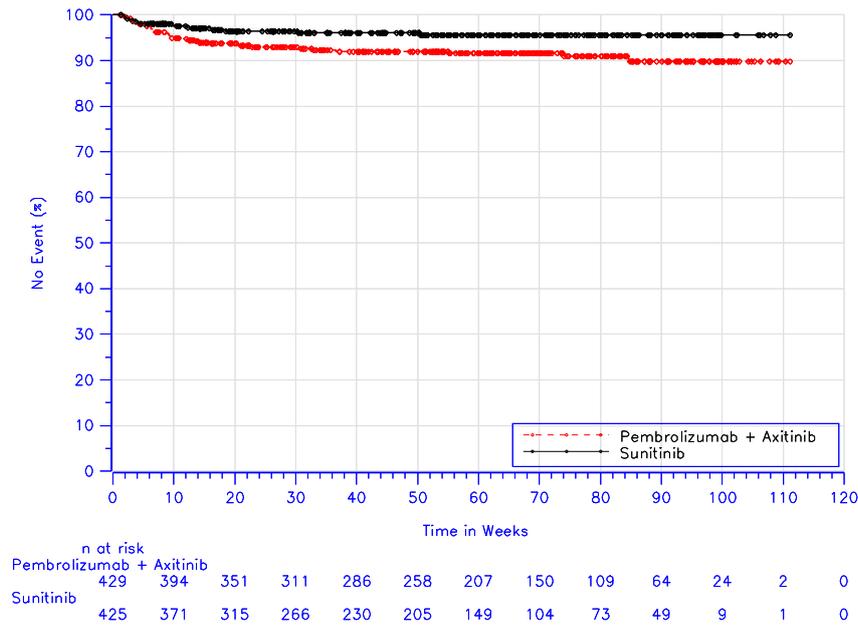
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-168: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-169: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426



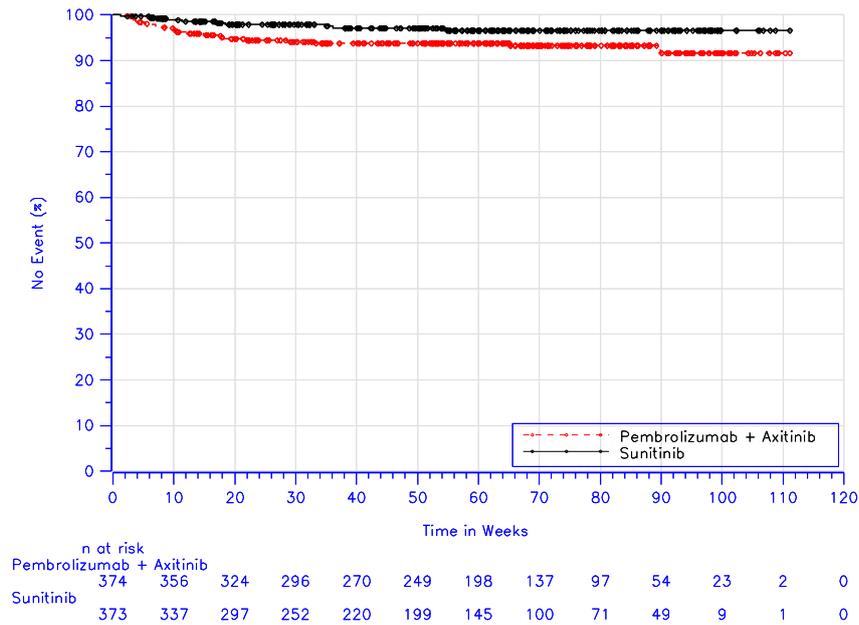
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-170: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für in den folgenden SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

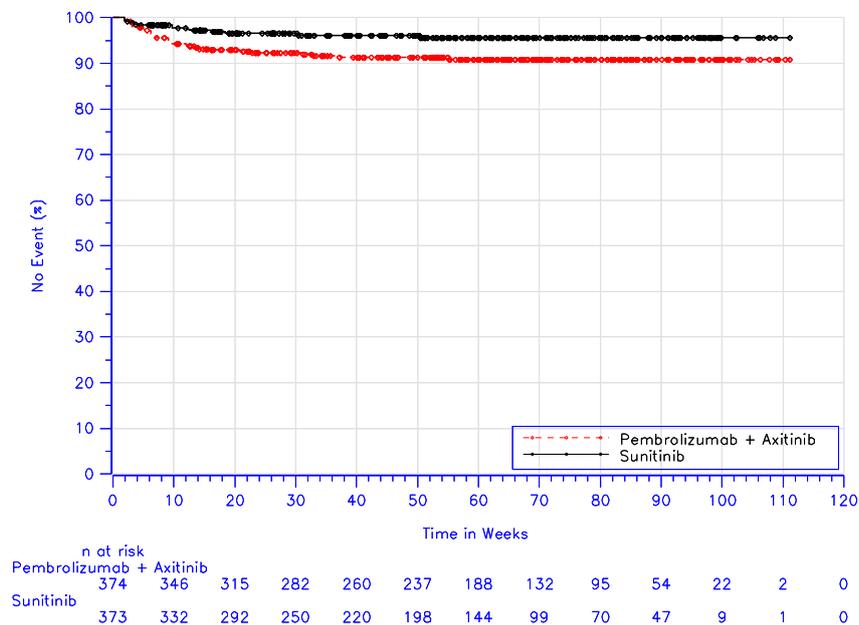
Teilpopulation a):

- Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 4-171)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 2,24 [1,07; 4,69]; p = 0,032)
  - keine PT  $\geq 2$  % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-172)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 2,20 [1,17; 4,12]; p = 0,014)
  - Proteinurie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 3,7 % vs. Sunitinib 1,6 %)
  - akute Nierenschädigung (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 2,1 % vs. Sunitinib 1,1 %)



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-171: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-172: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426

*Teilpopulation b):*

Hier ergibt sich in keiner SOC für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

**Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)**

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 2,97]	0,308
Herzerkrankungen	429	14 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	425	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,52 [0,64; 3,63]	0,346
Endokrine Erkrankungen	429	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	425	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	429	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	425	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	429	14 (3,3)	Nicht erreicht [-; -]	425	6 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	1,92 [0,74; 5,01]	0,181
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429	9 (2,1)	Nicht erreicht [-; -]	425	13 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,58 [0,25; 1,36]	0,212
Leber- und Gallenerkrankungen	429	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	9,84 [2,31; 41,97]	0,002
Erkrankungen des Immunsystems	429	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	425	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	429	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,50 [0,15; 1,73]	0,275
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	429	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	429	39 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	425	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	18,32 [4,42; 75,88]	< 0,001

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
N <sup>b</sup>		n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)				
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	429	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	5 (1,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,40 [0,46; 4,27]	0,560
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	429	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	429	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	0,91 [0,06; 14,63]	0,949
Erkrankungen des Nervensystems	429	10 (2,3)	Nicht erreicht [-; -]	425	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,47; 3,28]	0,657
Psychiatrische Erkrankungen	429	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,23 [0,02; 2,24]	0,207
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,99 [0,97; 9,18]	0,056
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,53 [1,00; 12,40]	0,049
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	429	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	425	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	3,09 [0,64; 14,89]	0,160
Gefäßerkrankungen	429	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	425	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	3,46 [0,39; 30,96]	0,267

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
N <sup>b</sup>		n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	374	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 3,01]	0,314

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Herzerkrankungen	374	13 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,30 [0,82; 6,46]	0,114
Endokrine Erkrankungen	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Augenerkrankungen	374	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	374	12 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	2,03 [0,71; 5,77]	0,184
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	374	9 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	373	10 (2,7)	Nicht erreicht [-; -]	0,77 [0,31; 1,90]	0,573
Leber- und Gallenerkrankungen	374	17 (4,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	8,07 [1,86; 34,92]	0,005
Erkrankungen des Immunsystems	374	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	374	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	373	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,17; 2,13]	0,428
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	374	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	374	36 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	34,36 [4,71; 250,55]	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	374	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	373	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [0,53; 7,92]	0,300
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	374	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	373	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	374	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	0,93 [0,06; 14,94]	0,961
Erkrankungen des Nervensystems	374	9 (2,4)	Nicht erreicht [-; -]	373	7 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,15 [0,43; 3,08]	0,787
Psychiatrische Erkrankungen	374	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	373	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,25 [0,03; 2,39]	0,228
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	374	12 (3,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	3 (0,8)	Nicht erreicht [-; -]	3,80 [1,07; 13,46]	0,039
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	374	13 (3,5)	Nicht erreicht [-; -]	373	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,46 [1,23; 24,22]	0,025

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	374	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	2,75 [0,55; 13,64]	0,216
Gefäßerkrankungen	374	4 (1,1)	Nicht erreicht [-; -]	373	1 (0,3)	Nicht erreicht [-; -]	3,55 [0,40; 31,81]	0,257

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
Herzerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,31 [0,03; 2,93]	0,304
Augenerkrankungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55	2 (3,6)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	1,26 [0,11; 14,09]	0,852
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	3 (5,8)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Leber- und Gallenerkrankungen	55	4 (7,3)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Untersuchungen	55	3 (5,5)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,59 [0,27; 24,92]	0,411
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,43 [0,04; 4,76]	0,493
Erkrankungen des Nervensystems	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
N <sup>b</sup>		n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	0,51 [0,03; 9,41]	0,652	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	55	0 (0,0)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	55	1 (1,8)	Nicht erreicht [-; -]	52	0 (0,0)	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).

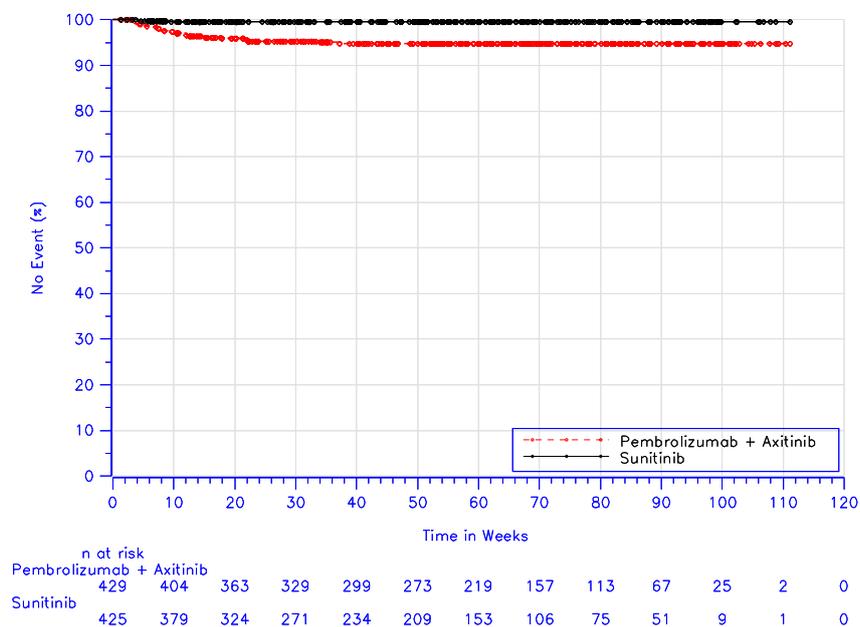
In der Studie KEYNOTE 426 zeigte sich in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-128).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich ein konsistentes Bild im Vergleich zur Gesamtpopulation: in Teilpopulation a) und b) zeigte sich ebenfalls in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-129 und Tabelle 4-130).

In der Studie KEYNOTE 426 zeigte sich in den folgenden SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (Tabelle 4-128):

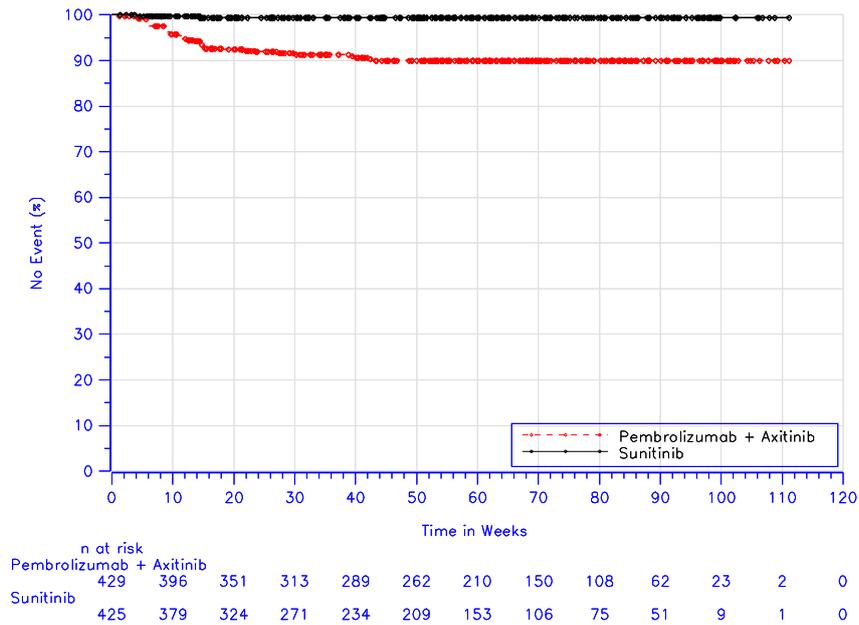
- Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 4-173)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 9,84 [2,31; 41,97]; p = 0,002)
  - Leberfunktion abnormal (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,4 % vs. Sunitinib 0,0 %)
- Untersuchungen (Abbildung 4-174)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 18,32 [4,42; 75,88]; p < 0,001)

- Alaninaminotransferase erhöht (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 7,2 % vs. Sunitinib 0,2 %)
- Aspartataminotransferase erhöht (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 4,4 % vs. Sunitinib 0,2 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-175) (Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht; HR [95 %-KI]: 3,53 [1,00; 12,40]; p = 0,049)
  - Pneumonitis (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,2 % vs. Sunitinib 0,0 %)



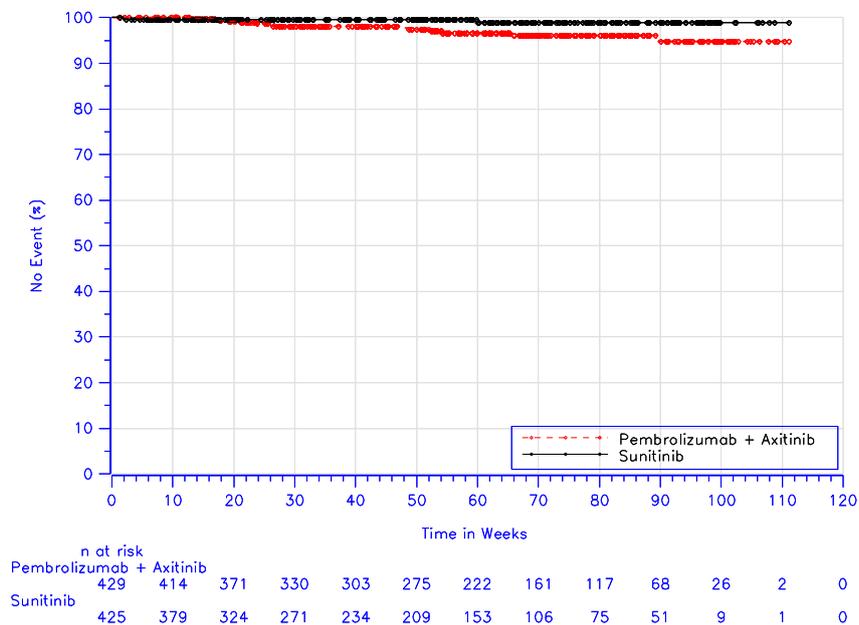
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-173: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-174: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426



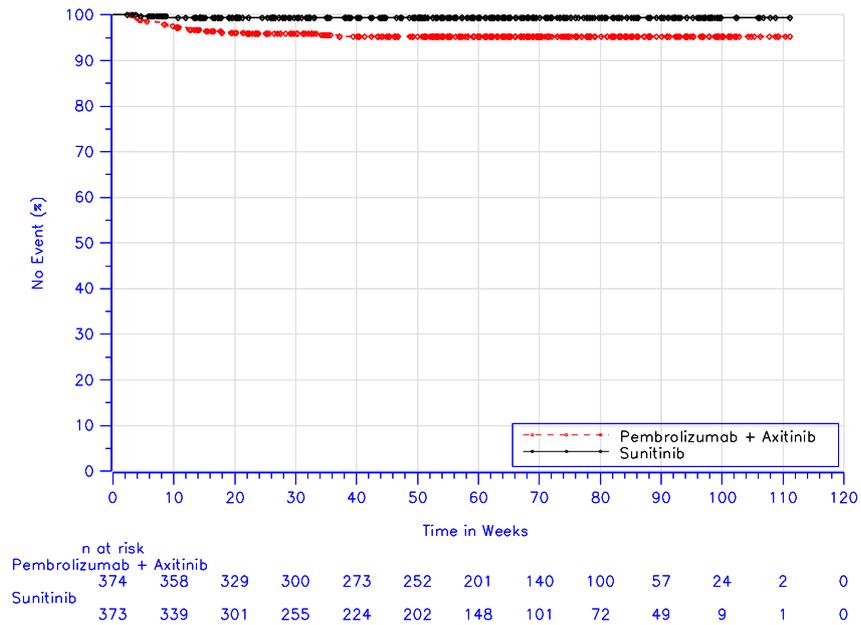
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-175: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für in den folgenden SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

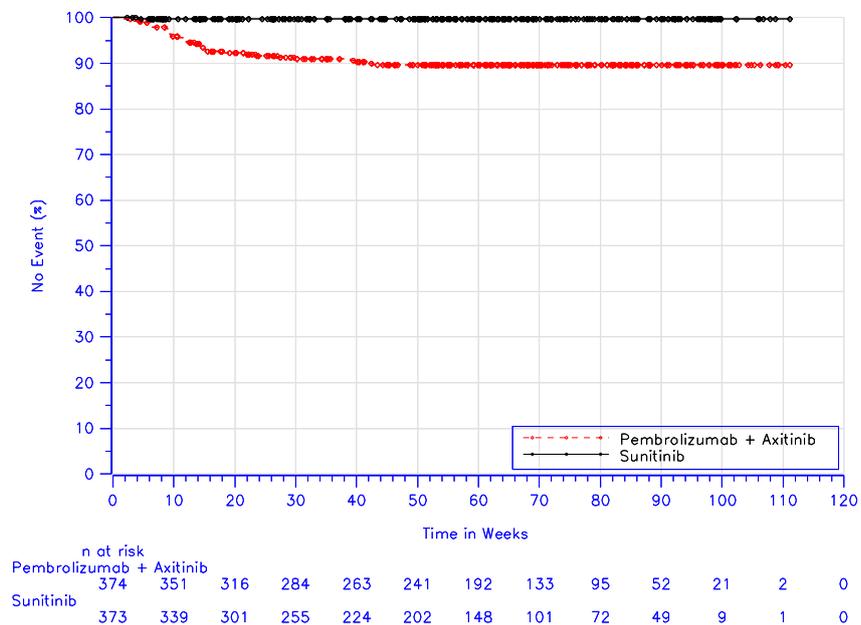
*Teilpopulation a):*

- Leber- und Gallenerkrankungen (Abbildung 4-176)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 8,07 [1,86; 34,92]; p = 0,005)
  - Leberfunktion anomal (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,6 % vs. Sunitinib 0,0 %)
- Untersuchungen (Abbildung 4-177)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 34,36 [4,71; 250,55]; p < 0,001)
  - Alaninaminotransferase erhöht (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 7,5 % vs. Sunitinib 0,3 %)
  - Aspartataminotransferase erhöht (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 4,3 % vs. Sunitinib 0,3 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (Abbildung 4-178)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 3,80 [1,07; 13,46]; p = 0,039)
  - keine PT  $\geq 1$  % in mindestens einem der Behandlungsarme
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Abbildung 4-179)  
(Mediane Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: in beiden Armen nicht erreicht;  
HR [95 %-KI]: 5,46 [1,23; 24,22]; p = 0,025)
  - Pneumonitis (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,3 % vs. Sunitinib 0,0 %)
  - Lungenembolie (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib 1,1 % vs. Sunitinib 0,0 %)



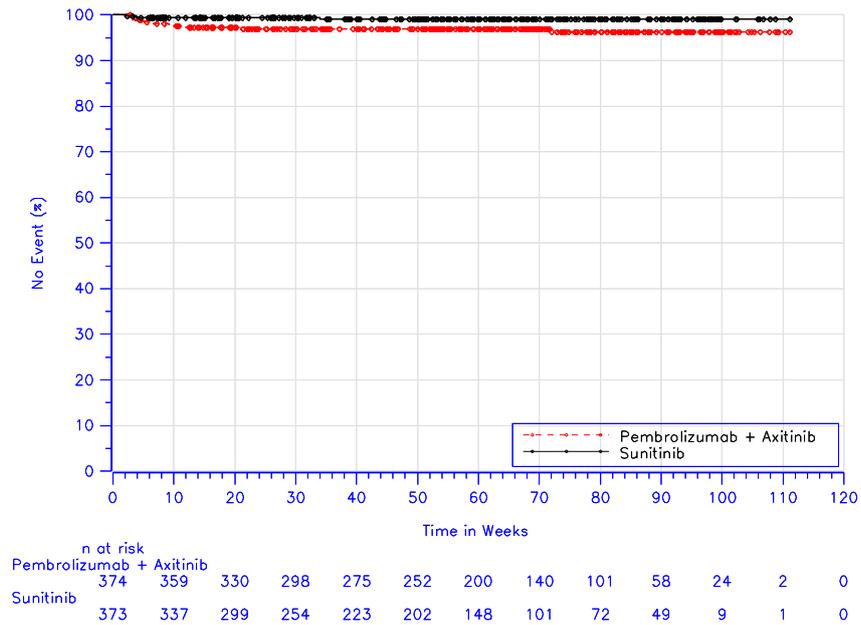
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-176: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



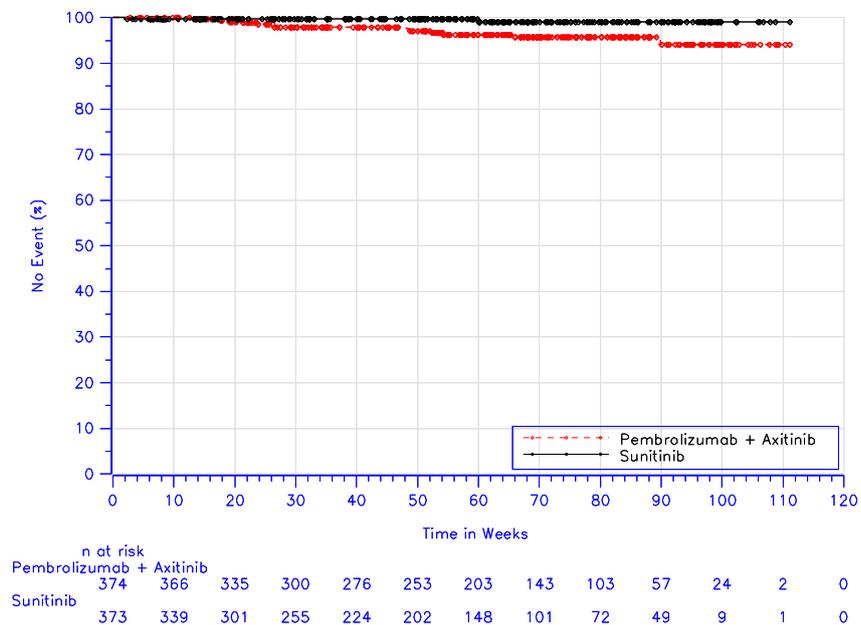
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-177: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-178: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-179: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) (Teilpopulation a)) der Studie KEYNOTE 426

*Teilpopulation b)*

Hier ergibt sich in keiner SOC für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.4.3 Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)**

Tabelle 4-131: Operationalisierung des Endpunkts Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 426	<p>Folgende Endpunkte werden unter dem Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEOSI gesamt</li> <li>• Schwerwiegende AEOSI</li> <li>• Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</li> </ul> <p><u>AEOSI gesamt</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten AEOSI.</p> <p><u>Schwerwiegende AEOSI</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines Schwerwiegenden AEOSI ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden AEOSI.</p> <p><u>Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)</u> Die Zeit bis zum Auftreten eines Schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ist definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten schweren AEOSI nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.0).</p> <p>Patienten ohne unerwünschte Ereignisse werden 30 Tage bzw. ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation, oder dem Zeitpunkt des letzten Studienkontakts oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts oder dem Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>Für die Auswertungen wurde der zweite Datenschnitt (02. Januar 2019) verwendet. Die Auswertungen der Interimsanalyse 1 (24. August 2018) befinden sich ergänzend im Anhang 4-G4.</p> <p>Alle Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Grundlage der ASaT-Population und wurden gemäß MedDRA (Version 21.0) kodiert. Die MedDRA PT ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>AEOSI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips <sup>a</sup>	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>KEYNOTE 426</b>						
<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)</b>						
AEOSI gesamt	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende AEOSI	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
a: ASaT Population: Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 426 umfasst die ASaT-Population in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab 429 Patienten und im Vergleichsarm 425 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 432 Patienten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 429 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet. AEOSI: Adverse Events of Special Interest; ASaT: All Subjects as Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention to Treat						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) wurde innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. In der Studie KEYNOTE 426 umfasst die ASaT-Population in der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab 429 Patienten und im Vergleichsarm 425 Patienten. Innerhalb der ITT-Population waren hingegen 432 Patienten der Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und 429 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet, somit erfolgte eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips. Da es sich bei der Studie KEYNOTE 426 um einen offenen Vergleich der beiden Studienarme handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (9). Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte umfassen die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer sowie die Zensierungen bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib war mit 14,13 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,49 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,34 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,19 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-107).

Die mediane Behandlungsdauer betrug 14,03 Monate im Interventionsarm und 10,42 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-110).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 14,42 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 14,93 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas länger im Vergleich zu Sunitinib mit 11,89 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 12,81 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-108). Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose 14,28 Monate im Interventionsarm und 11,27 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-111). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) war die mediane Beobachtungsdauer unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib mit 8,94 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 3,50 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen etwas kürzer im Vergleich zu Sunitinib mit 9,43 Monaten bei den unerwünschten Ereignissen und 5,34 Monaten bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Tabelle 4-109). Die mediane Behandlungsdauer betrug bei Patienten mit ungünstiger Prognose 7,95 Monate im Interventionsarm und 2,51 Monate im Vergleichsarm (Tabelle 4-112).

Trotz der Anwendung geeigneter statistischer Methoden, die die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen (Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses: Kaplan-Meier), wird für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib verzerren.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Im Folgenden werden die Endpunkte AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI und Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) dargestellt.

**AEOSI gesamt, Schwerwiegende AEOSI, Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3–5)**

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
AEOSI	429	232 (54,1)	36,1 [29,9; 50,1]	425	166 (39,1)	71,7 [54,4; 90,9]	1,37 [1,13; 1,68]	0,002
Schwerwiegende AEOSI	429	48 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	425	6 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	7,23 [3,09; 16,91]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	429	53 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	425	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5,81 [2,76; 12,23]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl an Patienten: All Patients as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
AEOSI	374	208 (55,6)	36,0 [25,0; 52,1]	373	151 (40,5)	71,7 [54,4; 90,9]	1,39 [1,13; 1,72]	0,002
Schwerwiegende AEOSI	374	42 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	373	5 (1,3)	Nicht erreicht [-; -]	7,80 [3,08; 19,71]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	374	47 (12,6)	Nicht erreicht [-; -]	373	6 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	7,10 [3,03; 16,61]	< 0,001

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
KI: Konfidenzintervall.

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt AEOSI (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

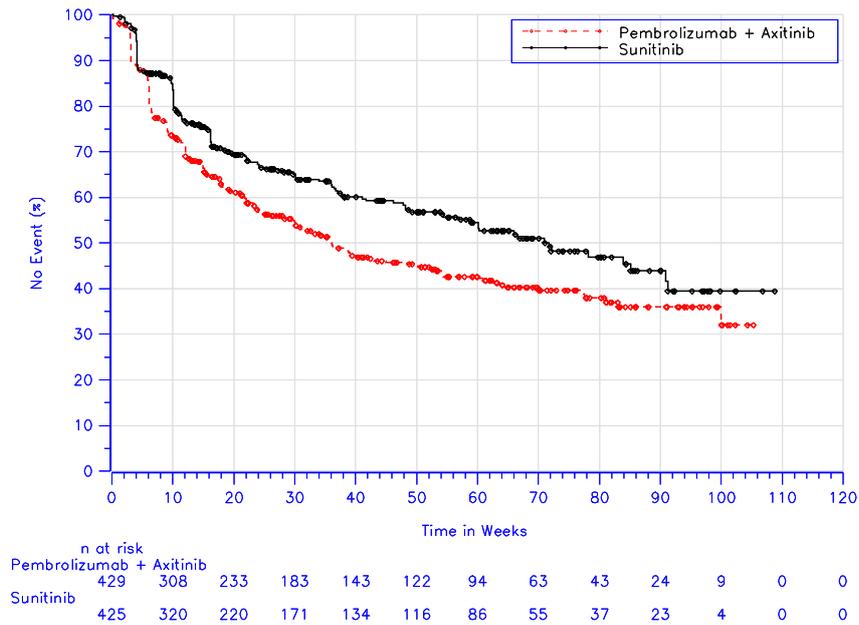
Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
AEOSI	55	24 (43,6)	36,3 [24,0; 54,3]	52	15 (28,8)	Nicht erreicht [19,4; -]	1,19 [0,62; 2,29]	0,599
Schwerwiegende AEOSI	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [-; -]	52	1 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	4,08 [0,48; 34,58]	0,198
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	55	6 (10,9)	Nicht erreicht [84,7; -]	52	2 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	1,88 [0,37; 9,56]	0,448

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
KI: Konfidenzintervall.

***AEOSI gesamt***

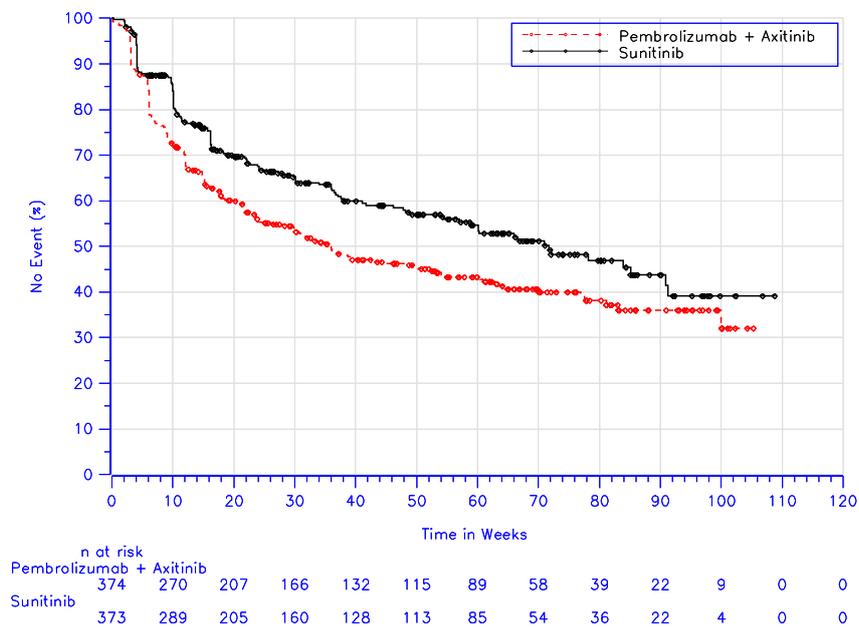
In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,13; 1,68]; p = 0,002) (Tabelle 4-133 und Abbildung 4-180).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,39 [1,13; 1,72]; p = 0,002) (Tabelle 4-134 und Abbildung 4-181). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,19 [0,62; 2,29]; p = 0,599) (Tabelle 4-135 und Abbildung 4-182).



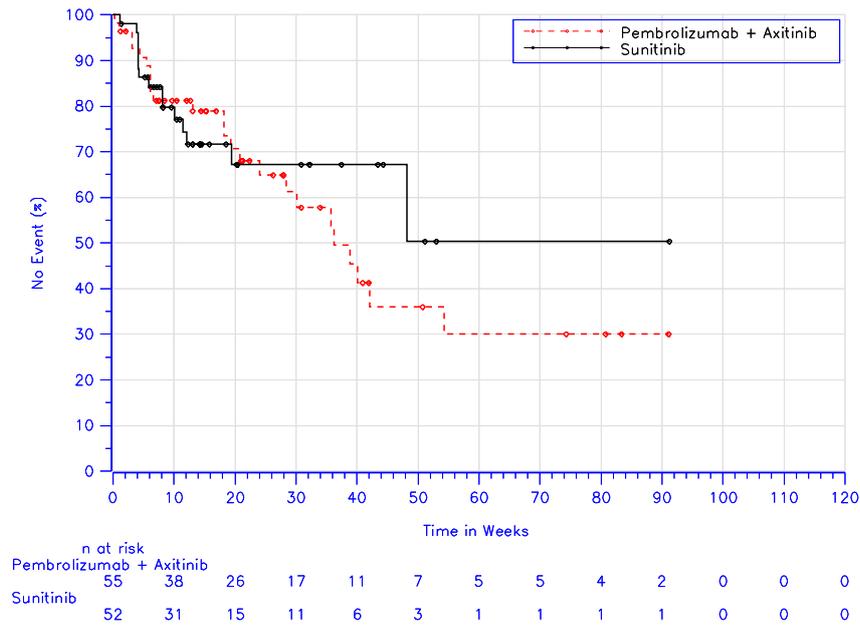
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-180: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt in der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-181: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt (Teilpopulation a) in der Studie KEYNOTE 426



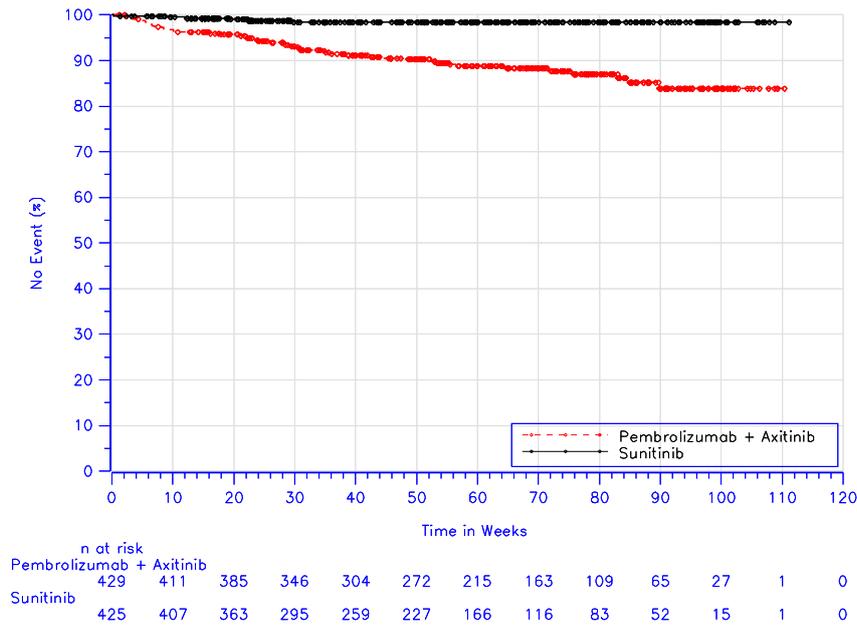
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-182: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426

### **Schwerwiegende AEOSI**

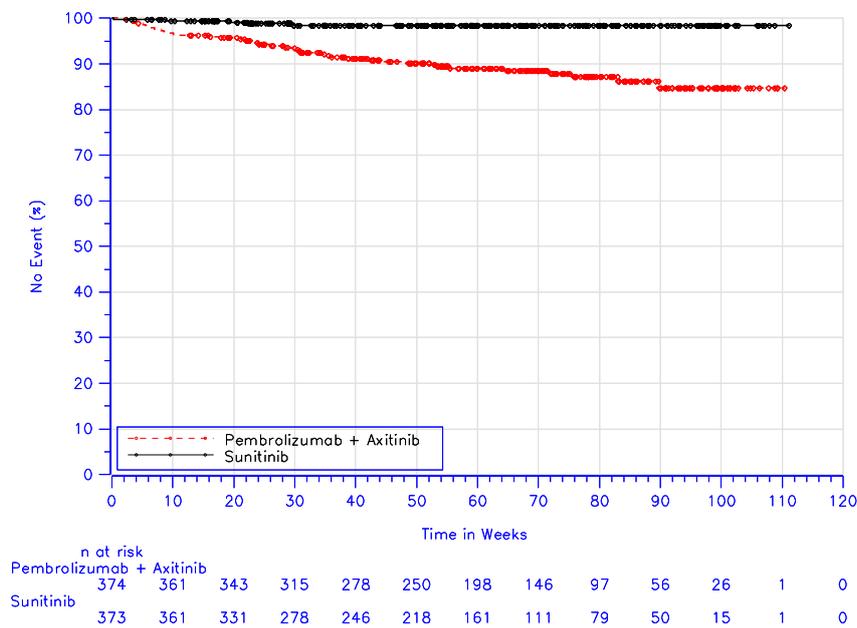
In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 7,23 [3,09; 16,91];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-133 und Abbildung 4-183).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 7,80 [3,08; 19,71];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-134 und Abbildung 4-184). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 4,08 [0,48; 34,58];  $p = 0,198$ ) (Tabelle 4-135 und Abbildung 4-185).



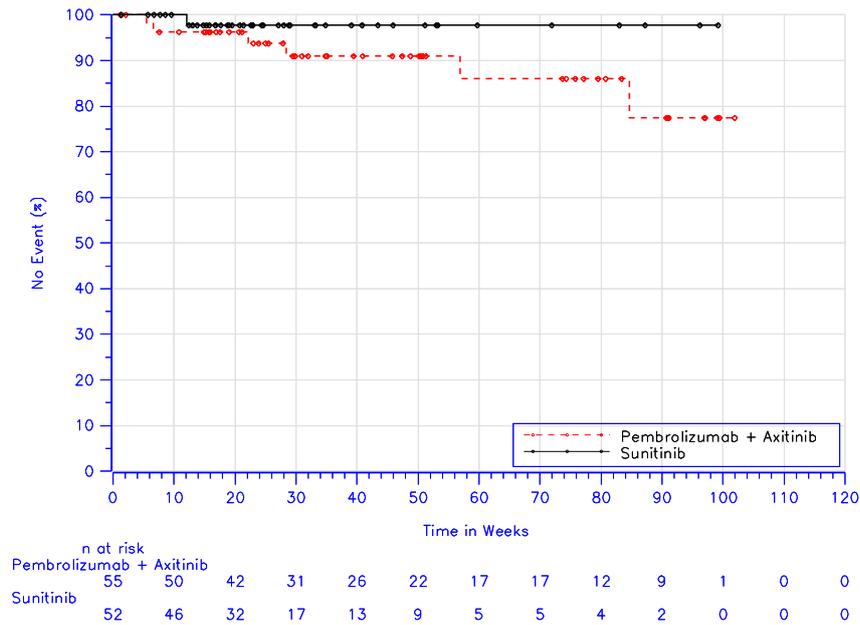
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-183: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI in der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-184: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426



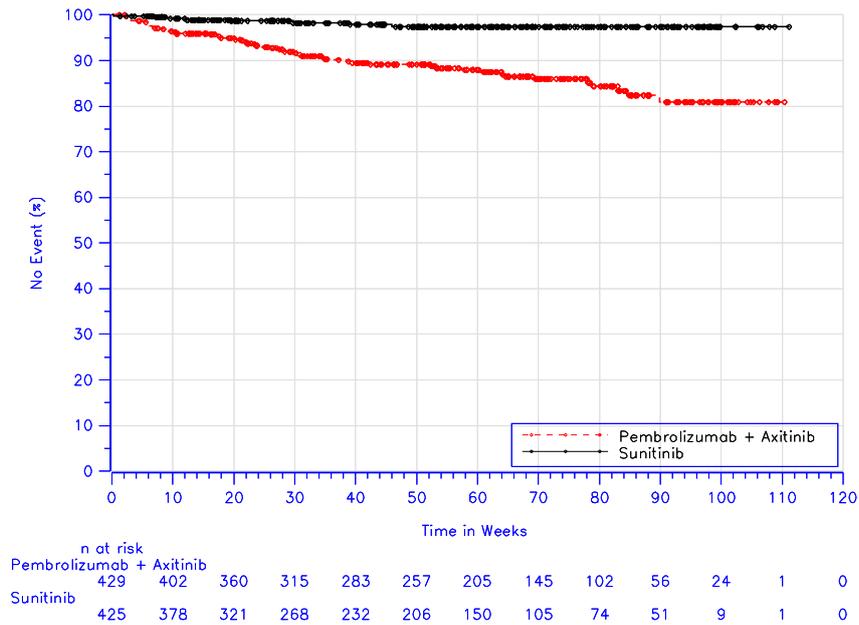
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-185: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426

### **Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)**

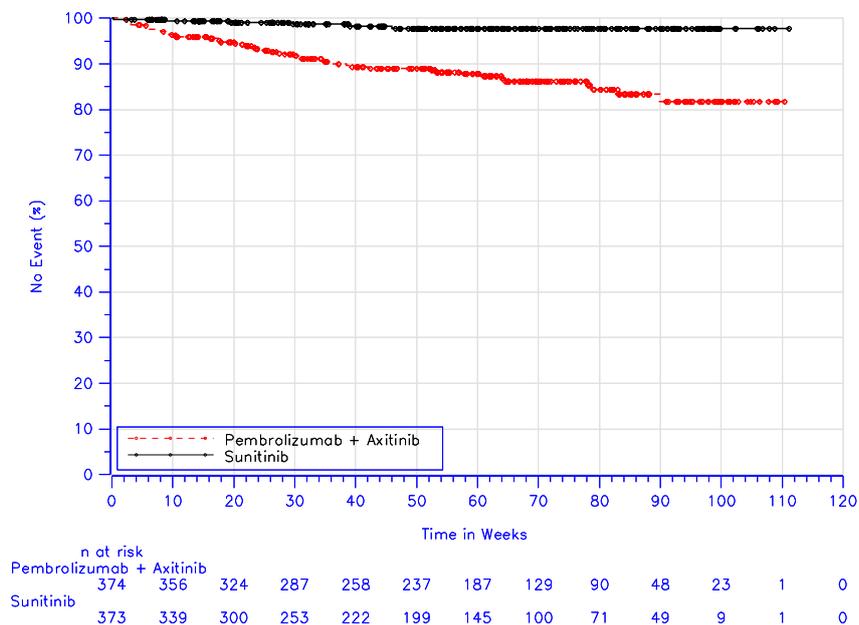
In der Studie KEYNOTE 426 zeigt sich hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 5,81 [2,76; 12,23];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-133 und Abbildung 4-186).

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) folgendes Bild: bei Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (Teilpopulation a)) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (HR [95 %-KI]: 7,10 [3,03; 16,61];  $p < 0,001$ ) (Tabelle 4-134 und Abbildung 4-187). Bei Patienten mit ungünstiger Prognose (Teilpopulation b)) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib (HR [95 %-KI]: 1,88 [0,37; 9,56];  $p = 0,448$ ) (Tabelle 4-135 und Abbildung 4-188).



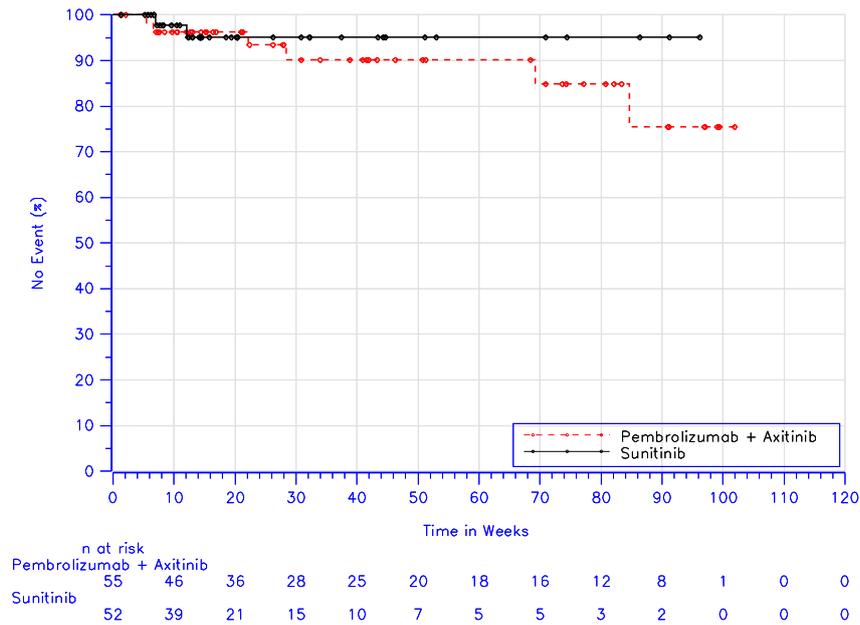
Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-186: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-187: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) in der Studie KEYNOTE 426



Database Cutoff Date: 02Jan2019

Abbildung 4-188: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) in der Studie KEYNOTE 426

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine RCT zum zu bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden die in Tabelle 4-7 genannten Subgruppen analysiert. Die Prüfung des Vorliegens einer möglichen Effektmodifikation erfolgte, wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, innerhalb eines strukturierten, mehrstufigen Prozesses, dessen zentraler Ausgangspunkt die Durchführung eines geeigneten Interaktions- oder Homogenitätstests ist. Im vorliegenden Fall wurde hierfür die Cochran`s-Q-Statistik gewählt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist unbedingt das Problem der Multiplizität zu beachten. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für dieses Dossier wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 234 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-136). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit etwa 12 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 28 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von  $< 0,1\%$  mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen  $< 0,1\%$ .

Tabelle 4-136: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	234
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha=0,05</math>)</b>	28
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha=0,05</math></b>	12
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 28 falsch positiven Interaktionstests<sup>b</sup></b>	< 0,1 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest<sup>b</sup></b>	< 0,1 %
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 9 Subgruppen = 9 Testungen  Morbidity: 12 Endpunkte mit jeweils 9 Subgruppen = 108 Testungen  Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 9 Subgruppen = 54 Testungen  UE: 7 Endpunkte mit jeweils 9 Subgruppen = 63 Testungen  Insgesamt: 234 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation  UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Im Folgenden werden in Ergänzung die Anzahl der Testungen im Rahmen der Subgruppenanalysen für Teilpopulation a) und b) dargestellt.

#### *Teilpopulation a:*

Für Teilpopulation a) wurden für dieses Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 205 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-137). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5\%$  ist demnach statistisch mit etwa 10 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 10 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 57,7 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-137: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Teilpopulation a))

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	205
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha=0,05</math>)</b>	10
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha=0,05</math></b>	10
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 10 falsch positiven Interaktionstests<sup>b</sup></b>	57,7 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest<sup>b</sup></b>	< 0,1 %
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 8 Subgruppen = 8 Testungen  Morbidity: 12 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen = 96 Testungen  Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen = 48 Testungen  UE: 7 Endpunkte mit jeweils 8 Subgruppen abzüglich drei „n.a.“ = 53 Testungen  Insgesamt: 205 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation  n.a. = nicht anwendbar; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

*Teilpopulation b:*

Für Teilpopulation b) wurden für dieses Dossier im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 164 Testungen durchgeführt (vgl. Tabelle 4-138). Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha = 5 \%$  ist demnach statistisch mit etwa 8 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen, tatsächlich beobachtet wurden 19 positive Interaktionstests. Geht man davon aus, dass alle Testungen vollständig unabhängig sind, wäre unter den genannten Umständen und selbst bei Abwesenheit tatsächlicher Effektmodifikationen alleine aufgrund des Zufalls mit einer Wahrscheinlichkeit von < 0,1 % mindestens eine solche Anzahl positiver Tests zu erwarten gewesen. Die Wahrscheinlichkeit, dass kein positiver Test beobachtet wurde, beträgt unter den gleichen Bedingungen < 0,1 %.

Tabelle 4-138: Berechnungen zum Problem der Multiplizität im Zusammenhang mit Subgruppenanalysen (Teilpopulation b))

<b>Anzahl insgesamt durchgeführter Testungen<sup>a</sup></b>	164
<b>Anzahl tatsächlich beobachteter positiver Interaktionstests (<math>\alpha = 0,05</math>)</b>	19
<b>Anzahl statistisch zu erwartender falsch positiver Interaktionstests bei <math>\alpha = 0,05</math></b>	8
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von mindestens 19 falsch positiven Interaktionstests<sup>b</sup></b>	< 0,1 %
<b>Wahrscheinlichkeit zur Beobachtung von keinem falsch positiven Interaktionstest<sup>b</sup></b>	< 0,1 %
<p>a: Mortalität: 1 Endpunkt mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich ein „n.a.“ = 6 Testungen  Morbidity: 12 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich zwei „n.a.“ = 82 Testungen  Gesundheitsbezogene Lebensqualität: 6 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen = 42 Testungen  UE: 7 Endpunkte mit jeweils 7 Subgruppen abzüglich ein „n.a.“ und 14 „n.c.“ = 34 Testungen  Insgesamt: 164 Testungen</p> <p>b: Grundannahmen: Interaktionstests sind vollständig unabhängig, es besteht keine tatsächliche Effektmodifikation  n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

Im Folgenden werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 zunächst die Ergebnisse der Interaktionstests für alle untersuchten Subgruppen dargestellt. Entsprechend des strukturierten, mehrstufigen Vorgehens zur Bewertung einer möglichen Effektmodifikation (Abbildung 4-2) erfolgt anschließend in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 eine ausführliche Ergebnisdarstellung für diejenigen Subgruppen, für die ein signifikanter Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Die Ergebnisse der Subgruppen mit nicht signifikantem Interaktionstests ( $p \geq 0,05$ ) wurden der Vollständigkeit halber dem Nutzendossier in Anhang 4-G3 beigelegt.

#### 4.3.1.3.2.1 Überblick über Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Die folgende Tabelle 4-139 zeigt in einer Übersicht die Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests, die für Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 426 durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 28 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht:

Positiver Interaktionstest bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,006$ ) und den AEOSI gesamt ( $p = 0,013$ )

- Subgruppe Alter:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,034$ ) und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,039$ )

- Subgruppe KPS:

Positiver Interaktionstest bei der EQ-5D VAS ( $p = 0,040$ ) und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,037$ ), den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,032$ ) und Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ( $p = 0,030$ )

- Subgruppe Region:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,012$ ) und bei den unerwünschten Ereignissen gesamt ( $p = 0,011$ )

- Subgruppe IMDC Risikogruppe 1:

Positiver Interaktionstest bei den Symptomskalen Erschöpfung (Fatigue) ( $p < 0,001$ ), Atemnot (Dyspnoe) ( $p = 0,007$ ) des EORTC QLQ-C30, beim FKSI-DRS ( $p = 0,002$ ), bei der EQ-5D VAS ( $p = 0,019$ ), beim Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,004$ ) und bei der Funktionsskala Körperliche Funktion ( $p = 0,009$ ) des EORTC QLQ-C30 und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,041$ )

- Subgruppe IMDC Risikogruppe 2:

Positiver Interaktionstest bei den Symptomskalen Erschöpfung (Fatigue) ( $p < 0,001$ ), Übelkeit und Erbrechen ( $p = 0,030$ ), Atemnot (Dyspnoe) ( $p = 0,003$ ) des EORTC QLQ-C30, beim FKSI-DRS ( $p < 0,001$ ), bei der EQ-5D VAS ( $p = 0,005$ ), beim Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 ( $p = 0,001$ ) und bei den Funktionsskalen Körperliche Funktion ( $p = 0,033$ ), Rollenfunktion ( $p = 0,050$ ), Soziale Funktion ( $p = 0,021$ ) des EORTC QLQ-C30 und bei den unerwünschten Ereignissen gesamt ( $p = 0,038$ ) und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,026$ )

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-139: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> Endpunkte	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe								
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	Karnofsky- Leistungsstatu s <sup>c</sup> (90/100 vs. 70/80)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	Ausprägung der PD-L1 Expression (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1)	Hautfarbe (weiß vs. nicht- weiß)	IMDC Risikogruppe 1 (günstige vs. intermediäre vs. ungünstige Prognose)	IMDC Risikogruppe 2 (günstige oder intermediäre Prognose vs. ungünstige Prognose)	Anzahl der metastasierten Organe (1 vs. ≥ 2)
<b>Mortalität</b>									
Gesamtüberleben	0,204	0,720	0,648	0,704	0,611	0,551	0,365	0,679	0,117
<b>Morbidität</b>									
Erschöpfung	0,543	0,707	0,659	0,902	0,670	0,785	<0,001 <sup>b</sup>	<0,001 <sup>b</sup>	0,329
Übelkeit und Erbrechen	0,695	0,327	0,921	0,165	0,602	0,754	0,082	<b>0,030<sup>b</sup></b>	0,381
Schmerzen	0,498	0,293	0,503	0,650	0,874	0,925	0,291	0,099	0,633
Dyspnoe	0,519	0,626	0,226	0,353	0,729	0,709	<b>0,007<sup>b</sup></b>	<b>0,003<sup>b</sup></b>	0,183
Schlaflosigkeit	0,707	0,717	0,300	0,970	0,426	0,984	0,206	0,079	0,395
Appetitverlust	0,360	0,676	0,632	0,488	0,510	0,614	0,189	0,412	0,823
Verstopfung	0,471	0,549	0,570	0,423	0,437	0,321	0,309	0,112	0,083
Diarrhö	0,544	<b>0,034<sup>b</sup></b>	0,591	<b>0,012<sup>b</sup></b>	0,154	0,932	0,687	0,911	0,200
FKSI-DRS Gesamtscore	0,310	0,484	0,475	0,758	0,518	0,651	<b>0,002<sup>b</sup></b>	<0,001 <sup>b</sup>	0,619
EuroQol Visuelle Analogskala	0,631	0,398	<b>0,040<sup>b</sup></b>	0,587	0,954	0,308	<b>0,019<sup>b</sup></b>	<b>0,005<sup>b</sup></b>	0,886
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,060	0,646	0,991	0,891	0,760	0,297	0,865	0,582	0,700
Onkologische Folgetherapie	0,334	0,181	0,205	0,978	0,409	0,087	0,922	0,911	0,855
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>									
Globaler Gesundheitsstatus	0,874	0,949	0,187	0,626	0,875	0,700	<b>0,004<sup>b</sup></b>	<b>0,001<sup>b</sup></b>	0,422
Körperliche Funktion	0,405	0,467	0,650	0,858	0,824	0,693	<b>0,009<sup>b</sup></b>	<b>0,033<sup>b</sup></b>	0,368
Rollenfunktion	0,229	0,856	0,761	0,323	0,958	0,551	0,063	<b>0,050<sup>b</sup></b>	0,897
Emotionale Funktion	0,516	0,328	0,983	0,543	0,544	0,212	0,170	0,096	0,242
Kognitive Funktion	0,455	0,353	0,737	0,540	0,904	0,870	0,631	0,436	0,855
Soziale Funktion	0,458	0,382	0,616	0,598	0,885	0,560	0,066	<b>0,021<sup>b</sup></b>	0,666
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>									
Unerwünschte Ereignisse	0,854	0,137	0,954	<b>0,011<sup>b</sup></b>	0,211	0,694	0,051	<b>0,038<sup>b</sup></b>	0,752
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,989	<b>0,039<sup>b</sup></b>	<b>0,037<sup>b</sup></b>	0,740	0,104	0,338	<b>0,041<sup>b</sup></b>	0,147	0,777
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	<b>0,006<sup>b</sup></b>	0,809	<b>0,032<sup>b</sup></b>	0,070	0,088	0,471	0,067	<b>0,026<sup>b</sup></b>	0,650
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,601	0,083	<b>0,030<sup>b</sup></b>	0,650	0,814	0,746	0,140	0,099	0,829
AEOSI	<b>0,013<sup>b</sup></b>	0,266	0,564	0,619	0,320	0,934	0,675	0,653	0,452
Schwerwiegende AEOSI	0,747	0,860	0,950	0,695	0,751	0,386	0,838	0,585	0,883
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	0,605	0,414	0,861	0,674	0,529	0,571	0,372	0,156	0,946
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019									
b: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05									
c: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life.									

Im Folgenden wird in Ergänzung eine Übersicht der Ergebnisse sämtlicher Interaktionstests für Teilpopulation a) und b) dargestellt, die für die jeweiligen Subgruppenanalysen der Endpunkte aus der Studie KEYNOTE 426 durchgeführt wurden.

*Teilpopulation a)*

Insgesamt wurden 10 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht

Positiver Interaktionstest bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,002$ ) und AEOSI gesamt ( $p = 0,011$ )

- Subgruppe Alter:

Positiver Interaktionstest bei den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen ( $p = 0,037$ ) und Diarrhö ( $p = 0,011$ ) des EORTC QLQ-C30.

- Subgruppe KPS:

Positiver Interaktionstest bei der EQ-5D VAS ( $p = 0,028$ )

- Subgruppe Region:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Diarrhö ( $p = 0,003$ ) des EORTC QLQ-C30 und bei den unerwünschten Ereignissen gesamt ( $p = 0,017$ ) und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p = 0,045$ )

- Subgruppe IMDC Risikogruppe 1 (günstig vs. intermediär)

Positiver Interaktionstest bei der Funktionsskala Körperliche Funktion ( $p = 0,030$ ) des EORTC QLQ-C30 und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,035$ )

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-140: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (Teilpopulation a))

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> Endpunkte	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe							
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	Karnofsky- Leistungsstatus <sup>c</sup> (90/100 vs. 70/80)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	Ausprägung der PD-L1 Expression (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1)	Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)	IMDC Risikogruppe 1 (günstige vs. intermediäre Prognose)	Anzahl der metastasierten Organe (1 vs. ≥ 2)
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	0,335	0,969	0,418	0,948	0,691	0,392	0,176	0,259
<b>Morbidität</b>								
Erschöpfung	0,223	0,384	0,816	0,840	0,919	0,956	0,069	0,511
Übelkeit und Erbrechen	0,457	<b>0,037<sup>b</sup></b>	0,838	0,070	0,431	0,412	0,575	0,798
Schmerzen	0,615	0,217	0,483	0,438	0,961	0,837	0,875	0,525
Dyspnoe	0,249	0,501	0,299	0,516	0,736	0,939	0,223	0,212
Schlaflosigkeit	0,912	0,498	0,196	0,897	0,308	0,854	0,579	0,345
Appetitverlust	0,205	0,291	0,109	0,171	0,208	0,779	0,099	0,843
Verstopfung	0,535	0,202	0,435	0,318	0,420	0,495	0,746	0,163
Diarrhö	0,413	<b>0,011<sup>b</sup></b>	0,547	<b>0,003<sup>b</sup></b>	0,256	0,680	0,386	0,438
FKSI-DRS Gesamtscore	0,144	0,373	0,283	0,720	0,785	0,948	0,401	0,862
EuroQoL Visuelle Analogskala	0,349	0,285	<b>0,028<sup>b</sup></b>	0,496	0,580	0,235	0,754	0,457
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,109	0,564	0,748	0,910	0,633	0,277	0,899	0,977
Onkologische Folgetherapie	0,403	0,139	0,514	0,861	0,465	0,124	0,707	0,551
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Globaler Gesundheitsstatus	0,726	0,856	0,216	0,420	0,892	0,662	0,378	0,804
Körperliche Funktion	0,255	0,390	0,293	0,682	0,946	0,825	<b>0,030<sup>b</sup></b>	0,425
Rollenfunktion	0,076	0,974	0,690	0,303	0,717	0,591	0,201	0,985
Emotionale Funktion	0,971	0,261	0,906	0,316	0,540	0,229	0,355	0,307
Kognitive Funktion	0,805	0,393	0,844	0,595	0,999	0,757	0,539	0,684
Soziale Funktion	0,878	0,624	0,680	0,414	0,848	0,466	0,600	0,488
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
Unerwünschte Ereignisse	0,544	0,257	0,724	<b>0,017<sup>b</sup></b>	0,385	0,886	0,208	0,871
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,847	0,113	0,213	0,881	0,427	0,603	<b>0,035<sup>b</sup></b>	0,620
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grad 3-5)	<b>0,002<sup>b</sup></b>	0,928	0,103	<b>0,045<sup>b</sup></b>	0,353	0,183	0,515	0,738
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,572	0,141	0,117	0,942	0,776	0,465	0,255	0,782
AEOSI	<b>0,011<sup>b</sup></b>	0,233	0,710	0,648	0,400	0,910	0,441	0,614
Schwerwiegende AEOSI	0,708	0,889	0,792	0,562	0,864	n.a.	0,786	0,939
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	n.a.	0,238	0,877	0,522	0,437	n.a.	0,978	0,604
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019								
b: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05								
c: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1								
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; n.a.: not applicable (nicht anwendbar).								

*Teilpopulation b)*

Insgesamt wurden 19 positive Interaktionstests beobachtet:

- Subgruppe Geschlecht:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) ( $p = 0,039$ ) des EORTC QLQ-C30, bei den Funktionsskalen Emotionale Funktion ( $p = 0,049$ ) und Kognitive Funktion ( $p = 0,028$ ) des EORTC QLQ-C30 und bei den unerwünschten Ereignissen gesamt ( $p = 0,026$ )

- Subgruppe Alter:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Appetitlosigkeit ( $p = 0,036$ ) des EORTC QLQ-C30

- Subgruppe KPS:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Appetitlosigkeit ( $p = 0,013$ ) des EORTC QLQ-C30

- Subgruppe Region:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) ( $p = 0,045$ ) des EORTC QLQ-C30, beim FKSI-DRS ( $p = 0,003$ ) und bei der Funktionsskala Körperliche Funktion ( $p = 0,012$ ) des EORTC QLQ-C30

- Subgruppe Ausprägung der PD-L1 Expression:

Positiver Interaktionstest bei der Symptomskala Appetitlosigkeit ( $p = 0,011$ ) des EORTC QLQ-C30 und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ( $p = 0,002$ ) und schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) ( $p < 0,001$ )

- Subgruppe Hautfarbe:

Positiver Interaktionstest bei den Symptomskalen Erschöpfung (Fatigue) ( $p = 0,028$ ), Schmerzen ( $p = 0,027$ ) und Diarrhö ( $p = 0,027$ ) des EORTC QLQ-C30 und beim FKSI-DRS ( $p = 0,007$ ).

- Subgruppe Anzahl der metastasierten Organe:

Positiver Interaktionstest bei den Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen ( $p = 0,021$ ), Verstopfung ( $p = 0,039$ ) des EORTC QLQ-C30 und bei der Funktionsskala Emotionale Funktion ( $p = 0,042$ ) des EORTC QLQ-C30.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-141: Überblick über die Ergebnisse der Interaktionstests aus Subgruppenanalysen (Teilpopulation b))

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> Endpunkte	P-Werte der Interaktionstests für Behandlung nach Subgruppe						
	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	Alter (<65 vs. ≥65)	Karnofsky- Leistungsstatus <sup>c</sup> (90/100 vs. 70/80)	Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)	Ausprägung der PD-L1 Expression (CPS < 1 vs. CPS ≥ 1)	Hautfarbe (weiß vs. nicht-weiß)	Anzahl der metastasierten Organe (1 vs. ≥ 2)
<b>Mortalität</b>							
Gesamtüberleben	0,941	0,282	0,472	0,735	0,479	0,353	n.a.
<b>Morbidität</b>							
Erschöpfung	<b>0,039<sup>b</sup></b>	0,980	0,349	<b>0,045<sup>b</sup></b>	0,228	<b>0,028<sup>b</sup></b>	0,518
Übelkeit und Erbrechen	0,103	0,094	0,535	0,082	0,916	0,963	<b>0,021<sup>b</sup></b>
Schmerzen	0,440	0,557	0,445	0,368	0,661	<b>0,027<sup>b</sup></b>	0,836
Dyspnoe	0,473	0,709	0,215	0,096	0,548	0,083	0,064
Schlaflosigkeit	0,359	0,318	0,217	0,230	0,729	0,485	0,313
Appetitverlust	0,207	<b>0,036<sup>b</sup></b>	<b>0,013<sup>b</sup></b>	0,057	<b>0,011<sup>b</sup></b>	0,148	0,824
Verstopfung	0,344	0,705	0,556	0,745	0,638	0,474	<b>0,039<sup>b</sup></b>
Diarrhö	0,094	0,406	0,958	0,719	0,506	<b>0,027<sup>b</sup></b>	0,171
FKSI-DRS Gesamtscore	0,457	0,503	0,066	<b>0,003<sup>b</sup></b>	0,086	<b>0,007<sup>b</sup></b>	0,553
EuroQol Visuelle Analogskala	0,230	0,572	0,278	0,069	0,416	0,184	0,969
Onkologische Folgetherapie oder Tod	0,388	0,459	0,447	0,109	0,682	0,625	n.a.
Onkologische Folgetherapie	0,277	0,385	0,216	0,213	0,288	0,327	n.a.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
Globaler Gesundheitsstatus	0,150	0,679	0,570	0,105	0,583	0,432	0,878
Körperliche Funktion	0,231	0,944	0,306	<b>0,012<sup>b</sup></b>	0,606	0,379	0,114
Rollenfunktion	0,077	0,788	0,548	0,480	0,453	0,574	0,662
Emotionale Funktion	<b>0,049<sup>b</sup></b>	0,824	0,405	0,372	0,766	0,688	<b>0,042<sup>b</sup></b>
Kognitive Funktion	<b>0,028<sup>b</sup></b>	0,939	0,464	0,260	0,220	0,124	0,131
Soziale Funktion	0,275	0,239	0,690	0,415	0,588	0,960	0,569
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>							
Unerwünschte Ereignisse	<b>0,026<sup>b</sup></b>	0,233	0,783	0,383	0,150	0,559	0,616
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,483	0,061	0,214	0,165	<b>0,002<sup>b</sup></b>	0,323	0,425
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	0,218	0,507	0,615	0,906	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>	0,206	n.a.
Therapieabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	0,847	0,084	0,237	0,119	0,055	0,483	0,172
AEOSI	0,925	0,782	0,358	0,903	0,547	0,524	0,446
Schwerwiegende AEOSI	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 c: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; QoL: Quality of Life; n.a.: not applicable (nicht anwendbar); n.c.: not calculated (nicht berechnet). Mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe und mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen notwendig.							

**4.3.1.3.2.2 Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ( $p < 0,05$ )**

Die folgenden Abschnitte enthalten die ausführliche Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen, für die ein positiver Interaktionstest ( $p < 0,05$ ) vorliegt. Entsprechend dem in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen strukturierten, mehrstufigen Vorgehen wird im nächsten Schritt anhand der Lage des Effektschätzers und des KI geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)*

Tabelle 4-142: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
IMDC Risikogruppe 1								
Günstig								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	19,4 (19,51)	14,3 (1,99)	3,40	0,051	-	< 0,001 (87,06%)
Sunitinib	129	123	18,1 (18,07)	10,9 (1,91)	[-0,01; 6,81]		[-;-]	
Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	20,5 (18,97)	9,1 (1,93)	-0,62	0,653	-	[-;-]
Sunitinib	243	221	22,4 (21,68)	9,7 (1,93)	[-3,34; 2,10]		[-;-]	
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	32,6 (26,87)	0,3 (3,15)	-12,71	0,001	-0,57	[-0,90; -0,23]
Sunitinib	51	42	35,7 (26,61)	13,0 (3,50)	[-20,20; -5,22]		[-0,90; -0,23]	
IMDC Risikogruppe 2								
Günstig oder Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	20,1 (19,15)	11,5 (1,52)	1,04	0,333	-	< 0,001 (91,90%)
Sunitinib	372	344	20,9 (20,55)	10,5 (1,57)	[-1,07; 3,14]		[-;-]	
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	32,6 (26,87)	0,3 (3,15)	-12,71	0,001	-0,57	[-0,90; -0,23]
Sunitinib	51	42	35,7 (26,61)	13,0 (3,50)	[-20,20; -5,22]		[-0,90; -0,23]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p < 0,001$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose und in der Subgruppe der Patienten mit intermediärer Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (SMD = -0,57 [95 %-KI: -0,90; -0,23]). Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p < 0,001$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib (SMD = -0,57 [95 %-KI: -0,90; -0,23]). Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Tabelle 4-143: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
					Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
IMDC Risikogruppe 2								
Günstig oder Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	2,6 (9,31)	4,1 (0,84)	-1,86	0,002	-0,15	0,030 (78,89%)
Sunitinib	372	344	2,0 (7,58)	6,0 (0,87)	[-3,02; -0,69]		[-0,24; -0,06]	
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	8,0 (18,51)	1,2 (2,26)	-7,83	0,005	-0,47	
Sunitinib	51	42	8,3 (16,56)	9,1 (2,47)	[-13,19; -2,47]		[-0,80; -0,15]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,030$  sowohl in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose (SMD = -0,15 [95 %-KI: -0,24; -0,06]) als auch in der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose (SMD = -0,47 [95 %-KI: -0,80; -0,15]) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges'  $g$  jeweils den Wert -0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)*

Tabelle 4-144: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Dyspnoe	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
IMDC Risikogruppe 1									
Günstig									
Pembrolizumab + Axitinib		137	129	11,9 (19,00)	8,0 (2,17)	0,34	0,856	-	0,007 (79,76%)
Sunitinib		129	123	10,3 (19,62)	7,7 (2,08)	[-3,38; 4,06]		[-;-]	
Intermediär									
Pembrolizumab + Axitinib		236	214	12,3 (21,41)	5,4 (1,95)	-2,52	0,071	-	
Sunitinib		243	221	11,8 (19,91)	8,0 (1,94)	[-5,26; 0,22]		[-;-]	
Ungünstig									
Pembrolizumab + Axitinib		55	48	14,6 (25,64)	0,2 (3,36)	-13,64	0,001	-0,61	[-0,96; -0,25]
Sunitinib		51	42	20,6 (25,45)	13,8 (3,67)	[-21,68; -5,59]			
IMDC Risikogruppe 2									
Günstig oder Intermediär									
Pembrolizumab + Axitinib		373	343	12,1 (20,51)	6,0 (1,58)	-1,29	0,249	-	0,003 (88,52%)
Sunitinib		372	344	11,2 (19,79)	7,3 (1,63)	[-3,47; 0,90]		[-;-]	
Ungünstig									
Pembrolizumab + Axitinib		55	48	14,6 (25,64)	0,2 (3,36)	-13,64	0,001	-0,61	[-0,96; -0,25]
Sunitinib		51	42	20,6 (25,45)	13,8 (3,67)	[-21,68; -5,59]			
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,007$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose und in der Subgruppe der Patienten mit intermediärer Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (SMD = -0,61 [95 %-KI: -0,96; -0,25]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,003$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,61 [95 %-KI: -0,96; -0,25]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö*

Tabelle 4-145: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Diarrhö	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Alter									
< 65 Jahre									
Pembrolizumab + Axitinib		256	233	4,3 (11,19)	13,3 (1,15)	2,40	0,075	-	0,034 (77,73%)
Sunitinib		276	263	4,9 (13,22)	10,9 (1,11)	[-0,24; 5,05]		[-;-]	
≥ 65 Jahre									
Pembrolizumab + Axitinib		172	158	4,0 (13,23)	14,4 (1,40)	-2,19	0,198	-	
Sunitinib		147	123	3,8 (12,22)	16,6 (1,61)	[-5,54; 1,15]		[-;-]	
Region									
Nordamerika									
Pembrolizumab + Axitinib		100	86	5,4 (12,38)	14,1 (1,58)	4,29	0,027	0,19	0,012 (77,52%)
Sunitinib		102	93	5,4 (14,15)	9,8 (1,60)	[0,51; 8,08]		[0,02; 0,35]	
Westeuropa									
Pembrolizumab + Axitinib		106	93	5,0 (15,50)	13,4 (1,69)	-4,53	0,051	-	
Sunitinib		100	88	5,7 (14,49)	17,9 (1,88)	[-9,08; 0,02]		[-;-]	
Rest der Welt									
Pembrolizumab + Axitinib		222	212	3,3 (9,98)	11,5 (1,21)	1,70	0,242	-	
Sunitinib		221	205	3,7 (11,53)	9,8 (1,23)	[-1,15; 4,56]		[-;-]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter und Region beobachten.

Für die Subgruppen nach Alter ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,034$  in der Subgruppe der Patienten  $< 65$  Jahre und in der Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,012$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (SMD = 0,19 [95 %-KI: 0,02; 0,35]) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa und der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**FKSI-DRS**

Tabelle 4-146: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	FKSI-DRS Gesamtscore	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
IMDC Risikogruppe 1									
Günstig									
Pembrolizumab + Axitinib		137	131	32,0 (3,90)	-1,8 (0,37)	-0,42	0,200	-	0,002 (84,17%)
Sunitinib		129	123	32,6 (3,44)	-1,4 (0,36)	[-1,05; 0,22]		[-;-]	
Intermediär									
Pembrolizumab + Axitinib		236	218	31,7 (4,10)	-0,9 (0,37)	-0,06	0,809	-	
Sunitinib		243	221	31,6 (3,96)	-0,8 (0,37)	[-0,59; 0,46]		[-;-]	
Ungünstig									
Pembrolizumab + Axitinib		55	48	29,1 (4,67)	0,9 (0,69)	2,74	0,001	0,60	[0,24; 0,96]
Sunitinib		51	42	28,1 (5,27)	-1,8 (0,76)	[1,09; 4,39]			
IMDC Risikogruppe 2									
Günstig oder Intermediär									
Pembrolizumab + Axitinib		373	349	31,8 (4,02)	-1,4 (0,29)	-0,28	0,166	-	< 0,001 (92,04%)
Sunitinib		372	344	31,9 (3,81)	-1,2 (0,30)	[-0,68; 0,12]		[-;-]	
Ungünstig									
Pembrolizumab + Axitinib		55	48	29,1 (4,67)	0,9 (0,69)	2,74	0,001	0,60	[0,24; 0,96]
Sunitinib		51	42	28,1 (5,27)	-1,8 (0,76)	[1,09; 4,39]			
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Gesamtscore des FKSI-DRS, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,002$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose und in der Subgruppe der Patienten mit intermediärer Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (SMD = 0,60 [95 %-KI: 0,24; 0,96]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p < 0,001$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,60 [95 %-KI: 0,24; 0,96]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EQ-5D VAS*

Tabelle 4-147: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EuroQoL visuelle Analogskala	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Karnofsky-Leistungsstatus <sup>g</sup>									
90/100									
Pembrolizumab + Axitinib		344	313	76,3 (17,84)	-4,7 (0,87)	0,71	0,468	-	0,040 (76,27%)
Sunitinib		337	313	78,0 (17,27)	-5,4 (0,90)	[-1,21; 2,64]		[-;-]	
70/80									
Pembrolizumab + Axitinib		84	74	63,2 (18,60)	3,1 (1,45)	5,15	0,009	0,34	[0,09; 0,59]
Sunitinib		84	71	63,3 (21,79)	-2,0 (1,46)	[1,34; 8,96]			
IMDC Risikogruppe 1									
Günstig									
Pembrolizumab + Axitinib		137	129	74,7 (18,16)	-4,9 (1,69)	0,90	0,542	-	0,019 (74,90%)
Sunitinib		129	123	79,8 (16,63)	-5,8 (1,60)	[-2,00; 3,81]		[-;-]	
Intermediär									
Pembrolizumab + Axitinib		236	211	75,6 (18,08)	-2,3 (1,63)	0,31	0,790	-	[-;-]
Sunitinib		242	219	75,3 (18,68)	-2,7 (1,62)	[-1,99; 2,61]			
Ungünstig									
Pembrolizumab + Axitinib		55	47	63,3 (19,85)	4,5 (2,79)	9,90	0,003	0,55	[0,20; 0,91]
Sunitinib		50	42	62,1 (21,73)	-5,4 (2,98)	[3,52; 16,28]			
IMDC Risikogruppe 2									
Günstig oder Intermediär									
Pembrolizumab + Axitinib		373	340	75,3 (18,09)	-3,6 (1,28)	0,48	0,593	-	0,005 (87,48%)
Sunitinib		371	342	76,9 (18,08)	-4,1 (1,31)	[-1,29; 2,25]		[-;-]	
Ungünstig									
Pembrolizumab + Axitinib		55	47	63,3 (19,85)	4,5 (2,79)	9,90	0,003	0,55	[0,20; 0,91]
Sunitinib		50	42	62,1 (21,73)	-5,4 (2,98)	[3,52; 16,28]			
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, EQ-5D VAS, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach KPS, IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach KPS ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,040$  in der Subgruppe der Patienten mit einem KPS 90/100 kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit einem KPS 70/80 zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (SMD = 0,34 [95 %-KI: 0,09; 0,59]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,019$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose und in der Subgruppe der Patienten mit intermediärer Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (SMD = 0,55 [95 %-KI: 0,20; 0,91]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Die untere Grenze des 95 %-KI beträgt bei drei Nachkommastellen 0,197. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,005$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,55 [95 %-KI: 0,20; 0,91]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Die untere Grenze des 95 %-KI beträgt bei drei Nachkommastellen 0,197. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Alter, KPS, Region, IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens, insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von scheinbaren Effektmodifikationen der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand durch die Faktoren Alter, KPS, Region, IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

### Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittlerer Wert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
					Mittlerer Wertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
IMDC Risikogruppe 1								
Günstig								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	72,3 (19,69)	-7,7 (1,76)	0,06	0,972	-	0,004 (81,69%)
Sunitinib	129	123	78,0 (17,14)	-7,7 (1,69)	[-3,00; 3,11]		[-;-]	
Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	72,9 (20,63)	-4,6 (1,70)	1,79	0,141	-	-
Sunitinib	243	221	73,0 (19,89)	-6,4 (1,70)	[-0,60; 4,18]		[-;-]	
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	58,5 (22,58)	4,9 (2,75)	12,01	< 0,001	0,63	[0,29; 0,97]
Sunitinib	51	42	56,7 (24,15)	-7,1 (3,01)	[5,48; 18,53]			
IMDC Risikogruppe 2								
Günstig oder Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	72,7 (20,26)	-6,3 (1,34)	0,95	0,313	-	0,001 (90,48%)
Sunitinib	372	344	74,8 (19,08)	-7,2 (1,38)	[-0,90; 2,80]		[-;-]	
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	58,5 (22,58)	4,9 (2,75)	12,01	< 0,001	0,63	[0,29; 0,97]
Sunitinib	51	42	56,7 (24,15)	-7,1 (3,01)	[5,48; 18,53]			
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; QoL: Quality of Life; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,004$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose und in der Subgruppe der Patienten mit intermediärer Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (SMD = 0,63 [95 %-KI: 0,29; 0,97]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,001$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,63 [95 %-KI: 0,29; 0,97]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	
IMDC Risikogruppe 1								
Günstig								
Pembrolizumab + Axitinib		137	129	88,7 (14,54)	-9,2 (1,59)	-2,15	0,119	-
Sunitinib		129	123	88,8 (15,49)	-7,1 (1,53)	[-4,87; 0,56]		[-;-]
Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib		236	214	84,8 (17,58)	-3,7 (1,74)	1,88	0,131	-
Sunitinib		243	221	85,4 (18,12)	-5,6 (1,73)	[-0,56; 4,32]		[-;-]
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib		55	48	75,7 (22,99)	1,4 (3,12)	8,36	0,026	0,41
Sunitinib		51	42	73,2 (25,44)	-6,9 (3,46)	[1,02; 15,70]		[0,05; 0,78]
IMDC Risikogruppe 2								
Günstig oder Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib		373	343	86,3 (16,59)	-5,7 (1,32)	0,28	0,765	-
Sunitinib		372	344	86,6 (17,28)	-6,0 (1,36)	[-1,55; 2,10]		[-;-]
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib		55	48	75,7 (22,99)	1,4 (3,12)	8,36	0,026	0,41
Sunitinib		51	42	73,2 (25,44)	-6,9 (3,46)	[1,02; 15,70]		[0,05; 0,78]
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,009$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose und in der Subgruppe der Patienten mit intermediärer Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (SMD = 0,41 [95 %-KI: 0,05; 0,78]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,033$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,41 [95 %-KI: 0,05; 0,78]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
IMDC Risikogruppe 2								
Günstig oder Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	85,8 (21,42)	-9,8 (1,85)	0,45	0,728	-	0,050
Sunitinib	372	344	85,8 (23,49)	-10,3 (1,90)	[-2,10; 3,00]		[-;-]	(74,05%)
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	72,2 (32,31)	-6,0 (3,79)	9,65	0,035	0,37	
Sunitinib	51	42	66,3 (34,43)	-15,7 (4,24)	[0,69; 18,61]		[0,03; 0,72]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,050$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,37 [95 %-KI: 0,03; 0,72]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
IMDC Risikogruppe 2								
Günstig oder Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	88,8 (19,11)	-9,6 (1,67)	1,85	0,115	-	0,021 (81,33%)
Sunitinib	372	344	87,7 (21,15)	-11,5 (1,72)	[-0,45; 4,15]		[-;-]	
Ungünstig								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	72,6 (31,60)	3,9 (3,57)	11,99	0,006	0,51	
Sunitinib	51	42	70,2 (32,20)	-8,1 (3,92)	[3,58; 20,40]		[0,15; 0,86]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,021$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,51 [95 %-KI: 0,15; 0,86]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die Faktoren IMDC Risikogruppe 1 und IMDC Risikogruppe 2 als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt**

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	Unerwünschte Ereignisse gesamt	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>		
Region									
Nordamerika	101	101 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	102	102 (100,0)	1,0 [0,9; 1,1]	1,36 [1,03; 1,80]	0,029	0,011 (77,75 %)
Westeuropa	106	104 (98,1)	0,9 [0,4; 1,1]	102	102 (100,0)	1,1 [0,7; 1,4]	0,84 [0,63; 1,12]	0,237	
Rest der Welt	222	217 (97,7)	1,7 [1,3; 2,7]	221	221 (100,0)	1,7 [1,4; 2,1]	0,83 [0,69; 1,01]	0,057	
IMDC Risikogruppe 2									
Günstig oder Intermediär	374	370 (98,9)	1,0 [0,9; 1,1]	373	373 (100,0)	1,4 [1,1; 1,6]	0,96 [0,83; 1,11]	0,599	0,038 (76,79 %)
Ungünstig	55	52 (94,5)	1,0 [0,4; 2,0]	52	52 (100,0)	1,1 [0,7; 1,4]	0,60 [0,40; 0,91]	0,017	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.									

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Region und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,011$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,03; 1,80];  $p = 0,029$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In den Subgruppen der Patienten aus Westeuropa und Rest der Welt zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied (für Westeuropa: (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,63; 1,12];  $p = 0,237$ ; für Rest der Welt: HR [95 %-KI]: 0,83 [0,69; 1,01];  $p = 0,057$ ).

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,038$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,11];  $p = 0,599$ ). In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,40; 0,91];  $p = 0,017$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Region und IMDC Risikogruppe 2 kein erkennbares Muster von weiteren

Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt durch die Faktoren Region und IMDC Risikogruppe 2 als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>		
Alter									
< 65 Jahre	257	110 (42,8)	89,9 [74,1; -]	277	80 (28,9)	105,1 [105,1; -]	1,53 [1,14; 2,04]	0,004	0,039 (76,54 %)
≥ 65 Jahre	172	86 (50,0)	62,0 [33,7; 83,7]	148	68 (45,9)	71,3 [35,7; -]	0,97 [0,71; 1,33]	0,856	
Karnofsky-Leistungsstatus <sup>f</sup>									
90/100	345	156 (45,2)	83,7 [65,6; -]	339	107 (31,6)	105,1 [105,1; -]	1,45 [1,14; 1,86]	0,003	0,037 (77,03 %)
70/80	84	40 (47,6)	64,6 [30,3; -]	86	41 (47,7)	46,3 [11,7; -]	0,85 [0,55; 1,32]	0,477	
IMDC Risikogruppe 1									
Günstig	137	60 (43,8)	96,4 [65,3; -]	130	32 (24,6)	Nicht erreicht [105,1; -]	1,98 [1,29; 3,04]	0,002	0,041 (68,76 %)
Intermediär	237	107 (45,1)	81,0 [61,4; -]	243	91 (37,4)	Nicht erreicht [69,1; -]	1,14 [0,86; 1,51]	0,357	
Ungünstig	55	29 (52,7)	40,6 [13,1; -]	52	25 (48,1)	42,4 [8,1; -]	0,88 [0,51; 1,51]	0,644	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019									
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated									
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode									
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate									
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;									
KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus.									

Für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter, KPS und IMDC Risikogruppe 1 beobachten.

Für die Subgruppen nach Alter ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,039$  in der Subgruppe der Patienten < 65 Jahre, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,53 [1,14; 2,04];  $p = 0,004$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,71; 1,33];  $p = 0,856$ ).

Für die Subgruppen nach KPS ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,037$  in der Subgruppe der Patienten KPS 90/100, ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,45 [1,14; 1,86];  $p = 0,003$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten KPS 70/80 zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,55; 1,32];  $p = 0,477$ ).

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,041$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,29; 3,04];  $p = 0,002$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In den Subgruppen der Patienten mit intermediärer Prognose und ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied (für Patienten mit intermediärem Risiko: HR [95 %-KI]: 1,14 [0,86; 1,51];  $p = 0,357$ ; für Patienten mit ungünstigem Risiko: HR [95 %-KI]: 0,88 [0,51; 1,51];  $p = 0,644$ ).

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Alter, KPS und IMDC Risikogruppe 1 kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch die Faktoren Alter, KPS und IMDC Risikogruppe 1 als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Geschlecht									
Weiblich	123	101 (82,1)	10,9 [6,1; 15,9]	107	90 (84,1)	5,3 [4,0; 7,0]	0,66 [0,49; 0,88]	0,005	0,006 (86,55 %)
Männlich	306	239 (78,1)	14,1 [12,0; 18,1]	318	225 (70,8)	12,0 [10,1; 18,1]	1,06 [0,88; 1,27]	0,518	
Karnofsky-Leistungsstatus <sup>f</sup>									
90/100	345	276 (80,0)	14,1 [11,9; 17,9]	339	243 (71,7)	11,0 [9,3; 16,1]	1,05 [0,88; 1,25]	0,595	0,032 (78,27 %)
70/80	84	64 (76,2)	12,0 [6,3; 16,7]	86	72 (83,7)	5,0 [3,6; 7,9]	0,69 [0,49; 0,97]	0,033	

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
IMDC Risikogruppe 2									
Günstig oder Intermediär	374	298 (79,7)	13,6 [12,0; 17,1]	373	271 (72,7)	10,3 [8,9; 15,0]	1,02 [0,87; 1,20]	0,801	0,026 (79,95 %)
Ungünstig	55	42 (76,4)	11,6 [7,1; 19,0]	52	44 (84,6)	4,3 [2,6; 9,6]	0,60 [0,39; 0,93]	0,022	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test) f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus.									

Für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht, KPS und IMDC Risikogruppe 2 beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,006$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,49; 0,88];  $p = 0,005$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,06 [0,88; 1,27];  $p = 0,518$ ).

Für die Subgruppen nach KPS ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,032$  in der Subgruppe der Patienten KPS 90/100, kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,05 [0,88; 1,25];  $p = 0,595$ ). In der Subgruppe der Patienten KPS 70/80 zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,49; 0,97];  $p = 0,033$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 2 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,026$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger oder intermediärer Prognose kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,02 [0,87; 1,20];  $p = 0,801$ ). In der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose zeigt sich hingegen ein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,93];  $p = 0,022$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Geschlecht, KPS und IMDC Risikogruppe 2 kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer

scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) durch die Faktoren Geschlecht, KPS und IMDC Risikogruppe 2 als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Karnofsky-Leistungsstatus <sup>f</sup>									
90/100	345	115 (33,3)	Nicht erreicht [-; -]	339	43 (12,7)	Nicht erreicht [-; -]	2,65 [1,86; 3,76]	< 0,001	0,030 (78,84 %)
70/80	84	27 (32,1)	Nicht erreicht [57,3; -]	86	20 (23,3)	Nicht erreicht [-; -]	1,25 [0,70; 2,23]	0,451	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus.

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach KPS beobachten.

Für die Subgruppen nach KPS ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,030$  in der Subgruppe der Patienten KPS 90/100 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 2,65 [1,86; 3,76];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten KPS 70/80 zeigt sich hingegen kein signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,70; 2,23];  $p = 0,451$ ).

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe KPS kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse durch den Faktor KPS als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

**Endpunkt AEOSI gesamt**

Tabelle 4-156: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
AEOSI	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
Geschlecht									
Weiblich	123	74 (60,2)	23,7 [15,3; 36,0]	107	57 (53,3)	22,0 [11,4; 37,1]	0,92 [0,65; 1,31]	0,651	0,013 (83,84 %)
Männlich	306	158 (51,6)	42,1 [33,1; 62,9]	318	109 (34,3)	85,1 [71,0; -]	1,58 [1,24; 2,02]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; KI: Konfidenzintervall.

Für den Endpunkt AEOSI gesamt lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,013$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,65; 1,31];  $p = 0,651$ ). In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,58 [1,24; 2,02];  $p < 0,001$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe Geschlecht kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts AEOSI gesamt durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Für die beiden Teilpopulationen ergibt sich für die Subgruppenanalysen folgendes Bild:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Teilpopulation a)**

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation a)*

Tabelle 4-157: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Alter								
< 65 Jahre								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	3,3 (11,32)	4,4 (1,23)	-0,94	0,217	-	0,037 (77,04%)
Sunitinib	238	228	2,0 (7,55)	5,3 (1,20)	[-2,44; 0,56]		[-;-]	
≥ 65 Jahre								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	1,6 (5,33)	3,9 (1,19)	-3,49	< 0,001	-0,28	
Sunitinib	134	116	2,0 (7,66)	7,3 (1,31)	[-5,38; -1,61]		[-0,43; -0,13]	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
 c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.  
 d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
 f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Alter beobachten.

Für die Subgruppen nach Alter ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,037$  in der Subgruppe der Patienten  $< 65$  Jahre kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,28 [95 %-KI: -0,43; -0,13]) zugunsten Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö – Teilpopulation a)*

Tabelle 4-158: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Diarrhö	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	
<b>Alter</b>								
< 65 Jahre								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	4,7 (11,62)	12,5 (2,38)	2,99	0,042	0,13	0,011
Sunitinib	238	228	5,3 (13,33)	9,5 (2,33)	[0,11; 5,86]		[0,00; 0,25]	(84,60%)
≥ 65 Jahre								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	4,4 (13,80)	15,1 (2,15)	-2,76	0,109	-	
Sunitinib	134	116	4,0 (12,55)	17,8 (2,36)	[-6,15; 0,62]		[-;-]	
<b>Region</b>								
Nordamerika								
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	5,6 (12,57)	15,3 (2,63)	4,94	0,014	0,22	0,003
Sunitinib	89	83	5,6 (14,56)	10,3 (2,71)	[1,02; 8,87]		[0,04; 0,39]	(82,64%)
Westeuropa								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	5,6 (16,58)	14,5 (2,59)	-5,55	0,023	-0,22	
Sunitinib	86	77	6,5 (15,33)	20,0 (2,77)	[-10,34; -0,76]		[-0,41; -0,03]	
Rest der Welt								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	3,7 (10,50)	8,7 (2,74)	1,96	0,210	-	
Sunitinib	197	184	3,8 (11,18)	6,7 (2,81)	[-1,11; 5,02]		[-;-]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC)) c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter und Region beobachten.

Für die Subgruppen nach Alter ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,011$  in der Subgruppe der Patienten  $< 65$  Jahre ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,13 [95 %-KI: 0,00; 0,25]) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,003$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,22 [95 %-KI: 0,04; 0,39]) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,22 [95 %-KI: -0,41; -0,03]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EQ-5D VAS – Teilpopulation a)*

Tabelle 4-159: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EuroQoL visuelle Analogskala	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
Karnofsky-Leistungsstatus <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	285	77,4 (17,39)	-5,9 (1,63)	-0,19	0,849	-	0,028
Sunitinib	309	289	78,8 (17,01)	-5,7 (1,67)	[-2,13; 1,76]		[-;-]	(79,36%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	55	64,3 (17,80)	4,5 (1,83)	5,01	0,022	0,34	
Sunitinib	62	53	66,5 (20,22)	-0,5 (1,95)	[0,75; 9,26]		[0,05; 0,63]	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.  
d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.  
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges´ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.  
g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus;  
MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, EQ-5D VAS, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppe nach KPS beobachten.

Für die Subgruppen nach KPS ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,028$  in der Subgruppe der Patienten mit einem KPS 90/100 kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit einem KPS 70/80 ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,34 [95 %-KI: 0,05; 0,63]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation a) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Alter, Region und KPS kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen von Teilpopulation a) durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand in Teilpopulation a) durch die Faktoren Alter, Region und KPS als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Teilpopulation a)**

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion – Teilpopulation a)*

Tabelle 4-160: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwert-differenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
IMDC Risikogruppe 1								
Günstig								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	88,7 (14,54)	-9,2 (1,59)	-2,15	0,119	-	0,030 (78,84%)
Sunitinib	129	123	88,8 (15,49)	-7,1 (1,53)	[-4,87; 0,56]		[-;-]	
Intermediär								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	84,8 (17,58)	-3,7 (1,74)	1,88	0,131	-	
Sunitinib	243	221	85,4 (18,12)	-5,6 (1,73)	[-0,56; 4,32]		[-;-]	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
 c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.  
 d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und den Stratifizierungsfaktoren IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
 f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,030$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose und in der Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation a) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen von Teilpopulation a) durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Teilpopulation a) durch den Faktor IMDC Risikogruppe 1 als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Teilpopulation a)

Tabelle 4-161: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Region									
Nordamerika	91	91 (100,0)	0,4 [0,3; 0,6]	89	89 (100,0)	1,0 [0,9; 1,3]	1,43 [1,06; 1,93]	0,018	0,017 (75,37 %)
Westeuropa	87	87 (100,0)	0,9 [0,4; 1,1]	87	87 (100,0)	1,1 [0,7; 1,6]	0,89 [0,65; 1,20]	0,439	
Rest der Welt	196	192 (98,0)	1,7 [1,1; 2,6]	197	197 (100,0)	1,7 [1,4; 2,1]	0,86 [0,71; 1,06]	0,155	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Für die Teilpopulation a) lässt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Region beobachten.

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,017$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,43 [1,06; 1,93];  $p = 0,018$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa und der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (für Westeuropa: HR [95 %-KI]: 0,89 [0,65; 1,20];  $p = 0,439$ ; für Rest der Welt: HR [95 %-KI]: 0,86 [0,71; 1,06];  $p = 0,155$ ).

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation a) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe Region kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt in Teilpopulation a) durch den Faktor Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Teilpopulation a)

Tabelle 4-162: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>			
IMDC Risikogruppe 1									
Günstig	137 60 (43,8)	96,4 [65,3; -]	130 32 (24,6)	Nicht erreicht [105,1; -]	1,98 [1,29; 3,04]	0,002	0,035 (77,43 %)		
Intermediär	237 107 (45,1)	81,0 [61,4; -]	243 91 (37,4)	Nicht erreicht [69,1; -]	1,14 [0,86; 1,51]	0,357			

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Für die Teilpopulation a) lässt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 beobachten.

Für die Subgruppen nach IMDC Risikogruppe 1 ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,035$  in der Subgruppe der Patienten mit günstiger Prognose ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,29; 3,04];  $p = 0,002$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten mit intermediärer Prognose zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,14 [0,86; 1,51];  $p = 0,357$ ) von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation a) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe IMDC Risikogruppe 1 kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Teilpopulation a) durch den Faktor IMDC Risikogruppe 1 als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Teilpopulation a)

Tabelle 4-163: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Geschlecht									
Weiblich	111	90 (81,1)	12,0 [6,3; 18,1]	92	77 (83,7)	4,4 [4,0; 6,9]	0,64 [0,47; 0,87]	0,004	0,002 (89,96 %)
Männlich	263	208 (79,1)	14,1 [12,0; 19,0]	281	194 (69,0)	16,1 [10,9; 22,7]	1,15 [0,95; 1,40]	0,159	
Region									
Nordamerika	91	80 (87,9)	9,1 [6,1; 13,1]	89	60 (67,4)	13,6 [9,1; 22,7]	1,50 [1,07; 2,10]	0,017	0,045 (67,87 %)
Westeuropa	87	77 (88,5)	12,0 [9,3; 12,4]	87	76 (87,4)	7,0 [4,3; 14,0]	0,93 [0,68; 1,28]	0,661	
Rest der Welt	196	141 (71,9)	20,4 [15,4; 29,7]	197	135 (68,5)	10,6 [8,6; 18,0]	0,91 [0,72; 1,16]	0,457	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Für die Teilpopulation a) lässt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und Region beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,002$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,64 [0,47; 0,87];  $p = 0,004$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,95; 1,40];  $p = 0,159$ ).

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,045$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,50 [1,07; 2,10];  $p = 0,017$ ) zuungunsten von Pembrolizumab in

Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa und der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (für Westeuropa: HR [95 %-KI]: 0,93 [0,68; 1,28];  $p = 0,661$ ; für Rest der Welt: HR [95 %-KI]: 0,91 [0,72; 1,16];  $p = 0,457$ ).

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation a) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Geschlecht und Region kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in Teilpopulation a) durch die Faktoren Geschlecht und Region als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

### Endpunkt AEOSI gesamt – Teilpopulation a)

Tabelle 4-164: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Geschlecht									
Weiblich	111	69 (62,2)	23,7 [15,3; 34,1]	92	52 (56,5)	18,9 [10,1; 37,1]	0,90 [0,63; 1,30]	0,579	0,011 (84,49 %)
Männlich	263	139 (52,9)	49,4 [31,0; 70,1]	281	99 (35,2)	85,1 [71,0; -]	1,61 [1,24; 2,08]	< 0,001	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium;  
KI: Konfidenzintervall.

Für die Teilpopulation a) lässt sich für den Endpunkt AEOSI gesamt eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,011$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,63; 1,30];  $p = 0,579$ ). In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,61 [1,24; 2,08];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation a) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Geschlecht kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des

multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts AEOSI gesamt in Teilpopulation a) durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Teilpopulation b)**

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-165: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	
Geschlecht								
Weiblich								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	26,7 (28,78)	9,0 (4,98)	2,76	0,727	-	0,039 (76,63%)
Sunitinib	14	11	20,2 (17,08)	6,3 (6,74)	[-14,03; 19,55]		[-;-]	
Männlich								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	34,2 (26,52)	-2,4 (4,19)	-15,85	0,001	-0,70	[-1,10; -0,29]
Sunitinib	37	31	41,2 (27,40)	13,5 (4,59)	[-25,07; -6,63]			
Region								
Nordamerika								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	33,3 (30,43)	0,3 (5,24)	-0,36	0,952	-	0,045 (67,82%)
Sunitinib	13	10	48,9 (28,78)	0,7 (4,82)	[-12,73; 12,01]		[-;-]	
Westeuropa								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	45,8 (31,66)	-6,0 (6,15)	-25,84	0,005	-1,12	[-1,86; -0,37]
Sunitinib	14	11	46,5 (26,68)	19,8 (8,03)	[-43,11; -8,58]			
Rest der Welt								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	23,2 (17,38)	4,6 (3,97)	-10,18	0,069	-	[-;-]
Sunitinib	24	21	23,8 (20,57)	14,8 (4,58)	[-21,18; 0,82]			

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Wert für Interaktions-test (I <sup>2</sup> )	
EORTC QLQ-C30 Erschöpfung	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>	Standardisierte Mittelwert-differenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Hautfarbe									
Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	33,0 (27,40)	1,8 (3,48)	-10,92 [-19,15; -2,70]	0,010	-0,50 [-0,88; -0,12]	0,028 (79,27%)	
Sunitinib	43	35	37,8 (25,31)	12,8 (3,73)					
Nicht-Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	24,7 (19,86)	-5,8 (5,41)	-30,25 [-48,77; -11,73]	0,006	-1,49 [-2,41; -0,58]		
Sunitinib	8	7	25,4 (32,53)	24,5 (6,04)					
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))</p> <p>c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.</p> <p>d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.</p> <p>e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz &lt; 0,05 ist.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.</p>									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Erschöpfung des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht, Region und Hautfarbe beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,039$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der männlichen Patienten ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,70 [95 %-KI: -1,10; -0,29]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,045$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika und der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = -1,12 [95 %-KI: -1,86; -0,37]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach Hautfarbe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,028$  in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,50 [95 %-KI: -0,88; -0,12]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = -1,49 [95 %-KI: -2,41; -0,58]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 in der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-166: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
					Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Anzahl der metastasierten Organe								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	6,7 (14,91)	-10,5 (8,21)	-33,02 [-63,66; -2,38]	0,040	-1,80 [-3,48; -0,13]	0,021 (81,21%)
Sunitinib	8	5	3,3 (7,45)	22,5 (8,26)				
≥2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	8,1 (19,03)	1,7 (2,18)	-5,99 [-11,44; -0,54]	0,032	-0,38 [-0,72; -0,03]	
Sunitinib	43	37	9,0 (17,39)	7,7 (2,43)				

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
 c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.  
 d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
 f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach der Anzahl metastasierter Organe beobachten.

Für die Subgruppen nach der Anzahl metastasierter Organe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,021$  in der Subgruppe der Patienten mit einem metastasierten Organ ein signifikanter Unterschied (SMD = -1,80 [95 %-KI: -3,48; -0,13]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten mit  $\geq 2$  metastasierten Organen ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,38 [95 %-KI: -0,72; -0,03]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-167: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Schmerzen	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Hautfarbe									
Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib		44	37	23,4 (29,78)	0,3 (3,49)	-3,96	0,343	-	0,027 (79,59%)
Sunitinib		43	35	29,5 (30,00)	4,2 (3,69)	[-12,26; 4,33]		[-;-]	
Nicht-Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib		9	9	27,8 (25,00)	-19,3 (6,08)	-28,12	0,014	-1,24	
Sunitinib		8	7	42,9 (44,99)	8,8 (7,92)	[-49,70; -6,55]		[-2,20; -0,29]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC)) c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Hautfarbe beobachten.

Für die Subgruppen nach Hautfarbe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,027$  in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = -1,24 [95 %-KI: -2,20; -0,29]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-168: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Appetitverlust	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Alter									
< 65 Jahre									
Pembrolizumab + Axitinib		37	34	24,5 (34,14)	-5,5 (3,96)	-12,60	0,012	-0,50	0,036 (77,28%)
Sunitinib		38	35	31,4 (37,00)	7,1 (4,07)	[-22,32; -2,88]		[-0,88; -0,11]	
≥ 65 Jahre									
Pembrolizumab + Axitinib		18	14	23,8 (30,46)	9,9 (4,59)	8,14	0,367	-	
Sunitinib		13	7	19,0 (17,82)	1,7 (7,39)	[-11,03; 27,31]		[-;-]	
Karnofsky-Leistungsstatus <sup>g</sup>									
90/100									
Pembrolizumab + Axitinib		33	29	25,3 (35,25)	-0,2 (4,66)	-11,64	0,027	-0,46	0,013 (83,92%)
Sunitinib		28	24	16,7 (21,98)	11,5 (5,44)	[-21,87; -1,41]		[-0,87; -0,06]	
70/80									
Pembrolizumab + Axitinib		22	19	22,8 (29,51)	4,0 (4,53)	8,19	0,197	-	
Sunitinib		23	18	46,3 (41,44)	-4,2 (5,03)	[-4,57; 20,95]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1									
Pembrolizumab + Axitinib		18	15	17,8 (17,21)	10,0 (4,65)	13,22	0,030	0,64	0,011 (84,44%)
Sunitinib		14	11	36,4 (37,87)	-3,2 (4,84)	[1,43; 25,01]		[0,07; 1,22]	
CPS ≥ 1									
Pembrolizumab + Axitinib		33	30	30,0 (38,51)	-3,4 (5,01)	-8,12	0,203	-	
Sunitinib		33	28	27,4 (34,01)	4,7 (5,79)	[-20,81; 4,56]		[-;-]	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.  
d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.  
e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.  
g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; KPS: Karnofsky-Leistungsstatus; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Alter, KPS und Ausprägung der PD-L1 Expression beobachten.

Für die Subgruppen nach Alter ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,036$  in der Subgruppe der Patienten  $< 65$  Jahre ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,50 [95 %-KI: -0,88; -0,11]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten  $\geq 65$  Jahre ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Für die Subgruppen nach KPS ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,013$  in der Subgruppe der Patienten mit einem KPS 90/100 ein signifikanter Unterschied (SMD = -0,46 [95 %-KI: -0,87; -0,06]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert -0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten mit einem KPS 70/80 ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Für die Subgruppen nach Ausprägung der PD-L1 Expression ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,011$  in der Subgruppe der Patienten mit CPS  $< 1$  ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,64 [95 %-KI: 0,07; 1,22]) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. In der Subgruppe der Patienten mit CPS  $\geq 1$  ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-169: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Verstopfung	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Anzahl der metastasierten Organe									
1									
Pembrolizumab + Axitinib		5	5	33,3 (47,14)	-21,2 (8,31)	-30,33	0,069	-	0,039 (76,53%)
Sunitinib		8	5	6,7 (14,91)	9,1 (8,72)	[-64,57; 3,91]		[-;-]	
≥2									
Pembrolizumab + Axitinib		50	43	20,2 (31,82)	-2,0 (3,21)	-3,98	0,323	-	
Sunitinib		43	37	14,4 (22,96)	2,0 (3,56)	[-11,94; 3,99]		[-;-]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC)) c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in der Subgruppe nach Anzahl der metastasierten Organe beobachten.

Für die Subgruppen nach Anzahl der metastasierten Organe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,039$  in der Subgruppe der Patienten mit einem metastasierten Organ und in der Subgruppe der Patienten mit  $\geq 2$  metastasierten Organen kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-170: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Diarrhö	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Hautfarbe									
Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib		44	37	1,8 (7,64)	9,0 (3,06)	-1,03	0,777	-	0,027 (79,63%)
Sunitinib		43	35	2,9 (12,45)	10,0 (3,27)	[-8,22; 6,17]		[-;-]	
Nicht-Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib		9	9	0,0 (0,00)	16,4 (5,75)	19,24	0,036	0,74	
Sunitinib		8	7	0,0 (0,00)	-2,9 (6,15)	[1,46; 37,02]		[0,06; 1,42]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC)) c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Hautfarbe beobachten.

Für die Subgruppen nach Hautfarbe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,027$  in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,74 [95 %-KI: 0,06; 1,42]) zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*FKSI-DRS – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-171: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand (FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	FKSI-DRS Gesamtscore	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Region									
Nordamerika									
Pembrolizumab + Axitinib		10	9	29,4 (3,57)	0,4 (0,91)	-0,77 [-3,16; 1,61]	0,499	-	0,003 (82,60%)
Sunitinib		13	10	24,8 (3,94)	1,1 (0,81)				
Westeuropa									
Pembrolizumab + Axitinib		19	16	27,3 (4,81)	1,6 (1,22)	5,66 [2,33; 9,00]	0,002	1,27 [0,52; 2,01]	
Sunitinib		14	11	28,2 (3,95)	-4,1 (1,55)				
Rest der Welt									
Pembrolizumab + Axitinib		26	23	30,3 (4,73)	1,1 (0,85)	2,56 [0,19; 4,92]	0,035	0,56 [0,04; 1,07]	
Sunitinib		24	21	29,7 (5,85)	-1,4 (0,98)				
Hautfarbe									
Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib		44	37	29,5 (4,02)	0,4 (0,81)	2,09 [0,16; 4,02]	0,035	0,45 [0,03; 0,87]	0,007 (86,13%)
Sunitinib		43	35	28,3 (5,10)	-1,7 (0,87)				
Nicht-Weiß									
Pembrolizumab + Axitinib		9	9	28,9 (6,57)	3,7 (1,06)	6,89 [3,42; 10,36]	0,002	1,80 [0,89; 2,70]	
Sunitinib		8	7	27,3 (6,47)	-3,2 (1,13)				
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC)) c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges's g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.									

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik, FKSI-DRS, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Region und Hautfarbe beobachten.

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,003$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa und in der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = 1,27 [95 %-KI: 0,52; 2,01]; SMD = 0,56 [95 %-KI: 0,04; 1,07]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g bei der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa den Wert 0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. Da das 95 %-KI zu Hedges' g bei der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach Hautfarbe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,007$  in der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe und in der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,45 [95 %-KI: 0,03; 0,87]; SMD = 1,80 [95 %-KI: 0,89; 2,70]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g bei der Subgruppe der Patienten mit weißer Hautfarbe den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden. Da das 95 %-KI zu Hedges' g bei der Subgruppe der Patienten mit nicht-weißer Hautfarbe den Wert 0,2 nicht miteinschließt, kann von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation b) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Geschlecht, KPS, Region, Ausprägung der PD-L1 Expression, Hautfarbe und Anzahl der metastasierten Organe kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen von Teilpopulation b) durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Krankheitssymptomatik in Teilpopulation b) durch die Faktoren Geschlecht, KPS, Region, Ausprägung der PD-L1 Expression, Hautfarbe und Anzahl der metastasierten Organe als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Teilpopulation b)**

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-172: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>				Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>		Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]
Region								
Nordamerika								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	74,8 (26,41)	2,1 (5,17)	-8,35 [-20,73; 4,03]	0,171	-	0,012 (77,20%)
Sunitinib	13	10	64,7 (29,49)	10,5 (4,74)				
Westeuropa								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	65,4 (28,52)	0,5 (5,99)	17,77 [1,44; 34,09]	0,034	0,84 [0,07; 1,62]	
Sunitinib	14	11	69,1 (27,53)	-17,2 (7,58)				
Rest der Welt								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	83,2 (13,61)	-2,4 (3,65)	9,60 [-0,63; 19,84]	0,065	-	-
Sunitinib	24	21	79,4 (21,70)	-12,0 (4,29)				

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
 c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.  
 d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
 f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Region beobachten.

Für die Subgruppen nach Region ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,012$  in der Subgruppe der Patienten aus Nordamerika und in der Subgruppe der Patienten aus dem Rest der Welt kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der Patienten aus Westeuropa ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,84 [95 %-KI: 0,07; 1,62]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
					Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Geschlecht								
Weiblich								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	81,7 (14,59)	-1,8 (4,04)	-5,15	0,429	-	0,049 (74,26%)
Sunitinib	14	11	83,3 (19,72)	3,4 (5,37)	[-18,85; 8,56]		[-;-]	
Männlich								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	79,4 (21,20)	3,0 (2,93)	8,81	0,009	0,55	
Sunitinib	37	31	70,7 (20,96)	-5,8 (3,24)	[2,26; 15,36]		[0,14; 0,96]	
Anzahl der metastasierten Organe								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	75,0 (24,30)	13,3 (7,34)	25,50	0,057	-	0,042 (75,83%)
Sunitinib	8	5	75,0 (22,82)	-12,2 (6,85)	[-1,24; 52,24]		[-;-]	
≥2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	80,4 (19,58)	3,1 (2,50)	4,92	0,122	-	
Sunitinib	43	37	73,9 (21,26)	-1,9 (2,86)	[-1,35; 11,20]		[-;-]	
a: Datenschnitt: 02. Januar 2019 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC)) c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen. d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet. e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet. f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.								

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht und der Anzahl metastasierter Organe beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,049$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib. In der Subgruppe der männlichen Patienten ergibt sich ein signifikanter Unterschied (SMD = 0,55 [95 %-KI: 0,14; 0,96]) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Da das 95 %-KI zu Hedges' g den Wert 0,2 miteinschließt, kann nicht sicher von einem klinisch relevanten Effekt ausgegangen werden.

Für die Subgruppen nach der Anzahl metastasierter Organe ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,042$  in der Subgruppe der Patienten mit einem metastasierten Organ und in der Subgruppe der Patienten mit  $\geq 2$  metastasierte Organe kein signifikanter Unterschied zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion – Teilpopulation b)*

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )	
						Mittelwertdifferenz <sup>e</sup> [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwertdifferenz <sup>f</sup> [95 %-KI]		
Geschlecht									
Weiblich									
Pembrolizumab + Axitinib		12	10	88,3 (22,29)	-2,0 (3,09)	-8,06 [-18,38; 2,26]	0,117	-	0,028 (79,27%)
Sunitinib		14	11	93,9 (8,41)	6,1 (4,28)				
Männlich									
Pembrolizumab + Axitinib		43	38	89,9 (16,23)	-4,0 (2,93)	4,78 [-1,65; 11,21]	0,143	-	
Sunitinib		37	31	89,2 (18,03)	-8,8 (3,09)				

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
 b: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
 c: Anzahl der Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen.  
 d: Mittelwert und Standardabweichung (SD) zu Baseline werden auf Basis der Anzahl an Patienten für die Werte für die Analyse zur Verfügung stehen berechnet.  
 e: MMRM: Änderung zu Baseline mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Wert zu Baseline und dem Stratifizierungsfaktor Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt) als Kovariablen. Die Zeit wurde als kontinuierliche Variable im Modell verwendet. Für das Modell wurde die „Spatial Power“ Kovarianzmatrix verwendet.  
 f: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges’ s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz < 0,05 ist.  
 EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed-Effect Model Repeated Measures; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30, lässt sich eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,028$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten und in der Subgruppe der männlichen Patienten kein signifikanter Unterschied.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation b) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei den Subgruppen Geschlecht, Region und Anzahl metastasierter Organe kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen von Teilpopulation b) durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität in Teilpopulation b) durch die Faktoren Geschlecht, Region und Anzahl metastasierter Organe als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

**Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt – Teilpopulation b)**

Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
Geschlecht									
Weiblich	12	12 (100,0)	0,4 [0,1; 2,0]	15	15 (100,0)	0,7 [0,3; 1,1]	1,48 [0,67; 3,25]	0,334	0,026 (79,77 %)
Männlich	43	40 (93,0)	1,6 [0,9; 3,1]	37	37 (100,0)	1,1 [0,7; 2,0]	0,51 [0,31; 0,84]	0,008	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall.

Für die Teilpopulation b) lässt sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Geschlecht beobachten.

Für die Subgruppen nach Geschlecht ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,026$  in der Subgruppe der weiblichen Patienten kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,48 [0,67; 3,25];  $p = 0,334$ ). In der Subgruppe der männlichen Patienten zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,31; 0,84];  $p = 0,008$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib.

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation b) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe Geschlecht kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gesamt in Teilpopulation b) durch den Faktor Geschlecht als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

**Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Teilpopulation b)**

Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	18	7 (38,9)	58,9 [22,1; -]	15	10 (66,7)	6,1 [2,1; -]	0,21 [0,07; 0,64]	0,006	0,002 (89,59 %)
CPS ≥ 1	33	20 (60,6)	12,0 [6,7; -]	33	12 (36,4)	67,7 [28,1; -]	1,71 [0,83; 3,53]	0,148	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
CPS: Combined Positive Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall;  
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für die Teilpopulation b) lässt sich für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Ausprägung der PD-L1 Expression beobachten.

Für die Subgruppen nach Ausprägung der PD-L1 Expression ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p = 0,002$  in der Subgruppe der Patienten mit einem CPS < 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,21 [0,07; 0,64];  $p = 0,006$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten mit einem CPS ≥ 1 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,71 [0,83; 3,53];  $p = 0,148$ ).

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation b) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe Ausprägung der PD-L1 Expression kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Teilpopulation b) durch den Faktor Ausprägung der PD-L1 Expression als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

**Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) – Teilpopulation b)**

Tabelle 4-177: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Wert für Interaktionstest (I <sup>2</sup> )
	Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]		Patienten mit Ereignis N <sup>b</sup>	Mediane Ereigniszeit <sup>c</sup> in Wochen [95 %-KI]		Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	18	10 (55,6)	19,0 [7,6; -]	15	14 (93,3)	2,6 [1,1; 4,1]	0,16 [0,06; 0,42]	< 0,001	< 0,001 (91,18 %)
CPS ≥ 1	33	29 (87,9)	6,7 [5,4; 11,6]	33	26 (78,8)	7,0 [4,1; 12,1]	1,07 [0,63; 1,82]	0,799	

a: Datenschnitt: 02. Januar 2019  
b: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated Population; Population Teilpopulation b) (ungünstige Prognose (IMDC))  
c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode  
d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate  
e: zweiseitiger p-Wert (Wald Test)  
CPS: Combined Positive Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KI: Konfidenzintervall;  
PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1.

Für die Teilpopulation b) lässt sich für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) eine potentielle Effektmodifikation in den Subgruppen nach Ausprägung der PD-L1 Expression beobachten.

Für die Subgruppen nach Ausprägung der PD-L1 Expression ergibt sich bei einem p-Wert des Interaktionstests von  $p < 0,001$  in der Subgruppe der Patienten mit einem CPS < 1 ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,06; 0,42];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib. In der Subgruppe der Patienten mit einem CPS ≥ 1 zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,07 [0,63; 1,82];  $p = 0,799$ ).

Zusammenfassend ist keine unmittelbare medizinische, biologische oder physiologische Rationale, die eine solche Effektmodifikation in Teilpopulation b) erklären könnte, erkennbar. Auch gibt es bei der Subgruppe Ausprägung der PD-L1 Expression kein erkennbares Muster von weiteren Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg. Im Hinblick auf die Problematik des multiplen Testens insbesondere im Zusammenhang mit der großen Anzahl an Tests, die für die Subgruppenanalysen durchgeführt werden, wird insgesamt nur von einer scheinbaren Effektmodifikation des Endpunkts Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) in Teilpopulation b) durch den Faktor Ausprägung der PD-L1 Expression als Folge eines falsch positiven Interaktionstests ausgegangen.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Daten zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib stehen in Form der direkt mit der zVT vergleichenden Studie KEYNOTE 426 zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 426 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Die Zulassung der vom G-BA definierten Teilpopulationen basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426.
- In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib geprüft.
- Eine Darstellung nach den vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.
- Im Dossier werden die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikogruppe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter Effektmofifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Ergänzend werden die Ergebnisse für die Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib dargestellt.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstig, intermediär, ungünstig) und Region (Nordamerika, Westeuropa, Rest der Welt) in die zwei Studienarme: Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen in Kombination mit Axitinib 5 mg oral zweimal

täglich oder Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die Studie KEYNOTE 426 berichtet die für die vorliegende Nutzenbewertung patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Im Folgenden werden die Ergebnisse in den einzelnen Endpunktkategorien zusammengefasst, eine entsprechende Übersicht bietet Tabelle 4-178.

Tabelle 4-178: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Studie KEYNOTE 426

Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab+Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab+Axitinib vs. Sunitinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
<b>Mortalität</b>								
Gesamtüberleben	432 <sup>f</sup>	84 (19,4)	Nicht erreicht [25,2; -]	429 <sup>f</sup>	122 (28,4)	Nicht erreicht [-; -]	0,59 [0,45; 0,78]	< 0,001
<b>Morbidität</b>								
Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod	432 <sup>f</sup>	167 (38,7)	Nicht erreicht [23,5; -]	429 <sup>f</sup>	244 (56,9)	13,9 [11,7; 16,4]	0,53 [0,43; 0,64]	< 0,001
Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	N (n) <sup>g</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>h</sup>	N (n) <sup>g</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)	Mittlere Änderung zu Baseline (SE) <sup>h</sup>	Mittelwert-differenz [95 %-KI] p-Wert	Standardisierte Mittelwert-differenz [95 %-KI] <sup>i</sup>
<b>Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand</b>								
Änderung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Erschöpfung (Fatigue)	428 <sup>j</sup> (391)	21.6 (20.63)	8.9 (0.87)	423 <sup>j</sup> (386)	22.5 (21.75)	9.1 (0.90)	-0.24 [-2.28; 1.80] p = 0.815	-
Übelkeit und Erbrechen	428 <sup>j</sup> (391)	3.2 (10.98)	4.2 (0.50)	423 <sup>j</sup> (386)	2.7 (9.18)	6.6 (0.51)	-2.36 [-3.52; -1.20] p < 0.001	-0.18 [-0.28; -0.09]
Schmerzen	428 <sup>j</sup> (391)	17.3 (22.54)	2.7 (0.87)	423 <sup>j</sup> (386)	18.7 (23.91)	3.4 (0.91)	-0.67 [-2.73; 1.39] p = 0.521	-
Dyspnoe	428 <sup>j</sup> (391)	12.4 (21.18)	5.1 (0.90)	423 <sup>j</sup> (386)	12.3 (20.65)	7.6 (0.92)	-2.49 [-4.61; -0.37] p = 0.021	-0.13 [-0.23; -0.02]
Schlaflosigkeit	428 <sup>j</sup> (391)	20.1 (24.67)	-0.0 (0.86)	423 <sup>j</sup> (386)	20.7 (27.22)	1.7 (0.89)	-1.71 [-3.74; 0.32] p = 0.098	-
Appetitverlust	428 <sup>j</sup> (391)	9.6 (20.42)	9.1 (1.00)	423 <sup>j</sup> (386)	11.1 (21.75)	11.9 (1.04)	-2.82 [-5.16; -0.47] p = 0.019	-0.12 [-0.21; -0.02]
Verstopfung	428 <sup>j</sup> (391)	11.1 (22.69)	1.4 (0.78)	423 <sup>j</sup> (386)	9.8 (19.51)	2.0 (0.80)	-0.56 [-2.39; 1.27] p = 0.550	-
Diarrhö	428 <sup>j</sup> (391)	4.2 (12.04)	13.4 (0.88)	423 <sup>j</sup> (386)	4.6 (12.91)	12.5 (0.91)	0.91 [-1.16; 2.97] p = 0.389	-
Änderung des FKSI-DRS über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Gesamtscore	428 <sup>j</sup> (397)	31.5 (4.19)	-1.2 (0.17)	423 <sup>j</sup> (386)	31.5 (4.16)	-1.2 (0.18)	-0.00 [-0.40 0.40] p = 0.990	-
Änderung der EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
EQ-5D VAS	428 <sup>j</sup> (387)	73.8 (18.69)	-3.5 (0.73)	421 <sup>j</sup> (384)	75.3 (19.05)	-5.0 (0.74)	1.47 [-0.25; 3.19] p = 0.093	-

Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	Mittlere Änderung zu Baseline			Mittlere Änderung zu Baseline			Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Standardisierte Mittelwert-differenz [95 %-KI] <sup>i</sup>
	N (n) <sup>g</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)	(SE) <sup>h</sup>	N (n) <sup>g</sup>	Mittelwert zu Baseline (SD)	(SE) <sup>h</sup>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>								
Änderungen in den EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen über den Beobachtungszeitraum insgesamt								
Globaler Gesundheitsstatus	428 <sup>j</sup> (391)	71.0 (21.05)	-5.2 (0.76)	423 <sup>j</sup> (386)	72.8 (20.45)	-7.2 (0.78)	2.00 [0.21; 3.79] p = 0.028	0.12 [0.01; 0.22]
Körperliche Funktion	428 <sup>j</sup> (391)	85.0 (17.81)	-4.7 (0.76)	423 <sup>j</sup> (386)	85.2 (18.77)	-5.6 (0.78)	0.99 [-0.80; 2.78] p = 0.278	-
Rollenfunktion	428 <sup>j</sup> (391)	84.1 (23.41)	-9.4 (1.04)	423 <sup>j</sup> (386)	83.7 (25.59)	-10.7 (1.07)	1.26 [-1.19; 3.72] p = 0.312	-
Emotionale Funktion	428 <sup>j</sup> (391)	81.9 (18.12)	1.9 (0.68)	423 <sup>j</sup> (386)	80.9 (20.08)	0.6 (0.70)	1.34 [-0.28; 2.95] p = 0.105	-
Kognitive Funktion	428 <sup>j</sup> (391)	91.4 (14.80)	-3.2 (0.64)	423 <sup>j</sup> (386)	90.6 (14.24)	-4.1 (0.66)	0.89 [-0.63; 2.41] p = 0.249	-
Soziale Funktion	428 <sup>j</sup> (391)	86.8 (21.66)	-5.3 (0.95)	423 <sup>j</sup> (386)	85.8 (23.21)	-8.1 (0.98)	2.86 [0.62; 5.10] p = 0.013	0.14 [0.03; 0.25]
Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup> [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>								
UE gesamt	429 <sup>k</sup>	422 (98,4)	1,0 [0,9; 1,1]	425 <sup>k</sup>	425 (100,0)	1,3 [1,1; 1,6]	0,92 [0,80; 1,06]	0,243
Schwerwiegende UE	429 <sup>k</sup>	196 (45,7)	81,9 [62,4; 98,9]	425 <sup>k</sup>	148 (34,8)	105,1 [88,9; -]	1,29 [1,04; 1,60]	0,020
Schwere UE (CTCAE-Grad 3–5)	429 <sup>k</sup>	340 (79,3)	13,1 [11,9; 16,1]	425 <sup>k</sup>	315 (74,1)	10,1 [7,0; 11,6]	0,96 [0,83; 1,12]	0,632
Therapieabbruch wegen UE	429 <sup>k</sup>	142 (33,1)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	63 (14,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,20 [1,63; 2,96]	< 0,001
<b>Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)</b>								
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)</b>								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 <sup>k</sup>	74 (17,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	213 (50,1)	37,1 [22,0; 72,0]	0,22 [0,17; 0,29]	< 0,001
Augenerkrankungen	429 <sup>k</sup>	46 (10,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	60 (14,1)	Nicht erreicht [-; -]	0,64 [0,43; 0,94]	0,023
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	429 <sup>k</sup>	340 (79,3)	9,7 [7,4; 12,3]	425 <sup>k</sup>	341 (80,2)	2,9 [2,3; 3,6]	0,75 [0,64; 0,87]	< 0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429 <sup>k</sup>	283 (66,0)	14,7 [9,0; 20,7]	425 <sup>k</sup>	309 (72,7)	4,1 [3,7; 6,1]	0,75 [0,63; 0,88]	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	429 <sup>k</sup>	234 (54,5)	40,9 [31,6; 50,9]	425 <sup>k</sup>	173 (40,7)	78,6 [47,3; -]	1,30 [1,07; 1,59]	0,008
Erkrankungen des Nervensystems	429 <sup>k</sup>	196 (45,7)	75,9 [47,3; -]	425 <sup>k</sup>	233 (54,8)	19,1 [11,7; 38,1]	0,63 [0,52; 0,77]	< 0,001

Studie: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup>	Patienten mit Ereignis		Mediane Ereigniszeit <sup>b,c</sup>	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>d,e</sup>
	N	n (%)	[95 %-KI]	N	n (%)	[95 %-KI]		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 <sup>k</sup>	150 (35,0)	Nicht erreicht [92,1; -]	425 <sup>k</sup>	103 (24,2)	Nicht erreicht [-; -]	1,37 [1,07; 1,76]	0,013
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429 <sup>k</sup>	258 (60,1)	27,7 [20,4; 38,1]	425 <sup>k</sup>	177 (41,6)	89,9 [59,3; -]	1,58 [1,30; 1,91]	< 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	429 <sup>k</sup>	248 (57,8)	25,0 [16,3; 36,3]	425 <sup>k</sup>	281 (66,1)	9,7 [8,1; 11,1]	0,68 [0,58; 0,81]	< 0,001
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)</b>								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 <sup>k</sup>	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	11 (2,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,24 [0,07; 0,86]	0,028
Endokrine Erkrankungen	429 <sup>k</sup>	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	5,79 [1,31; 25,70]	0,021
Leber- und Gallenerkrankungen	429 <sup>k</sup>	20 (4,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	2,33 [1,03; 5,30]	0,043
Untersuchungen	429 <sup>k</sup>	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	4 (0,9)	Nicht erreicht [-; -]	3,11 [1,01; 9,54]	0,047
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 <sup>k</sup>	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	2,80 [1,19; 6,58]	0,019
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)</b>								
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	429 <sup>k</sup>	7 (1,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	83 (19,5)	Nicht erreicht [-; -]	0,07 [0,03; 0,15]	< 0,001
Endokrine Erkrankungen	429 <sup>k</sup>	16 (3,7)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	1 (0,2)	Nicht erreicht [-; -]	13,88 [1,84; 104,64]	0,011
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	429 <sup>k</sup>	41 (9,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	58 (13,6)	Nicht erreicht [-; -]	0,60 [0,40; 0,89]	0,012
Leber- und Gallenerkrankungen	429 <sup>k</sup>	29 (6,8)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	13 (3,1)	Nicht erreicht [-; -]	2,05 [1,06; 3,94]	0,032
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	429 <sup>k</sup>	37 (8,6)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	50 (11,8)	Nicht erreicht [-; -]	0,62 [0,40; 0,95]	0,027
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	429 <sup>k</sup>	35 (8,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	16 (3,8)	Nicht erreicht [-; -]	2,04 [1,13; 3,68]	0,018
<b>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC)</b>								
Leber- und Gallenerkrankungen	429 <sup>k</sup>	21 (4,9)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	9,84 [2,31; 41,97]	0,002
Untersuchungen	429 <sup>k</sup>	39 (9,1)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	2 (0,5)	Nicht erreicht [-; -]	18,32 [4,42; 75,88]	< 0,001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	429 <sup>k</sup>	13 (3,0)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	3 (0,7)	Nicht erreicht [-; -]	3,53 [1,00; 12,40]	0,049

<b>Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI)</b>								
AEOSI gesamt	429 <sup>k</sup>	232 (54,1)	36,1 [29,9; 50,1]	425 <sup>k</sup>	166 (39,1)	71,7 [54,4; 90,9]	1,37 [1,13; 1,68]	0,002
Schwerwiegende AEOSI	429 <sup>k</sup>	48 (11,2)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	6 (1,4)	Nicht erreicht [-; -]	7,23 [3,09; 16,91]	< 0,001
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	429 <sup>k</sup>	53 (12,4)	Nicht erreicht [-; -]	425 <sup>k</sup>	8 (1,9)	Nicht erreicht [-; -]	5,81 [2,76; 12,23]	< 0,001
<p>a: Datenschnitt: 02. Januar 2019</p> <p>b: für Wirksamkeitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Monaten, für Sicherheitsendpunkte: Mediane Ereigniszeit in Wochen</p> <p>c: Produkt-Limit (Kaplan-Meier) Methode</p> <p>d: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit der Behandlung als Kovariate; stratifiziert nach IMDC-Risikogruppe (günstig vs. intermediär vs. ungünstig) und Region (Nordamerika vs. Westeuropa vs. Rest der Welt)</p> <p>e: zweiseitiger p-Wert (Wald-Test)</p> <p>f: Anzahl der Patienten: Intention To Treat (ITT)</p> <p>g: Patienten mit fehlenden Werten zu Baseline wurden ausgeschlossen</p> <p>h: Wenn das Modell nicht konvergiert, wird der letzte Zeitpunkt nicht in das Modell aufgenommen. Dies wird so lange wiederholt, bis Konvergenz erreicht wurde.</p> <p>i: Die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' s g) wird nur berechnet, wenn der p-Wert der mittleren Differenz &lt; 0,05 ist.</p> <p>j: Anzahl der Patienten: Full Analysis Set (FAS)</p> <p>k: Anzahl der Patienten: All Subjects as Treated (ASaT)</p> <p>AEOSI: Adverse Event of Special Interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MMRM: Mixed Effect Model for Repeated Measurements; PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Cancer 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p>								

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 % KI]: 0,59 [0,45; 0,78];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im Vergleich zu Sunitinib. Das entspricht einer Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm um 41 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 89,54 % im Interventionsarm und 78,85 % im Vergleichsarm. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei Patienten, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt wurden, im Median bei 17,23 Monaten und bei Patienten die Sunitinib erhalten haben bei 15,51 Monaten.

## Morbidität

### Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,64];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in beiden Armen nicht erreicht.

### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand zeigt sich für die Änderung in den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS über den Beobachtungszeitraum in den drei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert -0,2 mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß der Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich hinsichtlich der Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den Beobachtungszeitraum insgesamt beim globalen Gesundheitsstatus und in der Funktionsskala Soziale Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das 95 %-KI zu Hedges' g schließt den Wert 0,2 bei beiden Skalen mit ein, sodass nicht ausgeschlossen werden kann, dass der Effektschätzer in einem irrelevanten Bereich liegt. In der Gesamtpopulation kann somit hinsichtlich der mittleren Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß der Skala Globaler Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 nicht von einem klinisch relevanten Ergebnis zugunsten oder zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ausgegangen werden.

### **Nebenwirkungen**

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses und eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) kein statistisch signifikanter Unterschied und für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses und eines Therapieabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse jeweils ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib:

- Unerwünschte Ereignisse  
gesamt: (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p = 0,243)
- Schwerwiegende  
unerwünschte Ereignisse: (HR [95 %-KI]: 1,29 [1,04; 1,60]; p = 0,020)
- Schwere unerwünschte  
Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]; p = 0,632)

- Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,63; 2,96];  $p < 0,001$ )

Zusätzlich erfolgte für Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) und für Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse eine Aufschlüsselung nach Systemorganklassen (SOC).

Bei den Unerwünschten Ereignissen gesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib bei den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Augenerkrankungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich bei den SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen, Erkrankungen der Nieren und Harnwege und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich in den SOC Endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen, Untersuchungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in den SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zeigt sich in den SOC Endokrine Erkrankungen, Leber- und Gallenerkrankungen und Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib in den SOC Leber- und Gallenerkrankungen, Untersuchungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.

Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib bei den AEOSI gesamt (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,13; 1,68];  $p = 0,002$ ), bei den schwerwiegenden AEOSI (HR [95 %-KI]: 7,23 [3,09; 16,91];  $p < 0,001$ ) und bei den schweren AEOSI (HR [95 %-KI]: 5,81 [2,76; 12,23];  $p < 0,001$ ).

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-179: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-181: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-183: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-184: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-185: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-186: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
	Nicht zutreffend.			

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-187: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	
	Nicht zutreffend.

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei

sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Pembrolizumab wird auf Grundlage der randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-III-Zulassungsstudie KEYNOTE 426 vorgenommen.

Das Ziel der Studie war es, das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, das Gesamtüberleben, die Objektive Ansprechrates, die Krankheitssymptomatik, die Gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Verträglichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom zu untersuchen. Die herangezogenen Endpunkte sind patientenrelevant (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.2).

Die Studie untersucht die Wirksamkeit und die Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der Vergleichstherapie Sunitinib. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Patienten aus Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) gemeinsam betrachtet. Entsprechend basiert die Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib auf der Gesamtpopulation. MSD erachtet dieses Vorgehen aus folgenden Gründen als methodisch sachgerecht:

- Die Zulassung der vom G-BA definierten Teilpopulationen basiert auf der Zulassungsstudie KEYNOTE 426.
- In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber der vom G-BA bestimmten zVT Sunitinib geprüft.
- Eine Darstellung nach der vom G-BA definierten Teilpopulationen schwächt die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz.
- Im Dossier werden die Subgruppenanalysen nach IMDC-Risikogruppe dargestellt. Die Ergebnisse zeigen, dass das Merkmal IMDC-Risikogruppe kein relevanter

Effektmodifikator für die patientenrelevanten Endpunkte ist; somit sind die Gesamtstudienresultate auf die vom G-BA definierten Teilpopulationen übertragbar.

Ergänzend werden die Resultate für die Teilpopulation a) (günstige oder intermediäre Prognose) und Teilpopulation b) (ungünstige Prognose) im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Sunitinib dargestellt.

Gemäß der Verfo des G-BA entspricht die Studie KEYNOTE 426 der Evidenzstufe Ib (5). Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde als niedrig eingeschätzt, sodass von einer hohen Studienqualität ausgegangen werden kann (siehe Ausführungen in Abschnitt 4.3.1.2.2). Auf Endpunktebene kann im Hinblick auf das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod von einem niedrigen Verzerrungspotenzial und damit einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse ist, bedingt durch das nicht verblindete Studiendesign, das Behandlungsschema von Sunitinib und die Erhebungszeitpunkte zu den patientenberichteten Endpunkten und die potenziell informative Zensierung bei den Unerwünschten Ereignissen eine geringere Ergebnissicherheit anzunehmen.

Insbesondere für die patientenberichteten Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial wegen des Behandlungsschemas von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS vor (siehe Abbildung 4-1):

- Im Interventionsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 alle drei Wochen statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen.
- Im Vergleichsarm finden die Erhebungen bis Woche 24 in einer 4-Wochen/2-Wochen Abfolge statt; ab Woche 24 alle sechs Wochen und ab Woche 54 alle 12 Wochen
- Im Vergleichsarm findet die Erhebung somit bis Woche 24 jedes zweite Mal und ab Woche 30 sogar jedes Mal in der Therapiepause von Sunitinib statt. Dies ist auf das Behandlungsschema von Sunitinib zurückzuführen, welches für vier aufeinander folgende Wochen eingenommen wird, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause (4/2-Schema).

Die hohe Verzerrung der Resultate zeigt sich auch in den deskriptiven Analysen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 und 4.3.1.3.1.3.1), die als Nebenanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten dargestellt werden. Des Weiteren wird im Studienbericht der KEYNOTE 426 ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.

Insgesamt erlaubt die Studie KEYNOTE 426 einen aussagekräftigen Nachweis über den Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und die Aussagesicherheit der

Ergebnisse ist als hoch einzustufen. Demzufolge lässt sich auf deren Basis ein **Hinweis für den Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ableiten.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Im Einzelnen begründet sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in Bezug auf die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wie folgt:

#### **Mortalität**

##### **Gesamtüberleben**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 % KI]: 0,59 [0,45; 0,78];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Das entspricht einer Verringerung des Sterberisikos für die

Patienten im Interventionsarm gegenüber dem Vergleichsarm um 41,0 %. Die mediane Überlebenszeit wurde in beiden Armen nicht erreicht. Die Überlebensrate zu Monat 12 beträgt 89,54 % im Interventionsarm und 78,85 % im Vergleichsarm.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig zu bewerten.

Durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib kann von einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ausgegangen werden. Die Überlebensdauer der Patienten konnte erheblich durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib verlängert und das Sterberisiko gesenkt werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

### **Morbidität**

#### ***Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,64];  $p < 0,001$ ) zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod wurde in beiden Armen noch nicht erreicht.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ist als niedrig zu bewerten.

Durch die Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib kann von einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gegenüber der zVT ausgegangen werden.

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

#### ***Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand***

Für die Änderung in den drei Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen, Atemnot (Dyspnoe) und Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zeigt sich über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. In den übrigen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie dem FKSI-DRS und der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Das bedeutet, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik und den Gesundheitszustand haben.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen, des FKSI-DRS und der EQ-5D VAS ist

aufgrund der Erhebungszeitpunkte für den EORTC QLQ-C30, den FKSI-DRS und die EQ-5D VAS und des Behandlungsschemas von Sunitinib im Vergleichsarm als hoch zu bewerten (siehe Abbildung 4-1).

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die Krankheitssymptomatik und der Gesundheitszustand im Vergleich zu Sunitinib über die Zeit erhalten bleiben, kann als Erfolg für den Patienten angesehen werden.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Für die Änderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigt sich über den Beobachtungszeitraum ein statistisch signifikanter, jedoch kein klinisch relevanter Behandlungsunterschied. In den übrigen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Analog zur Krankheitssymptomatik bedeutet das, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse unter der Behandlung von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

Das Verzerrungspotenzial für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen ist aufgrund der Erhebungszeitpunkte für den EORTC QLQ-C30 und des Behandlungsschemas von Sunitinib im Vergleichsarm als hoch zu bewerten (siehe Abbildung 4-1).

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein **Zusatznutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib als **nicht belegt** anzusehen. Die Tatsache, dass im palliativen Setting, während der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms, die Lebensqualität im Vergleich zu Sunitinib über die Zeit erhalten bleibt, kann als Erfolg für den Patienten angesehen werden.

## Nebenwirkungen

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen Ergebnisse sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib vor.

Bei den unerwünschten Ereignissen gesamt und den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Unerwünschte Ereignisse gesamt: HR [95 %-KI]: 0,92 [0,80; 1,06]; p = 0,243; Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 0,96 [0,83; 1,12]; p = 0,632). Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und für den Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib

(Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: HR [95 %-KI]: 1,29 [1,04; 1,60];  $p = 0,020$ ; Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse: HR [95 %-KI]: 2,20 [1,63; 2,96];  $p < 0,001$ ). Bei genauerer Betrachtung der unerwünschten Ereignisse (gegliedert nach SOC) wiegen sich die Vorteile und Nachteile auf.

Bei Betrachtung der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) zeigt sich für AEOSI gesamt, die schwerwiegenden AEOSI und für die schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib (AEOSI gesamt: (HR [95 %-KI]: 1,37 [1,13; 1,68];  $p = 0,002$ ); Schwerwiegende AEOSI: (HR [95 %-KI]: 7,23 [3,09; 16,91];  $p < 0,001$ ; Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5): HR [95 %-KI]: 5,81 [2,76; 12,23];  $p < 0,001$ ). Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) entsprechen hierbei allerdings einer Teilmenge der unerwünschten Ereignisse. Somit wirken sich die negativen Effekte bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) auf das Gesamtniveau aus. Bei der Ableitung des Zusatznutzens sollte dieser Aspekt mitberücksichtigt werden.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) ist insbesondere wegen der potenziell informativen Zensierung als hoch zu bewerten.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich somit **kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen** von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib.

### **Gesamtfazit**

Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogene Studie KEYNOTE 426 hat auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und somit eine hohe Aussagekraft. Die Ergebnisse der Studie sind zudem vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Hinweise, die eine Herabstufung der Ergebnissicherheit notwendig erscheinen lassen, bestehen nicht. Aus den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 426 lässt sich somit ein **Hinweis für einen Zusatznutzen** ableiten.

Insgesamt erweist sich Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als ein äußerst effektives Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom. Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib führt im Vergleich zur zVT Sunitinib zu einer bisher nicht erreichten erheblichen Verbesserung des Gesamtüberlebens bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinienbehandlung. Der signifikante Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib ist besonders bemerkenswert, da dies in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms unter Verwendung der bisherigen Standardtherapie (anti-VEGF-basierten Therapien – allein oder in Kombination) nicht gelungen ist.

Signifikante Unterschiede zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib können außerdem hinsichtlich der Morbidität festgestellt werden. Hier

zeigt sich analog zum Gesamtüberleben eine große Verbesserung für Patienten bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod.

Darüber hinaus zeigen sich keine statistisch signifikanten und klinisch relevanten Unterschiede für die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das bedeutet, dass die beobachteten unerwünschten Ereignisse die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, welche mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib behandelt werden, nicht beeinflussen.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Der Großteil dieser Nebenwirkungen inklusive der aufgetretenen immunvermittelten Nebenwirkungen war medizinisch gut behandelbar. Zudem ergaben sich trotz der beobachteten unerwünschten Ereignisse keine negativen Auswirkungen auf die Krankheitssymptomatik, den Gesundheitszustand und die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, weshalb aus Sicht von MSD das Ausmaß des Zusatznutzens durch die unerwünschten Ereignisse nicht herabgestuft wird. Zusammenfassend bedeutet dies, dass Patienten in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen durch eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib zum einen von der erheblichen Wirksamkeit der Kombination profitieren, zum anderen aber keine Nachteile hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu befürchten haben.

In der Gesamtschau zeigt sich unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zu Sunitinib und es überwiegen die Vorteile gegenüber den Nachteilen von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber Sunitinib. Insgesamt ergibt sich somit gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 VerfO des G-BA ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### **4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-188: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

##### KEYNOTE 426

###### *Publikation*

Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1116-27 (59)

###### *Studienbericht*

A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) (60)

###### *Studienregistereinträge*

###### *ClinicalTrials.gov*

Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK--3475-426/KEYNOTE-426) (65)

Verfügbar unter: [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853331](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853331)

###### *EU-CTR*

A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) (66)

Verfügbar unter:

[www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000588-17](http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17)

###### *ICTRP*

Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426) (69)

Verfügbar unter: [www.apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853331](http://www.apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853331)

A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer (67)

Verfügbar unter: [www.apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-GB](http://www.apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-GB)

A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) (68).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011432>

#### *PharmNet.Bund*

A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426) (70)

#### **4.7 Referenzliste**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MERCK SHARP & DOHME B.V., NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: November 2019.
2. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Inlyta® 1/ 3/ 5/ 7 mg Filmtabletten. Stand: November 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2018-B-063 - Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms. Stand: 16. Januar 2019.
4. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation SUTENT® 12,5/25/37,5/50 mg Hartkapseln. Stand: Februar 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Zuletzt geändert am 16. August 2018. In Kraft getreten am 6. März 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO\\_2018-08-16\\_iK-2019-03-06.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1777/VerfO_2018-08-16_iK-2019-03-06.pdf). [Zugriff am: 21.10.2019]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 22.10.2019]
7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.
8. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
9. Food and Drug Administration (FDA). Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Guidance for industry. 2018. Verfügbar unter:

- <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>. [Zugriff am: 21.10.2019]
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2010-oder-frueher/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>. [Zugriff am: 22.10.2019]
  11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
  12. Cella D, Escudier B, Tannir NM, Powles T, Donskov F, Peltola K, et al. Quality of life outcomes for cabozantinib versus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: METEOR phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):757-64.
  13. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health.* 2007;10(4):285-93.
  14. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.
  15. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:353.
  16. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1249-54.
  17. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. *Qual Life Res.* 1997;6(2):103-8.
  18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Erschöpfung (Fatigue). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/erschoepfung-fatigue/@_@guideline/html/index.html). [Zugriff am: 22.10.2019]
  19. Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(1):40-7.
  20. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Fatigue bei Krebspatienten: Was tun bei Müdigkeit und Erschöpfung? 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/fatigue/fatigue-index.php>. [Zugriff am: 22.10.2019]
  21. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, et al. Cancer-related fatigue, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(8):1012-39.
  22. Ray M, Rogers LQ, Trammell RA, Toth LA. Fatigue and sleep during cancer and chemotherapy: translational rodent models. *Comp Med.* 2008;58(3):234-45.
  23. Smets EM, Garssen B, Schuster-Uitterhoeve AL, de Haes JC. Fatigue in cancer patients. *Br J Cancer.* 1993;68(2):220-4.

24. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen (Langversion 1.1). 2017. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-054OL1\\_S3\\_Supportiv\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-054OL1_S3_Supportiv_2017-05.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
25. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Übelkeit und Erbrechen während der Krebsbehandlung. 2017. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/uebelkeit/uebelkeit-index.php>. [Zugriff am: 22.10.2019]
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Übelkeit (Nausea). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/uebelkeit-nausea/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2019]
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schmerz. Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schmerz/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2019]
28. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Schmerztherapie bei Krebspatienten. 2016. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-index.php>. [Zugriff am: 22.10.2019]
29. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (Langversion 1.1). 2014. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-051OL1\\_S3\\_Psychoonkologische\\_Beratung\\_Behandlung\\_2014-01\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OL1_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf). [Zugriff am: 21.10.2019]
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Atemvorgang, unwirksamer (Atemnot, Dyspnoe). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/atemvorgang-unwirksamer-atemnot-dyspnoe/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 22.10.2019]
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Schlafstörung (Insomnia). Stand: Juni 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia-p/guidelines/schlafstoerung-insomnia/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 21.10.2019]
32. Berger AM, Matthews EE, Kenkel AM. Management of sleep-wake disturbances comorbid with cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2017;31(8):610-7.
33. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: Results of a longitudinal study. *Cancer*. 2015;121(10):1703-11.
34. Schmidt-Hieber M, Bierwirth J, Buchheidt D, Cornely OA, Hentrich M, Maschmeyer G, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: 2017 updated evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018;97(1):31-49.

35. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) Sektion Pflege. Leitlinie Palliativpflege: Obstipation. Stand: September 2015. Verfügbar unter: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie\\_-\\_Obstipation\\_V\\_1.1\\_09.2015.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/Leitlinie_-_Obstipation_V_1.1_09.2015.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
36. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung (Langversion 1.1). 2015. Verfügbar unter: [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/LL\\_Palliativmedizin\\_Langversion\\_1\\_1.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/LL_Palliativmedizin_Langversion_1_1.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
37. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M, Kasimis BS. Symptom and quality of life survey of medical oncology patients at a veterans affairs medical center: a role for symptom assessment. *Cancer*. 2000;88(5):1175-83.
38. Miller K, Massie MJ. Psycho-Oncology. Second Edition. Chapter 42 - Depressive Disorders. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). Oxford University Press; 2010.
39. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten (Kurzversion 1.1). 2014. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-051OLk\\_S3\\_Psychoonkologische\\_Beratung\\_Behandlung\\_2014-01\\_abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLk_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01_abgelaufen.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
40. Roth AJ, Weiss TR. Psycho-Oncology. Second Edition. Chapter 40 - Psychiatric Emergencies. In: Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, McCorkle R (Hrsg.). Oxford University Press; 2010.
41. Mehnert A, Brahler E, Faller H, Harter M, Keller M, Schulz H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3540-6.
42. Janelsins MC, Kesler SR, Ahles TA, Morrow GR. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry*. 2014;26(1):102-13.
43. Pendergrass JC, Targum SD, Harrison JE. Cognitive impairment associated with cancer: A brief review. *Innov Clin Neurosci*. 2018;15(1-2):36-44.
44. Reid-Arndt SA, Yee A, Perry MC, Hsieh C. Cognitive and psychological factors associated with early posttreatment functional outcomes in breast cancer survivors. *J Psychosoc Oncol*. 2009;27(4):415-34.
45. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment: the breast cancer experience. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):E31-40.
46. FACIT.org. Questionnaires. 2019. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. [Zugriff am: 21.10.2019]
47. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Nivolumab (OPDIVO®) - Modul 4J. 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04\\_Modul4J\\_Nivolumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2937/2019-02-04_Modul4J_Nivolumab.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
48. Ipsen Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Cabozantinib-L-malat (CABOMETYX™) - Modul 4A. 2017. Verfügbar unter:

- [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2132/2017-10-12\\_Modul4A\\_Cabozantinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2132/2017-10-12_Modul4A_Cabozantinib.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (neues Anwendungsgebiet: Nierenzellkarzinom, Erstlinienbehandlung). 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06\\_AM-RL-XII\\_Cabozantinib\\_D-367\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5458/2018-12-06_AM-RL-XII_Cabozantinib_D-367_TrG.pdf). [Zugriff am: 01.10.2019]
50. Larkin JM, Pyle LM, Gore ME. Fatigue in renal cell carcinoma: the hidden burden of current targeted therapies. *Oncologist*. 2010;15(11):1135-46.
51. Mücke M, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(5):Cd006788.
52. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) - Leitlinie. 2019. Verfügbar unter: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@_@guideline/html/index.html). [Zugriff am: 22.10.2019]
53. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Krebsinformationsdienst. Tumorschmerzen erkennen und einschätzen: Wie lassen sich Krebschmerzen erfassen? 2016. Verfügbar unter: <https://www.krebsinformationsdienst.de/leben/schmerzen/schmerzen-therapieplanung.php>. [Zugriff am: 22.10.2019]
54. Gu W, Zhang G, Sun L, Ma Q, Cheng Y, Zhang H, et al. Nutritional screening is strongly associated with overall survival in patients treated with targeted agents for metastatic renal cell carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2015;6(3):222-30.
55. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH). S3-Leitlinie - Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms (Langversion 1.2). 2017. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL\\_Nierenzell\\_Langversion\\_1.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Nierenzellkarzinom/LL_Nierenzell_Langversion_1.2.pdf). [Zugriff am: 01.10.2019]
56. Mohamed AF, Hauber AB, Neary MP. Patient benefit-risk preferences for targeted agents in the treatment of renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(11):977-88.
57. Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.
58. euroqol.org. EQ-5D - Terminology. 2018. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/support/terminology>. [Zugriff am: 22.10.2019]
59. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380(12):1116-27.
60. Merck Sharp & Dohme Corp. a Subsidiary of Merck & Co. Inc. NJ USA (MSD). Clinical Study Report - A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). 2018.

61. European Medicines Agency (EMA). Keytruda (Pembrolizumab). European Assessment Report (EPAR). EMEA/H/C/003820/II/0069. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0069-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [Zugriff am: 18.09.2019]
62. Miettinen O, Nurminen M. Comparative analysis of two rates. Stat Med. 1985;4(2):213-26.
63. Medizinischer Dienst der Spitzenverbände der Krankenkassen e.V. G-2 Gutachten: Aussagekraft von Subgruppenanalysen. 2004. Verfügbar unter: [https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen\\_GKV/subgruppen-gutachten.pdf](https://www.mds-ev.de/fileadmin/dokumente/Publikationen/GKV/Begutachtungsgrundlagen_GKV/subgruppen-gutachten.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
64. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of subgroups in 4 confirmatory clinical trials. 2014. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]
65. ClinicalTrials.gov. NCT02853331 - Titel: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). 2019. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853331>. [Zugriff am: 02.10.2019]
66. EU-CTR. 2016-000588-17 - Titel: A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-000588-17](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000588-17). [Zugriff am: 02.10.2019]
67. Ictrp. EUCTR2016-000588-17-GB - Titel: A clinical study of Pembrolizumab plus axitinib vs. sunitinib in advanced kidney cancer. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000588-17-GB>. [Zugriff am: 02.10.2019]
68. Ictrp. DRKS00011432 - Titel: A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011432>. [Zugriff am: 02.10.2019]
69. Ictrp. NCT02853331 - Titel: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Axitinib Versus Sunitinib Monotherapy in Participants With Renal Cell Carcinoma (MK-3475-426/KEYNOTE-426). 2019. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853331>. [Zugriff am: 02.10.2019]
70. PharmNet.Bund. 2016-000588-17 - Titel: A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). 0000. Verfügbar unter: [https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=12&docId=43&\\_changebranch=true](https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=12&docId=43&_changebranch=true). [Zugriff am: 02.10.2019]

71. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007. Verfügbar unter: <https://scimega.com/downloads/industry-reports/2007-05-Clinical-Trial-Endpoints-for-the-Approval-of-Cancer-Drugs-and-Biologics.pdf>. [Zugriff am: 22.10.2019]
72. Fayers PM, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 22.10.2019]
73. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide (Version 6.0). Stand: Dezember. 2018. Verfügbar unter: [https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide\\_version-6.0.pdf](https://euroqol.org/wp-content/uploads/2019/10/EQ-5D-3L-User-Guide_version-6.0.pdf). [Zugriff am: 22.10.2019]

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2019
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 30. September 2019
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*).mp.	2.097.088
2	(cancer* or carcinoma* or tumor* or neoplasm* or malign*).mp.	5.502.371
3	1 and 2	421.092
4	exp carcinoma, renal cell/	8.838
5	(renal cell* or Grawitz tumor* or renal neoplasm* or hypernephro* or nephro* or renal cancer* or RCC or mRCC or aRCC or kidney cancer* or clear cell*).mp.	539.999
6	exp kidney neoplasms/	133.027
7	exp kidney carcinoma/	70.092
8	exp kidney tumor/	133.027
9	exp kidney cancer/	107.664
10	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	792.170
11	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	11.889
12	10 and 11	1.892
13	(random* or double-blind*).tw.	1.530.041
14	placebo*.mp.	454.321
15	13 or 14	1.741.425
16	12 and 15	<b>275</b>

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and Daily
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2019
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 30. September 2019
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (7) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*).mp.	1.442.445
2	(cancer* or car#ino* or tumo?r or neoplasm* or malign*).mp.	3.934.944
3	1 and 2	268.393
4	exp carcinoma, renal cell/	31.748
5	(renal cell* or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hyperneph* or nephr* or renal cancer* or RCC or mRCC or aRCC or kidney cancer* or clear cell*).mp.	300.955
6	exp kidney neoplasms/	72.266
7	3 or 4 or 5 or 6	487.264
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	2.956
9	7 and 8	278
10	random* controlled trial.pt. or random*.mp.	1.304.104
11	placebo*.mp.	221.772
12	10 or 11	1.366.907
13	9 and 12	<b>41</b>

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	01.10.2019
<b>Zeitsegment</b>	keine zeitliche Einschränkung
<b>Suchfilter</b>	keiner

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(renal* or kidney* or urinary* or nephr* or Grawitz*).mp.	114.640
2	(cancer* or car#ino* or tumo?r or neoplasm* or malign*).mp.	204.446
3	1 and 2	18.739
4	exp carcinoma, renal cell/	819
5	(renal cell* or Grawitz tumo?r* or renal neoplasm* or hyperneph* or neph* or renal cancer* or RCC or mRCC or aRCC or kidney cancer* or clear cell*).mp.	22.651
6	exp kidney neoplasms/	1.052
7	3 or 4 or 5 or 6	36.288
8	(Pembrolizumab or Lambrolizumab or Keytruda or MK-3475 or MK 3475 or MK3475 or SCH-900475 or SCH 900475 or SCH900475).mp.	1.102
9	7 and 8	<b>137</b>

#### **Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

#### **Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

#### **Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	Conditions: RCC OR mRCC OR aRCC OR clear cell carcinoma OR renal cell carcinoma OR renal cancer OR kidney cancer OR kidney carcinoma OR kidney neoplasm OR nephroid cancer OR Grawitz tumor OR urinary carcinoma OR urinary cancer Interventions: Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475 Recruitment: All Studies Study Results: All Studies Study Type: All Studies
<b>Treffer</b>	85

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR "MK 3475" OR MK3475 OR SCH-900475 OR "SCH 900475" OR SCH900475
<b>Treffer</b>	208

<b>Studienregister</b>	ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Suchstrategie</b>	renal cell carcinoma AND Pembrolizumab OR kidney carcinoma AND Pembrolizumab OR urinary cancer AND Pembrolizumab OR clear cell carcinoma AND Pembrolizumab OR RCC AND Pembrolizumab OR aRCC AND Pembrolizumab OR mRCC and Pembrolizumab OR renal cell carcinoma AND Keytruda OR kidney carcinoma AND Keytruda OR urinary cancer AND Keytruda OR clear cell carcinoma AND Keytruda OR RCC and Keytruda OR aRCC AND Keytruda OR mRCC AND Keytruda OR renal cell carcinoma AND Lambrolizumab OR kidney carcinoma AND Lambrolizumab OR urinary cancer AND Lambrolizumab OR clear cell carcinoma AND Lambrolizumab OR RCC AND Lambrolizumab OR aRCC and Lambrolizumab OR mRCC AND Lambrolizumab OR renal cell carcinoma AND MK-3475 OR kidney carcinoma AND MK-3475 OR urinary cancer AND MK-3475 OR clear cell carcinoma AND MK-3475 OR RCC AND MK-3475 OR aRCC AND MK-3475 OR mRCC AND MK-3475 OR renal cell carcinoma AND SCH-900475 OR kidney carcinoma AND SCH-900475 OR urinary cancer AND SCH-900475 OR clear cell carcinoma AND SCH-900475 OR RCC AND SCH-900475 OR aRCC AND SCH-900475 OR mRCC AND SCH-900475
<b>Treffer</b>	<b>84 Einträge zu 54 Studien</b>

<b>Studienregister</b>	PharmNet.bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.10.2019
<b>Suchstrategie 1</b>	?Pembrolizumab? [Active substance] ODER ?Lambrolizumab? [Active substance] ODER ?Keytruda? [Active substance] ODER ?MK 3475? [Active substance] ODER ?MK-3475? [Active substance] ODER ?SCH 900475? [Active substance] ODER ?SCH-900475? [Active substance]
<b>Treffer (1)</b>	85
<b>Suchstrategie 2</b>	?Pembrolizumab? [Product name/code] ODER ?Lambrolizumab? [Product name/code] ODER ?Keytruda? [Product name/code] ODER ?MK 3475? [Product name/code] ODER ?MK-3475? [Product name/code] ODER ?SCH 900475? [Product name/code] ODER ?SCH-900475? [Product name/code]
<b>Treffer (2)</b>	86
<b>Suchstrategie 3</b>	?Pembrolizumab? [Title] ODER ?Lambrolizumab? [Title] ODER ?Keytruda? [Title] ODER ?MK 3475? [Title] ODER ?MK-3475? [Title] ODER ?SCH 900475? [Title] ODER ?SCH-900475? [Title]
<b>Treffer (3)</b>	94
<b>Treffer (1-3)</b>	<b>96</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
(1)	Rexer H, Bedke J. First-line therapy in advanced renal cell carcinoma: A randomized, open-label phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with axitinib compared to sunitinib monotherapy as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (Keynote-426) - AN 39/16 of the AUO. [German]. Urologe. 2017;56(3):385-6.	Nicht E7

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449</a>	Nicht E2
(2)	NCT02014636	Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014636</a>	Nicht E2
(3)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665</a>	Nicht E1
(4)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685</a>	Nicht E2
(5)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133742</a>	Nicht E6
(6)	NCT02178722	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722</a>	Nicht E2
(7)	NCT02212730	A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212730">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212730</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(8)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959</a>	Nicht E2
(9)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771</a>	Nicht E2
(10)	NCT02324582	MK-3475/BCG in High Risk Superficial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324582</a>	Nicht E1
(11)	NCT02348008	Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348008</a>	Nicht E2
(12)	NCT02365766	Neoadjuvant Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine Therapy in Cis-eligible/Ineligible UC Subjects. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02365766</a>	Nicht E1
(13)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963</a>	Nicht E1
(14)	NCT02437370	Pembrolizumab and Docetaxel or Gemcitabine Hydrochloride in Treating Patients Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437370</a>	Nicht E1
(15)	NCT02500121	Testing the PD-1 Inhibitor Pembrolizumab as Maintenance Therapy After Initial Chemotherapy in Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500121</a>	Nicht E1
(16)	NCT02560636	Pembrolizumab in Muscle Invasive/Metastatic Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560636</a>	Nicht E1
(17)	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599324</a>	Nicht E2
(18)	NCT02599779	A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599779</a>	Nicht E2
(19)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619253</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(20)	NCT02621151	Pembrolizumab (MK3475), Gemcitabine, and Concurrent Hypofractionated Radiation Therapy for Muscle-Invasive Urothelial Cancer of the Bladder. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621151</a>	Nicht E1
(21)	NCT02625961	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (MK-3475-057/KEYNOTE-057). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625961</a>	Nicht E1
(22)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748</a>	Nicht E2
(23)	NCT02662062	Pembrolizumab With Chemoradiotherapy as Treatment for Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662062</a>	Nicht E1
(24)	NCT02690558	Phase 2 Study of Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690558</a>	Nicht E1
(25)	NCT02710396	Genetic Predictors of Benefit to Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02710396</a>	Nicht E1
(26)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732</a>	Nicht E2
(27)	NCT02736266	Neoadjuvant Pembrolizumab for Muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736266</a>	Nicht E1
(28)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 on Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095</a>	Nicht E2
(29)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143</a>	Nicht E1
(30)	NCT02811861	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811861</a>	Nicht E2
(31)	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853318</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT02853344	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02853344</a>	Nicht E2
(33)	NCT02855203	Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02855203</a>	Nicht E2
(34)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914</a>	Nicht E2
(35)	NCT02909452	Continuation Study of Entinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909452</a>	Nicht E2
(36)	NCT02925533	Ph 1B B-701 in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925533</a>	Nicht E1
(37)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952989</a>	Nicht E2
(38)	NCT02964078	Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964078</a>	Nicht E2
(39)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887</a>	Nicht E2
(40)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060</a>	Nicht E2
(41)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901</a>	Nicht E2
(42)	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115801</a>	Nicht E2
(43)	NCT03123055	A Study of B-701 in Combination With Pembrolizumab in Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123055</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(44)	NCT03138889	A Study of a CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 (Pembrolizumab) and of NKTR-214 in Combination With Anti-PD-L1 (Atezolizumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889</a>	Nicht E1
(45)	NCT03142334	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142334</a>	Nicht E2
(46)	NCT03149822	Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149822</a>	Nicht E2
(47)	NCT03167151	Pembrolizumab in Intermediate Risk Recurrent Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167151</a>	Nicht E1
(48)	NCT03189186	Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189186</a>	Nicht E2
(49)	NCT03212651	Study Evaluating Neoadjuvant Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Explore in Vivo the Mechanisms of Action of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212651</a>	Nicht E1
(50)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667</a>	Nicht E2
(51)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278</a>	Nicht E2
(52)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935</a>	Nicht E1
(53)	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(54)	NCT03260504	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260504</a>	Nicht E2
(55)	NCT03260894	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat vs Standard of Care in mRCC (KEYNOTE-679/ECHO-302). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260894</a>	Nicht E2
(56)	NCT03263039	Biomarkers in Urothelial Cancer Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263039</a>	Nicht E1
(57)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352</a>	Nicht E2
(58)	NCT03280667	Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03280667</a>	Nicht E2
(59)	NCT03288545	A Study of Enfortumab Vedotin Alone or With Other Therapies for Treatment of Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288545</a>	Nicht E1
(60)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334</a>	Nicht E2
(61)	NCT03319745	Pembrolizumab in Treating Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319745</a>	Nicht E1
(62)	NCT03345134	Pembrolizumab in Combination With BCG After Ablation in Patients With UUTCC Without Nephroureterectomy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03345134</a>	Nicht E1
(63)	NCT03419130	Radiation Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Localized Urothelial Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419130</a>	Nicht E1
(64)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454451</a>	Nicht E2
(65)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(66)	NCT03504163	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for High Risk T1 Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504163</a>	Nicht E1
(67)	NCT03511391	CHECKPOINT Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391</a>	Nicht E2
(68)	NCT03582475	Pembrolizumab With Combination Chemotherapy in Treating Participants With Locally Advanced or Metastatic Small Cell/Neuroendocrine Cancers of Urothelium or Prostate. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03582475</a>	Nicht E1
(69)	NCT03602586	Pembrolizumab and Epcadostat in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Progressive Ovarian Clear Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602586</a>	Nicht E1
(70)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110</a>	Nicht E2
(71)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803</a>	Nicht E2
(72)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014</a>	Nicht E2
(73)	NCT03711032	Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (HR NMIBC) (MK-3475-676/KEYNOTE-676). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711032</a>	Nicht E1
(74)	NCT03736330	A Study of Anti-PD-1 Combinations of D-CIK Immunotherapy and Axitinib in Advanced Renal Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736330</a>	Nicht E1
(75)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03775850</a>	Nicht E2
(76)	NCT03832673	Pembrolizumab-Epcadostat Combination to Treat Muscle-invasive Bladder Urothelial cancer: PECULIAR Study. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03832673</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(77)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110</a>	Nicht E2
(78)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469</a>	Nicht E2
(79)	NCT03854474	Tazemetostat and Pembrolizumab in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854474</a>	Nicht E1
(80)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914612</a>	Nicht E1
(81)	NCT03924856	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Neoadjuvant Chemotherapy Versus Perioperative Placebo Plus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) (MK-3475-866/KEYNOTE-866). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924856</a>	Nicht E1
(82)	NCT03924895	Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) Plus Cystectomy Versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MK-3475-905/KEYNOTE-905). ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03924895</a>	Nicht E1
(83)	NCT03978624	Window of Opportunity Study of Pembrolizumab Alone and in Combinations in Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03978624</a>	Nicht E1
(84)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168</a>	Nicht E6
<b>EU-CTR</b>			
(85)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17</a>	Nicht E1
(86)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004391-19</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(87)	2012-004907-10	A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10</a>	Nicht E1
(88)	2013-003785-14	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of Pazopanib and MK-3475 in Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003785-14</a>	Nicht E2
(89)	2013-004770-10	A phase Ib/II trial evaluating the efficacy of MK-3475 and trastuzumab in patients with trastuzumab-resistant, HER2-positive metastatic breast cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004770-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004770-10</a>	Nicht E1
(90)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22</a>	Nicht E1
(91)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25</a>	Nicht E1
(92)	2014-001473-14	A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14</a>	Nicht E1
(93)	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001749-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001749-26</a>	Nicht E1
(94)	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002009-40</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(95)	2014-002206-20	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Advanced/Unresectable or Metastatic Urothelial Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002206-20</a>	Nicht E1
(96)	2014-002447-18	A Phase II Clinical Trial of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) Who Have Failed Platinum and Cetuximab. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002447-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002447-18</a>	Nicht E1
(97)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38</a>	Nicht E1
(98)	2014-003090-42	REACTION: A phase II study of etoposide and cis/carboplatin with or without pembrolizumab in untreated extensive small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003090-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003090-42</a>	Nicht E1
(99)	2014-003574-16	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcino.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16</a>	Nicht E1
(100)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003673-42</a>	Nicht E1
(101)	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003698-41</a>	Nicht E1
(102)	2014-004026-17	A Phase II Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with High Risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (NMIBC) Unresponsive to Bacillus Calmette-Guerin .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004026-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004026-17</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(103)	2014-004065-25	Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25</a>	Nicht E1
(104)	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004482-24</a>	Nicht E1
(105)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37</a>	Nicht E1
(106)	2014-005118-49	Randomized Phase II, 2-arm study of Pembrolizumab after high dose radiation (SBRT) versus Pembrolizumab alone in patients with advanced non-small cell lung cancer. Acronym: PEMBRO-RT study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005118-49</a>	Nicht E1
(107)	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after Fi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45</a>	Nicht E1
(108)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67</a>	Nicht E1
(109)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembroliz.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005614-29</a>	Nicht E1
(110)	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000294-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000294-13</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(111)	2015-000417-44	A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a>	Nicht E1
(112)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000575-27</a>	Nicht E1
(113)	2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55</a>	Nicht E1
(114)	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cispla.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000972-88</a>	Nicht E1
(115)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) – (KEYNOTE-119). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001020-27</a>	Nicht E1
(116)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lun.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001123-22</a>	Nicht E1
(117)	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite I.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001852-32</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(118)	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002024-89</a>	Nicht E1
(119)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41</a>	Nicht E2
(120)	2015-002241-55	A phase II trial of pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer and a performance status of 2. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002241-55</a>	Nicht E1
(121)	2015-002325-18	Immunomodulation of pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of r/m SCCHN after platinum failure. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002325-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002325-18</a>	Nicht E1
(122)	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002406-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002406-37</a>	Nicht E1
(123)	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Si.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002427-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002427-26</a>	Nicht E1
(124)	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13</a>	Nicht E1
(125)	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs. Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002782-32</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(126)	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185).. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12</a>	Nicht E1
(127)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized, Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the He.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003011-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003011-38</a>	Nicht E1
(128)	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31</a>	Nicht E2
(129)	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18</a>	Nicht E1
(130)	2015-003169-28	Open Label, Phase II, Study: Sequential Intranodal Immunotherapy (SIIT) Combined with Anti-PD1 (Pembrolizumab) in Patients with Stage III/IV Untreated and Relapsed Follicular Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003169-28</a>	Nicht E1
(131)	2015-003338-29	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Subjects with Advanced Recurrent Ovarian Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003338-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003338-29</a>	Nicht E1
(132)	2015-003359-23	Clinical Trial of Phase II, Open Label, Multicenter, of the monoclonal antibody anti-PD1 Pembrolizumab (MK-3475) as consolidation therapy in patients with multiple myeloma with residual disease aft.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003359-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003359-23</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(133)	2015-003644-40	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40</a>	Nicht E1
(134)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KE.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003694-15</a>	Nicht E1
(135)	2015-004260-10	<sup>89</sup> Zirconium-labeled pembrolizumab as predictive imaging biomarker of response and toxicity in pembrolizumab treated patients with non-small-cell lung cancer – a feasibility study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004260-10</a>	Nicht E1
(136)	2015-004398-33	The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33</a>	Nicht E1
(137)	2015-004566-28	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-224). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004566-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004566-28</a>	Nicht E1
(138)	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004567-36</a>	Nicht E1
(139)	2015-004747-39	A phase II study of pembrolizumab in patients with malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), not eligible for curative surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004747-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004747-39</a>	Nicht E1
(140)	2015-004991-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(141)	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86</a>	Nicht E1
(142)	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27</a>	Nicht E1
(143)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005053-12</a>	Nicht E1
(144)	2015-005103-89	Open-label single arm phase II study on pembrolizumab for recurrent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005103-89">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005103-89</a>	Nicht E1
(145)	2015-005156-94	Protocol I3Y-MC-JPCE A Phase 1b Study of Abemaciclib in Combination with Pembrolizumab for Patients with Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer or Hormone Receptor Positive, HER2 Negative Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005156-94</a>	Nicht E1
(146)	2015-005382-23	Phase ½ Study Of Intratumoral G100 With Or Without Pembrolizumab or Rituximab In Patients With Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005382-23</a>	Nicht E1
(147)	2015-005731-41	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Car.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005731-41</a>	Nicht E1
(148)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cance.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000229-38</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(149)	2016-000589-47	A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000589-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000589-47</a>	Nicht E2
(150)	2016-000916-14	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000916-14</a>	Nicht E2
(151)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001080-36</a>	Nicht E2
(152)	2016-001263-37	Phase I trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent pembrolizumab in metastatic urothelial cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001263-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001263-37</a>	Nicht E1
(153)	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001331-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001331-12</a>	Nicht E1
(154)	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Nega.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001432-35</a>	Nicht E1
(155)	2016-001569-97	A phase II Investigation of Pembrolizumab (Keytruda) in combination with radiation and an immune modulatory cocktail in patients with cervical and uterine cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001569-97</a>	Nicht E1
(156)	2016-001676-29	PROMO: A phase II study of Pembrolizumab in patients with Relapsed Or Metastatic Osteosarcoma not eligible for curative surgery. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001676-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001676-29</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(157)	2016-001779-54	A multicenter phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab and gemcitabine in patients with HER2-negative Advanced Breast Cancer (ABC). "PANGEA-Breast". EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001779-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001779-54</a>	Nicht E1
(158)	2016-001868-11	A prospective, multicentre, open-label, randomized, phase II study of Pembrolizumab in combination with neoadjuvante (F)EC-Paclitaxel regimen in HER2-negative inflammatory breast cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001868-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001868-11</a>	Nicht E1
(159)	2016-002062-31	A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus standard chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002062-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002062-31</a>	Nicht E1
(160)	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28</a>	Nicht E1
(161)	2016-002114-50	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50</a>	Nicht E1
(162)	2016-002260-14	Secured access to pembrolizumab for adult patients with selected rare cancer types.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002260-14</a>	Nicht E1
(163)	2016-002267-33	A parallel group phase I/II marker lesion study to assess the safety, tolerability and efficacy of intravenous or intravesical pembrolizumab in intermediate risk recurrent non-muscle invasive bladder.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002267-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002267-33</a>	Nicht E1
(164)	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(165)	2016-002718-32	A Phase III Randomized, Open-Label Clinical Trial of BBI-608 plus Weekly Paclitaxel versus Weekly Paclitaxel Alone in Patients with Advanced, Previously Treated, Non-Squamous Non-Small Cell Lung Ca.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002718-32</a>	Nicht E1
(166)	2016-002736-33	CHEMOIMMUNE - A Phase II study evaluating an anti-PD1 monoclonal antibody (pembrolizumab) in lymphopenic metastatic breast cancer patients treated with metronomic cyclophosphamide. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002736-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002736-33</a>	Nicht E1
(167)	2016-002831-14	A Phase ½, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCB054828 in Subjects With Advanced Malignancies (FIGHT-101). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002831-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002831-14</a>	Nicht E2
(168)	2016-003102-14	A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TR.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003102-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003102-14</a>	Nicht E1
(169)	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003447-11</a>	Nicht E1
(170)	2016-003608-30	A Phase II, Multi Center Study of BGB324 in combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated, Locally Advanced and Unresectable or Mestastic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) o.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003608-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003608-30</a>	Nicht E1
(171)	2016-003609-32	A Phase II Multi Center Study of BGB324 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Previously Treated Advanced Adenocarcinoma of the Lung.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003609-32</a>	Nicht E1
(172)	2016-003657-15	A Two-Part, Open-Label Phase ½ Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy i.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003657-15</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(173)	2016-003819-36	Combining SBRT and pembrolizumab in early stage non-small cellular lungcancer patients planned for surgery: exploring safety and immunological proof of principle.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003819-36</a>	Nicht E1
(174)	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003934-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003934-25</a>	Nicht E1
(175)	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003984-20</a>	Nicht E1
(176)	2016-004163-39	A randomized, open-label, multicentric phase II trial of PEMBROLIZUMAB (Ketruda®) with chemotherapy versus chemotherapy alone (standard of care) as neo adjuvant treatment of ovarian cancer not amen.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004163-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004163-39</a>	Nicht E1
(177)	2016-004289-25	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25</a>	Nicht E2
(178)	2016-004309-15	A Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004309-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004309-15</a>	Nicht E1
(179)	2016-004351-75	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004351-75</a>	Nicht E2
(180)	2016-004353-32	Survival, quality of life and self-reported outcomes of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), treated with pembrolizumab (MK-3475) in the first line setting. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004353-32</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(181)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumo.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004364-20</a>	Nicht E1
(182)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22</a>	Nicht E2
(183)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED AD.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18</a>	Nicht E1
(184)	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subje.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004408-76</a>	Nicht E1
(185)	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47</a>	Nicht E1
(186)	2016-004513-27	A phase II study of pembrolizumab and eribulin in patients with HR-positive/HER2-negative metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004513-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004513-27</a>	Nicht E1
(187)	2016-004678-16	A Phase ½, Open-Label, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat in Combination With Pembrolizumab and Chemotherapy in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004678-16</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(188)	2016-004682-11	A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO3, a CAR T Cell Treatment Targeting CD19 and CD22 with Anti PD-1 Antibody in Patients wi.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11</a>	Nicht E1
(189)	2016-004700-56	Feasibility study of neo-adjuvant treatment with carboplatin, paclitaxel and pembrolizumab in primary stage IV serous ovarian cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004700-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004700-56</a>	Nicht E1
(190)	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11</a>	Nicht E1
(191)	2016-005042-37	A phase II, open label, non-randomised study of afatinib in combination with pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the lung. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005042-37</a>	Nicht E1
(192)	2016-005197-35	A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients with High Risk Resected Melanoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35</a>	Nicht E1
(193)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000105-20</a>	Nicht E1
(194)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26</a>	Nicht E2
(195)	2017-000433-30	Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Cutaneous T cell lymphoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30</a>	Nicht E1
(196)	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(197)	2017-000508-92	c-TRAK TN: A randomised trial utilising ctDNA mutation tracking to detect minimal residual disease and trigger intervention in patients with moderate and high risk early stage triple negative breas.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000508-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000508-92</a>	Nicht E1
(198)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37</a>	Nicht E1
(199)	2017-000689-30	Expression/DNA methylation of cancer testis antigens may predict response to pembrolizumab in pretreated NSCLC patients. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000689-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000689-30</a>	Nicht E1
(200)	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000931-15</a>	Nicht E1
(201)	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000958-19</a>	Nicht E1
(202)	2017-000976-27	Biomarker discovery study to identify patients with advanced urothelial cancer benefitting from pembrolizumab treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000976-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000976-27</a>	Nicht E1
(203)	2017-001041-27	A Randomized, Phase 3, Open-Label Study of Combinations of REGN2810 (Anti-PD-1 Antibody), Platinum based Doublet Chemotherapy, and Ipilimumab (Anti-CTLA-4 Antibody) Versus Pembrolizumab Monotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001041-27</a>	Nicht E1
(204)	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-res.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(205)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001111-36</a>	Nicht E1
(206)	2017-001123-53	An Open-label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) in Children and Young Adults with Newly Diagnosed Classical Hodgkin Lymphoma with Inadequate (Slow Early) Response.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001123-53</a>	Nicht E1
(207)	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Ad.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001139-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001139-38</a>	Nicht E1
(208)	2017-001292-23	A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined with Pembrolizumab in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who have Progressed F.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001292-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001292-23</a>	Nicht E1
(209)	2017-001319-36	A Dose Escalation, Expansion Study of Vofatamab (B 701) Alone, Plus Docetaxel, or Versus Docetaxel in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cell Carcinoma who have Relapsed After,.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001319-36</a>	Nicht E1
(210)	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epcadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001338-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001338-24</a>	Nicht E1
(211)	2017-001741-27	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY WITH OR WITHOUT OTHER ANTI-CANCER IMMUNOTHERAPIES AS FIRST-LIN.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001741-27</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(212)	2017-001810-27	A Randomized Phase 2 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Pl... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001810-27</a>	Nicht E1
(213)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/-Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage IIB or IIIA Non-small .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001832-21</a>	Nicht E1
(214)	2017-001841-28	A Phase 2, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epcadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Ce.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001841-28</a>	Nicht E1
(215)	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13</a>	Nicht E1
(216)	2017-001915-35	GLUCOCORTICOID HIGH-DOSE VS. REPLACEMENT IN IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ASSOCIATED HYPOPHYSITIS: AN OPEN, RANDOMIZED PILOT STUDY. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001915-35</a>	Nicht E1
(217)	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002122-20</a>	Nicht E1
(218)	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epcadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002259-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002259-26</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(219)	2017-002289-35	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast C.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002289-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002289-35</a>	Nicht E1
(220)	2017-002300-27	Phase 1b/II Trial of Checkpoint Inhibitor (Pembrolizumab an Anti PD-1 Antibody) Plus Standard IMRT in HPV Induced Stage III Squamous Cell Carcinoma of Anus. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002300-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002300-27</a>	Nicht E1
(221)	2017-002310-31	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epcadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002310-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002310-31</a>	Nicht E1
(222)	2017-002311-34	A Phase 3 Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Epcadostat (INCB024360) or Placebo in Participants with Cisplatin-ineligible Urothelial Carcinoma (KEYNOTE-6.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002311-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002311-34</a>	Nicht E1
(223)	2017-002435-42	DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42</a>	Nicht E1
(224)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36</a>	Nicht E1
(225)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(226)	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin © versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002546-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002546-74</a>	Nicht E1
(227)	2017-002824-26	Phase II trial of Pembrolizumab in combination with Doxorubicin in Advanced, Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer (TOPIC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002824-26</a>	Nicht E1
(228)	2017-002932-18	A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002932-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002932-18</a>	Nicht E1
(229)	2017-003134-85	A Phase 2 Precision Oncology Study of Biomarker-Directed, Pembrolizumab- (MK-3475, SCH 900475) Based Combination Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-495; KeyImPaCT). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003134-85</a>	Nicht E1
(230)	2017-003323-30	Open-label first line, single-arm phase II study of CisGem combined with pembrolizumab in patients with advanced or metastatic biliary tract cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003323-30</a>	Nicht E1
(231)	2017-003634-93	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Mel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93</a>	Nicht E1
(232)	2017-003792-63	Phase II trial of maintenance pembrolizumab following weekly paclitaxel for recurrent ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003792-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003792-63</a>	Nicht E1
(233)	2017-003947-39	A Phase II open-label multicenter exploratory study to assess efficacy of Pembrolizumab re-challenge as second or further line in patients with advanced non - small cell lung cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003947-39</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(234)	2017-004110-25	MRD-guided treatment with pembrolizumab and azacitidine in NPM1 mut AML patients with an imminent hematological relapse. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004110-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004110-25</a>	Nicht E1
(235)	2017-004168-36	A phase II study of pembrolizumab in patients with advanced gynaecological clear cell cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004168-36</a>	Nicht E1
(236)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cel.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004188-11</a>	Nicht E1
(237)	2017-004387-35	A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice in Participants with A.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004387-35</a>	Nicht E1
(238)	2017-004417-42	A Multicenter, Open label, Phase III Extension Trial to Study the Long-term Safety and Efficacy in Participants with Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizuma.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004417-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004417-42</a>	Nicht E6
(239)	2017-004752-34	Study of pembrolizumab combined with ataluren in Patients with metastatic pMMR and dMMR colorectal cancer adenocarcinomas or metastatic dMMR endometrial carcinoma: the ATAPEMBRO study.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004752-34</a>	Nicht E1
(240)	2017-004758-40	A Phase 1b/2 Open-Label Trial of Tisotumab Vedotin (HuMax®-TF-ADC) in Combination with Other Agents in Subjects with Recurrent or Stage IVB Cervical Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004758-40</a>	Nicht E1
(241)	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Es.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004869-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004869-27</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(242)	2017-005142-29	PD-(L)1 inhibitors with concurrent IRadiation at VArised tumour sites in advanced Non-small cell lung cAncer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005142-29</a>	Nicht E1
(243)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients wit.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000139-28</a>	Nicht E1
(244)	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000224-34</a>	Nicht E1
(245)	2018-000618-39	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Multicenter, Three-Arm Trial of Sym004 versus each of its Component Monoclonal Antibodies, Futuximab and Modotuximab, in Patients with Chemotherapy-Refractory Met.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000618-39</a>	Nicht E1
(246)	2018-000669-35	Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35</a>	Nicht E1
(247)	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Platinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Canc.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000714-37</a>	Nicht E1
(248)	2018-000789-13	A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Cemiplimab Versus the Combination of Cemiplimab With ISA101b in the Treatment of Subjects With HPV16-Positive Platin-Resistant Oroph.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000789-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000789-13</a>	Nicht E1
(249)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(250)	2018-001032-22	A phase I/IIa, multicentre, open label study designed to evaluate the safety and tolerability of AGI-134 as monotherapy and in combination with pembrolizumab, in unresectable metastatic solid tumours.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001032-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001032-22</a>	Nicht E2
(251)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001316-29</a>	Nicht E1
(252)	2018-001327-39	A Phase II, Two-Stage, Trial of Pembrolizumab in Cancer of unknown primary - CUPem. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001327-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001327-39</a>	Nicht E1
(253)	2018-001381-42	IMMULAB – A phase II trial of immunotherapy with pembrolizumab in combination with local ablation for patients with early stage hepatocellular carcinoma (HCC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001381-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001381-42</a>	Nicht E1
(254)	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001440-53</a>	Nicht E1
(255)	2018-001461-16	A Phase 1/Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Hematologic Malignancies. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001461-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001461-16</a>	Nicht E1
(256)	2018-001517-32	A Phase II, Multicenter, Randomized, Open- Label, Controlled Study of M7824 versus Pembrolizumab as a First-line Treatment in Patients with PD-L1 Expressing Advanced Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001517-32</a>	Nicht E1
(257)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first lin.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001547-32</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(258)	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12</a>	Nicht E1
(259)	2018-001757-27	A Phase 3, randomized, double-blind clinical study of pembrolizumab (MK-3475) plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment in participants with HER2 negative, previous.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001757-27</a>	Nicht E1
(260)	2018-001767-23	A phase II trial to investigate the safety and efficacy of rituximab and pembrolizumab in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinaemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001767-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001767-23</a>	Nicht E1
(261)	2018-001923-38	Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38</a>	Nicht E1
(262)	2018-001967-22	A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette- Guerin (BCG) in Participants with High.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001967-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001967-22</a>	Nicht E1
(263)	2018-001973-25	A Randomized Phase 3, Double-Blind Study of Chemotherapy With or Without Pembrolizumab Followed by Maintenance With Olaparib or Placebo for the First- Line Treatment of BRCA non-mutated Advanced Ep.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001973-25</a>	Nicht E1
(264)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76</a>	Nicht E1
(265)	2018-001994-25	TACTI-002 (Two ACTive Immunotherapeutics): A multicenter, open label, Phase II study in patients with previously untreated unresectable or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), or recurren.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001994-25</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(266)	2018-002518-10	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10</a>	Nicht E1
(267)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16</a>	Nicht E1
(268)	2018-002598-22	A Phase II Trial to Investigate Genetic Markers of Response to Pembrolizumab (MK-3475, SCH 900475) Combined with Chemotherapy as a First-line Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-782). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002598-22</a>	Nicht E1
(269)	2018-002601-57	A Phase 3 Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy in Participants With Advanced Merkel Cell Carcinoma (KEYNOTE-913)). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57</a>	Nicht E1
(270)	2018-002816-29	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29</a>	Nicht E1
(271)	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Ver.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002983-26</a>	Nicht E1
(272)	2018-003009-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label, Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Chemotherapy for First-line Treatment of Advanced or Recurrent Endometrial Carcinoma (LEAP-.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003009-24</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(273)	2018-003616-49	The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49</a>	Nicht E1
(274)	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003747-37</a>	Nicht E1
(275)	2018-003752-21	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab and Placebo as First Line.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003752-21</a>	Nicht E1
(276)	2018-003791-12	A Phase 3, multicenter, randomized, open-label trial to compare the efficacy and safety of pembrolizumab (MK-3475) in combination with lenvatinib (E7080/MK-7902) versus docetaxel in previously trea.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003791-12</a>	Nicht E1
(277)	2018-003794-98	A Phase 3, randomized, double-blind trial of pembrolizumab (MK-3475) with or without lenvatinib (E7080/MK-7902) in participants with treatment-naïve, metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) w.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003794-98</a>	Nicht E1
(278)	2018-003808-39	A Phase 3, Randomized Double Blind Study to Evaluate Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-Eligible .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003808-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003808-39</a>	Nicht E1
(279)	2018-003809-26	A Phase 3 Randomized Study of Cystectomy plus Perioperative Pembrolizumab versus Cystectomy Alone in Cisplatin-ineligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003809-26</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(280)	2018-003824-35	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-Based Regimen. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003824-35</a>	Nicht E1
(281)	2018-003959-37	Phase IIa/IIb Clinical Trial of NC-6004 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Have Failed Platinum or a Platinum-Based Regimen. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003959-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003959-37</a>	Nicht E1
(282)	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39</a>	Nicht E1
(283)	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004116-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004116-22</a>	Nicht E1
(284)	2018-004117-40	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004117-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004117-40</a>	Nicht E1
(285)	2018-004118-16	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004118-16</a>	Nicht E1
(286)	2018-004320-11	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) with or without Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004320-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004320-11</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(287)	2018-004372-36	A phase IIa, multicenter, Open-Label Study to Assess the Safety and Efficacy of the Combination of BL-8040 and Pembrolizumab in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer, the COMBAT study. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004372-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004372-36</a>	Nicht E1
(288)	2018-004720-11	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Pemetrexed/Platinum (Carboplatin or Cisplatin) Followed by Pembrolizumab and Maintenance Olaparib vs Maintenance Pemetrexed in the First-Line Tr.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004720-11</a>	Nicht E1
(289)	2018-004721-88	A Phase 3 Study of Pembrolizumab in Combination with Carboplatin/Taxane (Paclitaxel or Nab-paclitaxel) Followed by Pembrolizumab with or without Maintenance Olaparib in the First-line Treatment of .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004721-88</a>	Nicht E1
(290)	2018-004800-20	A Phase 3 Double-blinded, Two-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) versus Placebo as Adjuvant Therapy in Participants with Hepatocellular Carcinoma and Complete .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004800-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004800-20</a>	Nicht E1
(291)	2018-004813-42	A randomized, open-label, phase II study of canakinumab or pembrolizumab as monotherapy or in combination as neoadjuvant therapy in subjects with resectable non-small cell lung cancer (CANOPY-N). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004813-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004813-42</a>	Nicht E1
<b>ICTRP</b>			
(292)	ACTRN12618000132246	Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000132246">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000132246</a>	Nicht E2
(293)	EUCTR2013-003785-14-GB	A study to investigate the use of pazopanib and MK-3475 together to treat kidney cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003785-14-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003785-14-GB</a>	Nicht E2
(294)	EUCTR2016-000589-47-DE	Pembrolizumab in advanced renal cell carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000589-47-DE</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(295)	EUCTR2016-004351-75-CZ	Ph 3 Placebo-Controlled Trial of Adjuvant MK-3475 in RCC Post Nephrectomy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004351-75-CZ</a>	Nicht E2
(296)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES</a>	Nicht E2
(297)	JPRN-JapicCTI-173807	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173807</a>	Nicht E2
(298)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302</a>	Nicht E6
(299)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449</a>	Nicht E2
(300)	NCT02014636	Safety and Efficacy Study of Pazopanib and MK 3475 in Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC; KEYNOTE-018). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014636">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02014636</a>	Nicht E2
(301)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685</a>	Nicht E2
(302)	NCT02133742	A Dose Finding Study To Evaluate Safety, Drug Interaction, Tumor Markers Of Axitinib In Combination With MK-3475 In Adult Patients With Previously Untreated Advanced Renal Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02133742</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(303)	NCT02178722	A Phase ½ Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat (INCB024360) in Subjects With Selected Cancers (INCB 24360-202 / MK-3475-037 / KEYNOTE-037/ ECHO-202). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722</a>	Nicht E2
(304)	NCT02212730	A Study Evaluating the Effect of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Renal Cell Cancer (MK-3475-031). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212730">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02212730</a>	Nicht E2
(305)	NCT02298959	Pembrolizumab and Ziv-aflibercept in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959</a>	Nicht E2
(306)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771</a>	Nicht E2
(307)	NCT02348008	Phase Ib and Phase II Studies of MK-3475 in Combination + for Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348008">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348008</a>	Nicht E2
(308)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963</a>	Nicht E1
(309)	NCT02599324	A Study to Evaluate Ibrutinib Combination Therapy in Patients With Selected Gastrointestinal and Genitourinary Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599324</a>	Nicht E2
(310)	NCT02599779	A Proof of Principle Study of Pembrolizumab With SBRT in TKI mRCC Patients. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599779</a>	Nicht E2
(311)	NCT02619253	Phase I/Ib Study of Pembrolizumab With Vorinostat for Patients With Advanced Renal or Urothelial Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619253</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(312)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748</a>	Nicht E2
(313)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732</a>	Nicht E2
(314)	NCT02811861	Lenvatinib/Everolimus or Lenvatinib/Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone as Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811861</a>	Nicht E2
(315)	NCT02853318	Pembrolizumab, Bevacizumab, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853318</a>	Nicht E1
(316)	NCT02853344	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (MK-3475-427/KEYNOTE-427). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853344">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02853344</a>	Nicht E2
(317)	NCT02855203	Stereotactic Radiotherapy and Anti-PD1 Antibody (Pembrolizumab) for Oligometastatic Renal Tumours. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855203">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855203</a>	Nicht E2
(318)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903914</a>	Nicht E2
(319)	NCT02952989	A Safety Study of SGN-2FF for Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02952989</a>	Nicht E2
(320)	NCT02964078	Interleukin-2 and Pembrolizumab for Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964078</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(321)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060</a>	Nicht E2
(322)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901</a>	Nicht E2
(323)	NCT03115801	A Phase II Randomized Trial of Immunotherapy Plus Radiotherapy in Metastatic Genitourinary Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115801</a>	Nicht E2
(324)	NCT03142334	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (MK-3475-564/KEYNOTE-564). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03142334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03142334</a>	Nicht E2
(325)	NCT03149822	Study of Pembrolizumab and Cabozantinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149822</a>	Nicht E2
(326)	NCT03189186	Phase-I Trial of Pembrolizumab and Percutaneous Cryoablation Combination Followed by Nephron-Sparing Surgery or Cytoreductive Nephrectomy in Locally Advanced and Metastatic Renal Cell Carcinomas. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03189186</a>	Nicht E2
(327)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of ALT-803 in Combination With PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitor in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667</a>	Nicht E2
(328)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(329)	NCT03260504	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced or Metastatic Kidney Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260504">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260504</a>	Nicht E2
(330)	NCT03260894	Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat vs Standard of Care in mRCC. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260894">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03260894</a>	Nicht E2
(331)	NCT03280667	Denosumab and Pembrolizumab in Clear Cell Renal Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280667">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280667</a>	Nicht E2
(332)	NCT03311334	A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334</a>	Nicht E6
(333)	NCT03454451	CPI-006 Alone and in Combination With CPI-444 and With Pembrolizumab for Patients With Advanced Cancers. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03454451</a>	Nicht E2
(334)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497</a>	Nicht E2
(335)	NCT03511391	CHECKPOINT Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391</a>	Nicht E2
(336)	NCT03602586	Pembrolizumab and Epcadostat in Treating Patients With Recurrent, Persistent, or Progressive Ovarian Clear Cell Carcinoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602586">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03602586</a>	Nicht E1
(337)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110</a>	Nicht E2
(338)	NCT03637803	MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(339)	NCT03775850	A Study of EDP1503 in Patients With Colorectal Cancer, Breast Cancer, and Checkpoint Inhibitor Relapsed Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03775850</a>	Nicht E2
(340)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110</a>	Nicht E2
(341)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469</a>	Nicht E2
(342)	NCT03914612	Testing the Addition of the Immunotherapy Drug Pembrolizumab to the Usual Chemotherapy Treatment (Paclitaxel and Carboplatin) in Stage III-IV or Recurrent Endometrial Cancer. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914612">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03914612</a>	Nicht E2
<b>PharmNet.Bund</b>			
(343)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(344)	2012-004391-19	A Phase II/III Randomized Trial of Two Doses of MK-3475 (SCH900475) versus Docetaxel in Previously Treated Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(345)	2012-004907-10	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(346)	2014-000185-22	A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(347)	2014-000323-25	A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(348)	2014-001749-26	A Phase III Randomized Trial of MK-3475 (Pembrolizumab) versus Standard Treatment in Subjects with Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(349)	2014-002009-40	A Phase III Randomized Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel, Docetaxel or Vinflunine in Subjects with Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(350)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(351)	2014-003673-42	SHERLOC: A Phase 2 Study of MM-121 in Combination with Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients with Heregulin Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(352)	2014-003698-41	A Phase 3 Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Treatment of Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(353)	2014-004482-24	A Phase II clinical trial of MK-3475 (pembrolizumab) in subjects with relapsed or refractory (R/R) classical Hodgkin Lymphoma (cHL) - Phase-II-Studie zu MK-3475 (Pembrolizumab) bei Patienten mit einem rezidierten oder therapierefraktären klassischen Hodgkin-Lymphom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(354)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(355)	2014-005241-45	A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(356)	2014-005614-29	A Phase 2 multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind study to assess the safety and efficacy of CC-486 (oral azacitidine) in combination with pembrolizumab (MK-3475) versus pembrolizumab plus placebo in subjects with previously treated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer - Eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte doppelblinde Studie der Phase 2 zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von CC-486 (orales Azacitidin) in Kombination mit Pembrolizumab (MK-3475) im Vergleich zu Pembrolizumab plus Placebo bei Studienteilnehmern mit zuvor behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastatischem nichtkleinzelligen Lungenkrebs.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(357)	2015-000294-13	A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-086). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(358)	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. - Eine randomisierte, kontrollierte, Phase 3 Studie zur Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik der Melphalan/HDS Behandlung bei Patienten mit hepatisch-dominantem okulärem Melanom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(359)	2015-000575-27	A randomized, phase 3 trial with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) versus placebo for patients with early stage NSCLC after resection and completion of standard adjuvant therapy (PEARLS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(360)	2015-000972-88	A Randomized, Active-Controlled, Partially Blinded, Biomarker Select, Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil versus Placebo+Cisplatin+5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(361)	2015-001020-27	A Randomized Open-Label Phase III Study of Single Agent Pembrolizumab versus Single Agent Chemotherapy per Physician's Choice for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (mTNBC) - (KEYNOTE-119). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(362)	2015-001123-22	A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab Maintenance Following First-Line Platinum Based Chemotherapy in Patients with Metastatic Squamous - Non-Small Cell Lung Cancer (sNSCLC) - Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase II Studie zur Untersuchung einer Erhaltungstherapie durch Pembrolizumab nach einer platinbasierten Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasierten, nicht-kleinzelligen Plattenepithelkarzinom der Lunge. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(363)	2015-001852-32	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic (Stage IV) Mismatched Repair Deficient or Microsatellite Instability-High Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-164). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(364)	2015-002024-89	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Chemotherapy in Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (KEYNOTE-177). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(365)	2015-002067-41	A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E2
(366)	2015-002406-37	A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(367)	2015-002427-26	A Phase II Study of Pembrolizumab Monotherapy in Third-Line Previously Treated Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus or Advanced/Metastatic Siewert Type I Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction (KEYNOTE -180). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(368)	2015-002509-13	A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rMM) (KEYNOTE 183). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(369)	2015-002782-32	A Phase III Randomized Open-Label Study of Single Agent Pembrolizumab vs Physicians' Choice of Single Agent Docetaxel, Paclitaxel, or Irinotecan in Subjects with Advanced/Metastatic Adenocarcinoma and Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus that have Progressed after First-Line Standard Therapy (KEYNOTE-181). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(370)	2015-002901-12	A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment naïve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185). - Phase-III-Studie zu Lenalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason mit oder ohne Pembrolizumab (MK-3475) beim neu diagnostizierten und nicht vorbehandelten multiplen Myelom (KEYNOTE 185). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(371)	2015-003011-38	A Phase 1b/3 Multicenter, Randomized Trial of Talimogene Laherparepvec in combination with Pembrolizumab for the Treatment of Subjects With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(372)	2015-003153-18	A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(373)	2015-003338-29	A Phase II, Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab Monotherapy in Subjects with Advanced Recurrent Ovarian Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(374)	2015-003644-40	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(375)	2015-003694-15	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Platinum+Pemetrexed Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-189).. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(376)	2015-004566-28	A Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-224). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(377)	2015-004567-36	A Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Best Supportive Care as Second-Line Therapy in Subjects with Previously Systemically Treated Advanced Hepatocellular Carcinoma (KEYNOTE-240). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(378)	2015-005007-86	A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(379)	2015-005053-12	A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(380)	2015-005731-41	A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(381)	2016-000229-38	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Carboplatin-Paclitaxel/Nab-Paclitaxel Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in First Line Metastatic Squamous Non-small Cell Lung Cancer Subjects (KEYNOTE-407). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(382)	2016-000589-47	A Phase II Single-arm, Open-label Monotherapy Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Locally Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-427). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E2
(383)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E2
(384)	2016-001080-36	A Phase 1b/2 Study Assessing Safety and Anti-tumor Activity of AMG 820 in Combination With Pembrolizumab in Select Advanced Solid Tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E2
(385)	2016-001331-12	A randomized phase II study comparing pembrolizumab with methotrexate in elderly, frail or cisplatin-ineligible patients with head and neck cancers. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(386)	2016-001432-35	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - (KEYNOTE-355) - Randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapie im Vergleich mit Placebo plus Chemotherapie beim nicht vorbehandelten lokal rezidivierten inoperablen oder metastasierten dreifach negativen Mammakarzinom (KEYNOTE-355). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(387)	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(388)	2016-003102-14	A PHASE II ONE-ARM OPEN-LABEL NEOADJUVANT STUDY OF PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH NAB-PACLITAXEL FOLLOWED BY PEMBROLIZUMAB IN COMBINATION WITH EPIRUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER - Eine offene, einarmige, neoadjuvante Phase II-Studie mit Pembrolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel, gefolgt von Pembrolizumab in Kombination mit Epirubicin und Cyclophosphamid zur Behandlung von Patientinnen mit tripel-negativem Mammakarzinom.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(389)	2016-003447-11	A Phase 2, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety Using Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-145) in Patients with Recurrent, Metastatic or Persistent Cervical Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(390)	2016-003934-25	A Randomized Phase III study of pembrolizumab given concomitantly with chemoradiation and as maintenance therapy versus chemoradiation alone in subjects with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-412). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(391)	2016-003984-20	A Prospective, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multinational, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apatinib plus Best Supportive Care (BSC) compared to Placebo plus BSC in Patients with Advanced or Metastatic Gastric Cancer (GC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(392)	2016-004309-15	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Pembrolizumab (MK 3475/SCH900475) in Combination with Etoposide/Platinum (Cisplatin or Carboplatin) for the First-line Treatment of Subjects with Extensive Stage Small Cell Lung Cancer (KEYNOTE-604). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(393)	2016-004351-75	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in the Adjuvant Treatment of Renal Cell Carcinoma Post Nephrectomy (KEYNOTE-564). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(394)	2016-004364-20	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab plus Ipilimumab vs Pembrolizumab plus Placebo in Previously Untreated, Stage IV, Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Subjects Whose Tumors are PD-L1 Positive (TPS $\geq$ 50%) (KEYNOTE-598). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(395)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(396)	2016-004408-76	A Phase III, Randomized, Double-blind, Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) plus Chemotherapy (XP or FP) versus Placebo plus Chemotherapy (XP or FP) as Neoadjuvant/Adjuvant Treatment for Subjects with Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma (KEYNOTE-585). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(397)	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(398)	2016-004740-11	A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Triple Negative Breast Cancer (TNBC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(399)	2017-000105-20	Neoadjuvant anti PD-1 immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer - Neoadjuvante anti-PD-1 Immuntherapie bei operablem nichtkleinzelligen Lungenkrebs. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(400)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(401)	2017-000958-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil versus Placebo in Combination with Cisplatin and 5-Fluorouracil as First-Line Treatment in Subjects with Advanced/Metastatic Esophageal Carcinoma (KEYNOTE-590). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(402)	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-responding to prior Anti-PD-1 Therapy - The SENSITIZE Study. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(403)	2017-001111-36	An open label, dose escalation followed by dose expansion, safety and tolerability trial of CAN04, a fully humanized monoclonal antibody against IL1RAP, in subjects with solid malignant tumors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(404)	2017-001139-38	A Phase III, Randomized, Open-label Study to Evaluate Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy and in Combination With Standard of Care as Adjuvant Therapy for StageIII-IVA Resectable Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LA HNSCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(405)	2017-001292-23	A Multi-Center, Open-Label Phase 1b/2 Study of a Novel FGFR3 Inhibitor (B-701) Combined with Pembrolizumab in Subjects with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma who have Progressed Following Platinum-based Chemotherapy.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(406)	2017-001338-24	A Phase 3 Randomized, Open-Label Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pembrolizumab plus Epcadostat, Pembrolizumab Monotherapy, and the EXTREME Regimen as First line Treatment for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-669/ECHO-304). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(407)	2017-001810-27	A Randomized Phase 3 Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Epcadostat (INCB024360) Alone or with Platinum-based Chemotherapy Versus Pembrolizumab Plus Platinum-based Chemotherapy Plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(408)	2017-001832-21	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial of Platinum Doublet Chemotherapy +/- Pembrolizumab (MK-3475) as Neoadjuvant/Adjuvant Therapy for Participants with Resectable Stage II, IIIA, and Resectable IIIB (T. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(409)	2017-001841-28	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epcadostat (INCB024360) Versus Pembrolizumab plus Placebo as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Expressing High Levels of PD-L1. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(410)	2017-002122-20	Randomized phase II study of immune stimulation with Pembrolizumab and radiotherapy in second line therapy of metastatic head and neck squamous cell carcinoma (IMPORTANCE). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(411)	2017-002259-26	A Randomized, Open-Label, Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) plus Epcadostat vs Standard of Care (Sunitinib or Pazopanib) as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-679/ECHO-302). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E2
(412)	2017-002289-35	Single Arm, Open Label Phase 1b/2 Study of SGN-LIV1A in Combination with Pembrolizumab for First-Line Treatment of Patients with Unresectable Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(413)	2017-002310-31	Phase 3 Randomized, Double-Blind Clinical Study of Pembrolizumab + Epcadostat vs Pembrolizumab + Placebo as a Treatment for Recurrent or Progressive Metastatic Urothelial Carcinoma in Patients who have Failed a First-Line Platinum-containing Chemotherapy Regimen for Advanced/Metastatic Disease (KEYNOTE-698/ECHO-303). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(414)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma - Ein randomisierter Phase-3-Vergleich von IMO-2125 mit Ipilimumab gegenüber Ipilimumab allein bei Patienten mit Anti-PD-1-refraktärem Melanom. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(415)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E2
(416)	2017-002546-74	Postoperative adjuvant radiochemotherapy (aRCH) with Cisplatin © versus aRCH with C and Pembrolizumab (P) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC); multicenter randomized Phase II study within the German interdisciplinary study group of German Cancer Society (IAG KHT); Pembro-Adjuvant-highRisk. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(417)	2017-004110-25	MRD-guided treatment with pembrolizumab and azacitidine in NPM1mut AML patients with an imminent hematological relapse. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(418)	2017-004188-11	A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy with or without Pembrolizumab (MK-3475) in TKI-resistant EGFR-mutated Tumors in Metastatic Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Participants (KEYNOTE-789). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(419)	2017-004417-42	A Multicenter, Open label, Phase III Extension Trial to Study the Long-term Safety and Efficacy in Participants with Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab Trial.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E6
(420)	2017-004869-27	A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of Pembrolizumab versus Placebo in Combination with Neoadjuvant Chemotherapy and Adjuvant Endocrine Therapy for the Treatment of High-Risk Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (KEYNOTE-756). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(421)	2018-000139-28	An Open-label, Randomized, Phase I/II Trial Investigating the Safety and Efficacy of IO102 in Combination with Pembrolizumab, with or without Chemotherapy, as First-line Treatment for Patients with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(422)	2018-000224-34	A Phase III, Randomized, Double-blind Trial Comparing Trastuzumab Plus Chemotherapy and Pembrolizumab With Trastuzumab Plus Chemotherapy and Placebo as First-line Treatment in Participants With HER2 Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE 811). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(423)	2018-000669-35	Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected Highrisk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(424)	2018-000714-37	A Phase 2 Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination withPlatinum Doublet Chemotherapy and Radiotherapy for Participants with Unresectable, Locally Advanced Stage III Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (KEYNOTE-799). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(425)	2018-001316-29	A Phase II, Randomized, Open-label Platform Trial Utilizing a Master Protocol to Study Novel Regimens Versus Standard of Care Treatment in NSCLC Participants. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(426)	2018-001381-42	IMMULAB - A phase II trial of immunotherapy with pembrolizumab in combination with local ablation for patients with early stage hepatocellular carcinoma (HCC). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(427)	2018-001440-53	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Plus Placebo for the First-Line Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer (KEYNOTE-826). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(428)	2018-001461-16	A Phase 1/Phase 2 Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Combination of MK-4280 and Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Hematologic Malignancies. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(429)	2018-001547-32	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study evaluating the efficacy and safety of pembrolizumab plus platinum-based doublet chemotherapy with or without canakinumab as first line therapy for locally advanced or metastatic non-squamous and squamous non-small cell lung cancer subjects (CANOPY-1). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(430)	2018-001923-38	Phase ½ Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(431)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(432)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in Participants with Advanced Melanoma (LEAP-003). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(433)	2018-002816-29	A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (DREAMM 4). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(434)	2018-002983-26	Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blinded, Active-controlled, Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenvatinib (E7080/MK- 7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Lenvatinib in First-line Therapy of Participants with Advanced Hepatocellular Carcinoma (LEAP-002). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(435)	2018-003747-37	A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Previously Treated Subjects with Selected Solid Tumors (LEAP-005). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(436)	2018-003808-39	A Phase 3, Randomized Double Blind Study to Evaluate Perioperative Pembrolizumab (MK-3475) + Neoadjuvant Chemotherapy versus Perioperative Placebo + Neoadjuvant Chemotherapy in Cisplatin-Eligible Participants with Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-866). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1
(437)	2018-003824-35	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pemetrexed + Platinum Chemotherapy + Pembrolizumab (MK-3475) with or without Lenvatinib (E7080/MK-7902) as First-line Intervention in Participants with Metastatic Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer (LEAP-006). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 02.10.2019]. Verfügbar unter: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	Nicht E1

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-189 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-189 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-189 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 426

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäre Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein zentrales, verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR)</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p>Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung.</li> <li>• Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrates, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR</li> <li>• Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS</li> <li>• Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ-C30-Fragenbogens</li> </ul> <p>Hypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Verabreichung von Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich) im Vergleich zu Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause) führt zu einer Verbesserung der Objektiven Ansprechrate, der Krankheitskontrollrate und der Dauer des Ansprechens.</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele</b> für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib gegenüber einer Sunitinib Monotherapie als Erstlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC), sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate nach irRECIST beurteilt durch ein BICR</li> <li>• Beschreibung des Nutzens für Patienten mittels EQ-5D-3L-Fragebogen</li> <li>• Pharmakokinetik von Pembrolizumab</li> <li>• Untersuchung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Faktoren des Ansprechens auf oder der Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib, um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren und den Wirkmechanismus der Kombination zu verstehen.</li> </ul>
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, offene Studie der Phase-III Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom, wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab (200 mg i. v. alle drei Wochen) in Kombination mit Axitinib (5 mg oral zweimal täglich)</li> <li>• Sunitinib (50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause)</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 01 am 21. Juli 2016</b> (Länderspezifisch für Japan)</p> <p><b>Amendment 02 am 03. Oktober 2016</b> (Länderspezifisch für Frankreich)</p>

		<p><b>Amendment 03 am 13. März 2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Text der Einschlusskriterien 1, 4, 5, 7, 9, 10 und 11 wurde zur Klarstellung überarbeitet und unnötige Schwierigkeiten zu beseitigen.</li> <li>• Text der Ausschlusskriterien 2, 4, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 23, 24 und 28 wurde zur Klarstellung überarbeitet und unnötige Schwierigkeiten zu beseitigen.</li> </ul> <p><b>Amendment 04 am 21 März 2017 (Länderspezifisch für Japan)</b></p> <p><b>Amendment 05 am 21 März 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)</b></p> <p><b>Amendment 06 am 08 August 2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert.</li> <li>• Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben.</li> </ul> <p><b>Amendment 07 am 17 August 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)</b></p> <p><b>Amendment 08 am 28 August 2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert.</li> <li>• Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben.</li> </ul> <p><b>Amendment 09 am 07 September 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)</b></p> <p><b>Amendment 10 am 19 Oktober 2017</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitpunkte der Laboruntersuchungen (Prothrombinzeit/ International Normalized Ratio, Chemie, Urinanalyse) und Karnofsky Performance Status (KPS) nach Zyklus 7 wurden geändert von jedem zweiten Zyklus zu jedem Zyklus, damit eine vollständige Bewertung der Sicherheit bei jeder Visite möglich ist</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 11 am 26 Oktober 2017 (Länderspezifisch für Frankreich)</b></p> <p><b>Amendment 12 am 03 Mai 2018</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der Annahmen der Berechnung der Power bzw. des angenommen medianen Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und medianen Gesamtüberlebens basierend auf der Zahl der randomisierten Patienten</li> <li>• Überarbeitung des Triggers für den Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse von 50 % finale Gesamtüberleben-Ereignisse zu 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse und mindestens 7 Monate Follow-up, um eine gewisse Datenreife bezüglich des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Vorhersagbarkeit des Analysezeitpunktes sicherzustellen</li> <li>• Hinzufügen einer zweiten Zwischenanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, um früher die Möglichkeit zu haben, positive Effekte bei einer gewissen Datenreife zu beobachten</li> <li>• Das initiale <math>\alpha</math> für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und das Gesamtüberleben wurde von 0,1 % und 2,4 % zu 0,2 % und 2,3 % geändert</li> <li>• Die geschätzte Studiendauer wurde zu 44 Monaten geändert</li> <li>• Sekundäre Zielkriterien: Hinzufügen eines neuen Zielkriteriums: Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24</li> <li>• Die Definition von stabiler Erkrankung wurde geändert zu stabiler Erkrankung für <math>\geq 6</math> Monate</li> <li>• Aktualisierung der Zensierungsregeln der primären Analyse und der Sensitivitätsanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und die Dauer des Ansprechens</li> <li>• Aktualisierung der Kriterien für Tier 2 Sicherheitszielkriterien und Aktualisierung der Liste weiterer Ereignisse, welche als Tier 2 oder Tier 3 Ereignisse gewertet werden</li> </ul> <p><b>Amendment 13 am 11. Mai 2018 (Länderspezifisch für Frankreich)</b></p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fähig und gewillt, eine schriftliche Einwilligungserklärung für die Studie zur Verfügung zu stellen. Der Patient durfte auch an der Hauptstudie teilnehmen, ohne an zukünftigen biomedizinischen Untersuchungen teilzunehmen.</li> <li>2. Mindestens 18 Jahre am Tag des Unterschreibens der Einwilligungserklärung</li> <li>3. Histologisch bestätigte Diagnose von RCC mit klarzelliger Komponente mit oder ohne sarkomatoide Differenzierung.</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Lokal fortgeschrittene/metastasierte Erkrankung (z. B. neu diagnostiziertes RCC im Stadium IV gemäß dem American Joint Committee on Cancer) oder rezidivierender Erkrankung.</p> <p>5. Messbare Erkrankung basierend auf RECIST v1.1, festgestellt vom Prüfarzt/Radiologen des Prüfzentrums. Zielläsionen, die sich in einem vorher bestrahlten Bereich befinden, werden als messbar betrachtet, wenn eine Progression in einer solchen Läsion nachgewiesen wurde.</p> <p>6. Keine vorherige systemische Therapie für fortgeschrittenes RCC</p> <p>7. Bereitstellung einer neuen oder archivierten Gewebeprobe einer kürzlich gewonnen Kern- oder Exzisionsbiopsie einer vorher nicht bestrahlten Tumorkläsion. Formalin-fixierte, paraffineingebettete Gewebelöcke werden Schnitten gegenüber bevorzugt.</p> <p>8. KPS <math>\geq 70</math> %, festgestellt innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung.</p> <p>9. Patienten die eine resorptive Knochentherapie erhalten, mussten die Therapie mindestens zwei Wochen vor der Randomisierung begonnen haben.</p> <p>10. Adäquate Organfunktion definiert wie folgt und alle Screening-Tests sollten innerhalb von 10 Tagen vor Randomisierung durchgeführt werden:</p> <p>Hämatologische Parameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) <math>\geq 1.500/\text{mm}^3</math> oder <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}</math></li> <li>○ Blutplättchen <math>\geq 100.000/\text{mm}^3</math> oder <math>100 \times 10^9/\text{L}</math></li> <li>○ Hämoglobin <math>\geq 9 \text{ g/dL}</math> oder <math>\geq 5,6 \text{ mmol/L}</math> ohne Transfusion von roten Blutkörperchen innerhalb von 2 Wochen nach dem Screeningtest</li> </ul> <p>Nierenparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serumkreatinin <math>\leq 1,5 \times</math> Obergrenze des Normalwertes (Upper Limit of Normal, ULN) ODER berechnete Kreatinin-Clearance <math>\geq 40\text{mL}/\text{min}</math> für Patienten mit Kreatinin Level <math>&gt; 1,5 \times</math> institutionellem ULN</li> <li>○ Urinprotein <math>&lt; 2+</math> gemessen durch einen Urinteststreifen. Falls der Teststreifen <math>\geq 2+</math> ist, dann muss das 24 Stunden Urinprotein <math>&lt; 2\text{g}</math> sein, oder das Urinprotein-Kreatin-Verhältnis (UPC) muss <math>&lt; 2</math> sein</li> </ul> <p>Leberparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> ULN ODER Direkt-Bilirubin <math>\leq</math> ULN für Patienten mit Gesamt-Bilirubin Level <math>&gt; 1,5 \text{ ULN}</math></li> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\leq 2,5 \times</math> ULN</li> </ul>

		<p>Gerinnungsparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ International Normalized Ratio oder Prothrombinzeit <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>, außer der Patient erhält eine gerinnungshemmende Therapie, so lange Prothrombinzeit oder partielle Thromboplastinzeit innerhalb der therapeutischen Spanne bei einer beabsichtigten Verwendung von Gerinnungshemmern liegen</li> </ul> <p>11. Gebärfähige Patientinnen mussten, 72 Stunden vor dem Erhalt der ersten Studienmedikation, einen negativen Urin- oder Serumschwangerschaftstest aufweisen. Falls der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest notwendig.</p> <p>12. Gebärfähige Patientinnen müssen sich dazu bereiterklären, während der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden.</p> <p>Bemerkung: Abstinenz ist akzeptabel, falls das dem normalen Lebensstil des Patienten entspricht und die bevorzugte Verhütungsmethode ist.</p> <p>13. Männliche fruchtbare Patienten müssen sich dazu bereiterklären, während der Studie bis 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine adäquate Verhütungsmethode zu verwenden.</p> <p>Bemerkung: Abstinenz ist akzeptabel, falls das dem normalen Lebensstil des Patienten entspricht und die bevorzugte Verhütungsmethode ist.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Gegenwärtige Teilnahme und Erhalt von Studientherapie oder Teilnahme an einer Studie eines Prüfmedikaments und Erhalt einer Studientherapie oder Benutzung eines Prüfgerätes innerhalb von vier Wochen vor der Randomisierung.</li> <li>2. Großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Randomisierung, oder Patient hat sich nicht von unerwünschten Ereignissen aufgrund der vorherigen Behandlung erholt.</li> <li>3. Vorangegangene Therapie mit einem anti-PD-1, anti-PD-L1 oder anti-PD-L2 Medikament oder mit einem Antikörper, der auf irgendwelche andere immunregulierende Rezeptoren oder Mechanismen abzielt. Beispiele solcher Antikörper beinhalten (aber beschränken sich nicht auf) Antikörper gegen IDO, PD-L1, IL-2R und GITR.</li> <li>4. Vorangegangene systemische Krebstherapie für RCC (z. B. VEGF/VEGFR, Chemotherapie oder gegen mTOR gerichtete Medikamente)</li> </ol> <p>Bemerkung: Vorangegangene neoadjuvante/adjuvante Therapie gegen RCC ist akzeptabel, falls mehr als 12 Monate vor Randomisierung abgeschlossen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Vergangene schwerwiegende hypersensitive Reaktion auf Axitinib oder Sunitinib</li> <li>6. Diagnostizierte Immunschwäche ODER Erhalt einer systemischen Steroidtherapie, welche den physiologischen Kortikosteroid-Level überschreitet oder irgendeine andere Form einer immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung,</li> </ol>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgenommen ist der Fall einer Therapie aufgrund Metastasen des zentralen Nervensystems.</p> <p>7. Aktive Autoimmunerkrankung, welche innerhalb der letzten beiden Jahre vor Randomisierung einer systemischen Behandlung bedurfte ODER eine vergangene dokumentierte klinische schwerwiegende Autoimmunerkrankung</p> <p>8. Weitere bekannte Malignität, die fortgeschritten ist oder eine aktive Therapie innerhalb der letzten drei Jahre erforderte.</p> <p>Bemerkung: Basalzellkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächiges Blasenkarzinom oder Carcinoma in situ wie Brustkrebs in situ sind akzeptabel, wenn sie einer potenziellen kurativen Therapie unterzogen wurden.</p> <p>9. Bekannte aktive ZNS Metastasen und/oder karzinomatöse Meningitis. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können teilnehmen, wenn sie radiologisch stabil sind, also ohne den Nachweis einer Progression innerhalb von mindestens 4 Wochen (festgestellt durch eine wiederholte bildgebende Verfahren in der Screening Phase), klinisch stabil sind und ohne die Notwendigkeit einer Steroidbehandlung für mindestens 14 Tage vor Randomisierung sind.</p> <p>10. Vorherige (nicht-infektiöse) Pneumonitis, welche Steroide nötig machte, oder gegenwärtige Pneumonitis</p> <p>11. Aktive Infektion, welche eine systemische Therapie erfordert</p> <p>12. Bekannte vorangegangene HIV-Infektion</p> <p>Bemerkung: HIV 1- und/oder HIV 2-Antikörper-Tests sind nötig, falls der Prüfarzt Grund zur Annahme hat, dass der Patient eine HIV-Infektion hat oder dies anderweitig durch lokale Richtlinien erforderlich ist.</p> <p>13. Bekannte vorangegangene Hepatitis B oder bekannte aktive Hepatitis C</p> <p>Bemerkung: HCV RNA Tests sind nicht notwendig in den Ländern, in denen die lokale Regelversorgung nur Hepatitis C Antikörper Tests als Nachweis für den Hepatitis C Status verwendet</p> <p>14. Lebendvirusimpfung innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung</p> <p>15. Klinisch signifikante gastrointestinale (GI) Abnormität; darin enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malabsorption, vollständige Magenresektion, oder irgendein anderer Zustand, der die Absorption von oral aufgenommenen Medikamenten beeinflussen könnte.</li> <li>○ Aktive GI Blutung, nachgewiesen durch Hämatemesis, Hämatochezie oder Meläna in den letzten 3 Monaten ohne Nachweis von Auflösung dokumentiert durch Endoskopie oder Koloskopie</li> <li>○ Intraluminale metastatische Läsion mit vermuteter Blutung, entzündlicher Darmerkrankung, Colitis ulcerosa oder andere GI Zustände in Verbindung mit einem erhöhten Perforationsrisiko</li> </ul> <p>16. QT Intervall berichtigt um die Herzfrequenz (QTc) <math>\geq 480</math> msec</p> <p>17. Eine der folgenden kardiovaskulären Zustände innerhalb von 12 Monaten vor Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Myokardinfarkt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Instabile Angina Pectoris</li> <li>○ Kardiale Angioplastie oder Verwendung von Stents</li> <li>○ Koronarer/peripherer Arterien Bypassgraft</li> <li>○ Kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach New York Heart Association</li> <li>○ Zerebrovaskulärer Unfall oder transitorische ischämische Attacke</li> </ul> <p>18. Vorangegangene tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</p> <p>19. Schlecht kontrollierter Bluthochdruck definiert als systolischer Blutdruck (Systolic Blood Pressure, SBP) <math>\geq 150</math> mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck (Diastolic Blood Pressure, DBP) <math>\geq 90</math> mm Hg</p> <p>Bemerkung: Die Messung des Blutdrucks (Blood Pressure, BP) basiert auf einem Durchschnitt von 3 Messungen in einem Abstand von mindestens 2 Minuten. Patienten mit BP <math>\geq 150/90</math> mm Hg beim anfänglichen Screening können mit anti-blutdrucksteigernden Medikamenten behandelt werden, um einen gut kontrollierten Status zu erreichen und sind geeignet mit erneut beurteiltem SBP/DBP von <math>&lt; 150/90</math> mm Hg</p> <p>20. Nachweis von unzureichender Wundheilung.</p> <p>21. Aktive Blutungsstörungen oder andere vorangegangene signifikante Blutungsepisoden innerhalb von 30 Tagen vor Randomisierung</p> <p>22. Bluthusten innerhalb von 6 Wochen vor Randomisierung</p> <p>23. Gegenwärtige Verwendung (innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung) oder erwarteter Bedarf einer Behandlung mit Medikamenten oder Nahrung, die bekanntlich starke Cytochrom P450 (CYP3A4/5) Inhibitoren sind, einschließlich aber nicht limitiert auf Atazanavir, Clarithromycin, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telithromycin, Troleandomycin, Voriconazol, und Grapefruit oder Grapefruitsaft</p> <p>Bemerkung: Die topische Anwendung dieser Medikamente, wie 2 % Ketoconazol Creme ist erlaubt</p> <p>24. Gegenwärtige Verwendung (innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung) oder erwarteter Bedarf einer Behandlung mit Medikamenten, die bekanntlich starke CYP3A4/5 Induktoren sind, einschließlich aber nicht limitiert auf Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifabutin, Rifampin, und Johanneskraut; oder Medikamente mit bekanntem proarrhythmischem Potenzial</p> <p>25. Vorangegangener oder gegenwärtiger Nachweis irgendeiner Erkrankung, Therapie oder Abnormitäten von Laborparametern, die das Ergebnis der Studie oder die Teilnahme des Patienten für die gesamte Dauer der Studie beeinflussen könnten, oder es aus Sicht des behandelnden Prüfarztes nicht im besten Interesse des Patienten ist, an der Studie teilzunehmen</p> <p>26. Bekannte psychiatrische Störung oder Drogenmissbrauch, welche die Einhaltung der Anforderungen an die Studie beeinflussen würde</p> <p>27. Vorangegangene Organtransplantation</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		28. Schwanger oder stillend oder erwartete Zeugung eines Kindes innerhalb der prognostizierten Studiendauer, beginnend mit dem Screening bis 120 Tage nach der letzten Studienbehandlung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 124 Studienzentren in 16 Ländern: Brasilien (6), Kanada (4), Tschechien (6), Frankreich (13), Deutschland (8), Ungarn (7), Irland (3), Japan (23), Südkorea (2), Polen (5), Russland (6), Spanien (4), Taiwan (3), Ukraine (6), Großbritannien (4), USA (24)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Interventionsarm:</b> Kombination von Pembrolizumab 200 mg i. v. alle drei Wochen und Axitinib 5 mg oral zweimal täglich.  <b>Vergleichsarm:</b> Sunitinib 50 mg oral einmal täglich für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Therapiepause.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung nach RECIST v1.1 beurteilt durch ein BICR (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zum dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt)</li> <li>• Gesamtüberleben (d. h. die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache)</li> </ul> <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen sowie die Objektive Ansprechrate (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1). Anteil an Patienten mit vollständigem oder partiellem Ansprechen oder stabiler Erkrankung für <math>\geq 6</math> Monate sowie die Krankheitskontrollrate (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1). Dauer des Ansprechens, die Zeit vom ersten dokumentierten Nachweis von vollständigem oder partiellem Ansprechen bis zum Fortschreiten der Erkrankung per RECIST v1.1 beurteilt durch ein BICR oder Tod aus jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt</li> <li>• Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24</li> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS</li> <li>• Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ-C30-Fragenbogens</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	<b>Amendment 06 am 08 August 2017</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Ausschlusskriterium 8 wurde „Übergangszellkarzinom des Urothels“ zu „oberflächlicher Blasenkrebs“ geändert.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu der Visite zu Behandlungsende und zu der Follow-up-Visite der Sicherheit. Streichen der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität innerhalb der Follow-up-Periode der Bildgebung. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird nur während die Patienten unter der Studientherapie sind erhoben.</li> </ul> <p><b>Amendment 12 am 3. Mai 2018</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundäre Zielkriterien: Hinzufügen eines neuen Zielkriteriums: Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch ein BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12,18 und 24</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In der Studie wurden Patienten im Verhältnis 1:1 in den Interventionsarm (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib) und den Vergleichsarm (Sunitinib) randomisiert. Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben sind die primären Endpunkte der Studie. Es war eine Fallzahl von 840 geplant, die folgende Berechnung der Power basiert jedoch auf der Zahl der randomisierten Patienten (N = 861).</p> <p>Für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, basierend auf einer angestrebten Anzahl von 487 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignissen und einer Zwischenanalyse bei ungefähr 75 % der angestrebten Anzahl von Ereignissen, hat die Studie ungefähr 99 % Power um ein Hazard-Ratio von 0,60 (Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib versus Sunitinib) bei einem <math>\alpha = 0,2\%</math> (einseitig) festzustellen. Die Berechnung nimmt eine HSD <math>\alpha</math>-Spending-Funktion mit <math>\gamma = -2</math> an, um den Fehler 1. Art für diesen Endpunkt bei 0,2 % zu kontrollieren (einseitig). Die angestrebte Anzahl an Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignissen für die erste Zwischenanalyse und die finale Analyse werden mit 22 bzw. 31 Monaten prognostiziert.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben, basierend auf einer angestrebten Anzahl von 404 finalen Gesamtüberleben-Ereignissen und 2 Zwischenanalysen (bei ungefähr 48 % der finalen Anzahl von Gesamtüberleben-Ereignissen bei Zwischenanalyse 1 und 74 % der finalen Anzahl von Gesamtüberleben-Ereignissen bei Zwischenanalyse 2), hat die Studie ungefähr 80 % Power um ein Hazard-Ratio von 0,75 bei einem <math>\alpha = 2,3\%</math> (einseitig) festzustellen. Die Berechnung verwendet eine lineare <math>\alpha</math>-Spending-Funktion mit einem festen <math>\alpha</math>-Spending von 0,0001 bei Zwischenanalyse 1 und das übrige <math>\alpha</math>-Spending wird approximiert durch eine HSD <math>\alpha</math>-Spending-Funktion mit <math>\gamma = -4</math>, um den Fehler 1. Art für diesen Endpunkt bei 2,3 % zu kontrollieren (einseitig). Die angestrebte Anzahl an Gesamtüberleben-Ereignissen wird mit 43 Monaten nach Studienbeginn prognostiziert. Die angestrebte Anzahl an Gesamtüberleben-Ereignissen für die erste und zweite Zwischenanalyse wird mit 22 bzw. 31 Monaten prognostiziert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Fallzahlberechnung basiert auf folgenden weiteren Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 13 Monaten im Vergleichsarm und das Gesamtüberleben folgt einer exponentiellen Verteilung mit einem Median von 33 Monaten im Vergleichsarm (Annahmen des medianen Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberlebens in der Kontrollgruppe basieren auf den Daten von Sunitinib aus der Studie CheckMate 214)</li> <li>• Jährliche Abbruchrate von 10 % für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und 1 % für das Gesamtüberleben</li> <li>• Rekrutierungszeitraum von 15 Monaten mit monatlichem Zuwachs von 40 bis 60 Patienten in den ersten 3 Monaten und monatlichem Zuwachs von ungefähr 60 Patienten nach den ersten 3 Monaten</li> </ul>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Der Zweck der ersten Zwischenanalyse ist die Untersuchung der Wirksamkeit für die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Gesamtüberleben. Die erste Zwischenanalyse findet statt, wenn ungefähr 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind, um mindestens eine Power von 90 % zu gewährleisten. Des Weiteren müssen alle Patienten für mindestens 7 Monate beobachtet wurden, um ein ausreichendes Follow-up für die Endpunkte Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung und Objektive Ansprechratesicherzustellen. Es wird prognostiziert, dass ungefähr 22 Monate nach Studienbeginn die beiden benötigten Kriterien erfüllt sind. Im unerwarteten Fall, dass nach einer Follow-up-Zeit von 7 Monaten nach Studienbeginn weniger als 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind, wird die Zwischenanalyse so lange verschoben werden, bis 305 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse stattgefunden haben.</p> <p>Der Zweck der zweiten Zwischenanalyse ist die finale Analyse, falls bei der ersten Zwischenanalyse keine Überlegenheit für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung gezeigt werden konnte und die zweite Untersuchung der Wirksamkeit für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die zweite Zwischenanalyse findet statt, wenn ungefähr 74 % der für die finale Analyse benötigten Gesamtüberleben-Ereignisse (oder 299 Todesfälle) eingetreten sind, erwartungsgemäß 31 Monate nach Studienbeginn. Es wird erwartet, dass zu diesem Zeitpunkt 487 Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung-Ereignisse eingetreten sind.</p> <p>Ein vorzeitiger Studienabbruch tritt aufgrund folgender Kriterien ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwecklosigkeit oder Sicherheit auf Empfehlung des externen Data Monitoring Committees (eDMC)</li> <li>• Qualität oder Quantität der Datenaufzeichnung ist ungenau oder unvollständig</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlechte Einhaltung von Protokoll- und regulatorischen Voraussetzungen</li> <li>• Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Reaktionen auf Medikamente in dieser oder anderen Studien weist auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für den Patienten hin.</li> <li>• Pläne zur Modifizierung oder Beendigung der Entwicklung des Studienmedikaments</li> <li>• Im Falle der Entscheidung des Sponsors, das Studienmedikament nicht länger zur Verfügung zu stellen</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice Response System (IVRS)/ Interaktives Web Response System (IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach IMDC Risikogruppe (günstiges Risiko versus intermediäres Risiko versus ungünstiges Risiko) und nach geographischer Region (Nordamerika versus Westeuropa versus Rest der Welt)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS im Zuteilungsverhältnis 1:1 in die zwei Behandlungsarme der unverblindeten Studie.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels IVRS/IWRS.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a+b) Es handelt sich um eine offene Studie. Sponsor, Untersucher und Patienten waren nicht verblindet. c) Die Daten der Bildgebung wurden zentral durch unabhängige Radiologen bewertet, die kein Wissen über die Behandlung der Patienten hatten.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Auswertungspopulationen</b></p> <p><u>Intention To Treat (ITT)</u> Die ITT Population wird definiert als alle randomisierten Patienten. Auswertungen auf Basis der ITT Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.</p> <p><u>All Subjects as Treated (ASaT)</u> Die ASaT Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten. Patienten wurden bei den Auswertungen der Behandlung zugeordnet, welche sie anfänglich tatsächlich bekommen hatten.</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u> Die FAS Population wird definiert als alle randomisierten Patienten, welche mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für welche mindestens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag. Auswertungen auf Basis der FAS Population erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Dies bedeutet, dass Patienten der Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, in welche sie zu Beginn der Studie randomisiert wurden.</p>

		<p><b>Primäre Wirksamkeitszielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analysepopulation: ITT-Population</li> <li>○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode</li> <li>○ Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt</li> <li>○ Schätzung des Hazard Ratio (HR) inklusive zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall (KI) über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt</li> </ul> </li> <li>• Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analysepopulation: ITT-Population</li> <li>○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode</li> <li>○ Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt</li> <li>○ Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrates und Krankheitskontrollrate (nach RECIST v1.1) beurteilt durch ein BICR <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analysepopulation: ITT-Population</li> <li>○ Schätzung der Risikodifferenz inklusive zugehörigem 95 %-KI mittels stratifizierter Miettinen und Nurminen Methode</li> <li>○ Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder gewertet</li> </ul> </li> <li>• Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analysepopulation: Patienten der ITT-Population mit vollständigem oder partiellem Ansprechen</li> <li>○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode</li> </ul> </li> <li>• Rate des Überlebens ohne Fortschreiten der Krebserkrankung (bestimmt durch BICR nach RECIST v1.1) zu Monat 12, 18 und 24; Rate des Gesamtüberlebens zu Monat 12, 18 und 24</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung der FKSI-DRS <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analysepopulation: FAS Population</li> <li>○ Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode</li> <li>○ Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt</li> <li>○ Schätzung des HR inklusive zugehörigem 95 %-KI über ein stratifiziertes Cox-Proportional-Hazard-Modell, Bindungen wurden mittels Efron-Methode gehandhabt</li> </ul> </li> <li>• Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Baseline bis zu Woche 42 des EORTC QLQ C30-Fragenbogens <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Analysepopulation: FAS Population</li> <li>○ Longitudinale und deskriptive Analyse</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate nach irRECIST beurteilt durch ein BICR</li> <li>• Beschreibung des Nutzens für Patienten mittels EQ-5D-3L Fragebogen</li> <li>• Pharmakokinetik von Pembrolizumab</li> <li>• Untersuchung molekularer (genomischer, metabolischer und/oder proteomischer) Faktoren des Ansprechens auf oder der Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib um neue prädiktive und pharmakodynamische Biomarker zu definieren, und den Wirkmechanismus der Kombination zu verstehen.</li> </ul> <p><b>Sicherheitszielkriterien:</b></p> <p>Unerwünschte Ereignisse kodiert nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 21.0; Schweregrad nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.0</p> <p>Tier 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysepopulation: ASaT-Population (alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation)</li> <li>• Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI und p-Wert</li> <li>• Deskriptive Statistik</li> </ul> <p>Tier 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysepopulation: ASaT-Population</li> <li>• Für den Vergleich der Behandlungen 95 %-KI</li> <li>• Deskriptive Statistik</li> </ul> <p>Tier 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysepopulation: ASaT-Population</li> <li>• Deskriptive Statistik</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen:</b></p> <p>Für die primären Endpunkte werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (Weiblich versus Männlich)</li> <li>• Alter (&lt; 65 Jahre versus ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geographische Region (Nordamerika versus Westeuropa versus Rest der Welt)</li> <li>• PD-L1 Status [Combined Positive Score (CPS) &lt; 1 versus CPS ≥ 1]</li> <li>• Hautfarbe (Weiß vs. Nicht-Weiß)</li> <li>• IMDC Risikokategorie (Günstiges Risiko versus Intermediäres Risiko versus Ungünstiges Risiko, Günstiges Risiko versus Intermediäres/Ungünstiges Risiko)</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben und Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei allen Patienten <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysepopulation: ITT-Population gesamt</li> <li>• Deskriptive Beschreibung über die Kaplan-Meier Methode</li> <li>• Behandlungsunterschiede werden über einen stratifizierten Log-Rank-Test bestimmt</li> </ul> </li> <li>• Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung bei allen Patienten beurteilt durch ein BICR</li> </ul> <p><u>Weitere Sensitivitätsanalyse für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung:</u></p> <p>Situation 1: keine Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird nicht initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung, falls Patient mit Studienmedikation behandelt wird; Progression zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs</li> </ul> <p>Situation 2: kein Progression und kein Tod; neue Antikrebsbehandlung wird initiiert</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung bevor eine neue Antikrebsbehandlung initiiert wird</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung bevor eine neue Antikrebsbehandlung initiiert wird</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der neuen Antikrebsbehandlung</li> </ul> <p>Situation 3: Progression oder Tod, dokumentiert nach ≤ 1 verpasster Krankheitsbewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod</li> </ul> Situation 4: Progression oder Tod, dokumentiert nach $\geq 2$ verpassten Krankheitsbewertungen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre Analyse: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 1: Zensiert zur letzten Krankheitsbewertung vor <math>\geq 2</math> verpassten Krankheitsbewertungen</li> <li>• Sensitivitätsanalyse 2: Progression zum Zeitpunkt der dokumentierten Progression oder Tod</li> </ul>
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Interventionsarm:</u> a) 432 b) 429 c) 432 <u>Vergleichsarm:</u> a) 429 b) 425 c) 429
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde am 06. Oktober 2016 initiiert. Datenschnitt 1: 24. August 2018 Datenschnitt 2: 02. Januar 2019

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

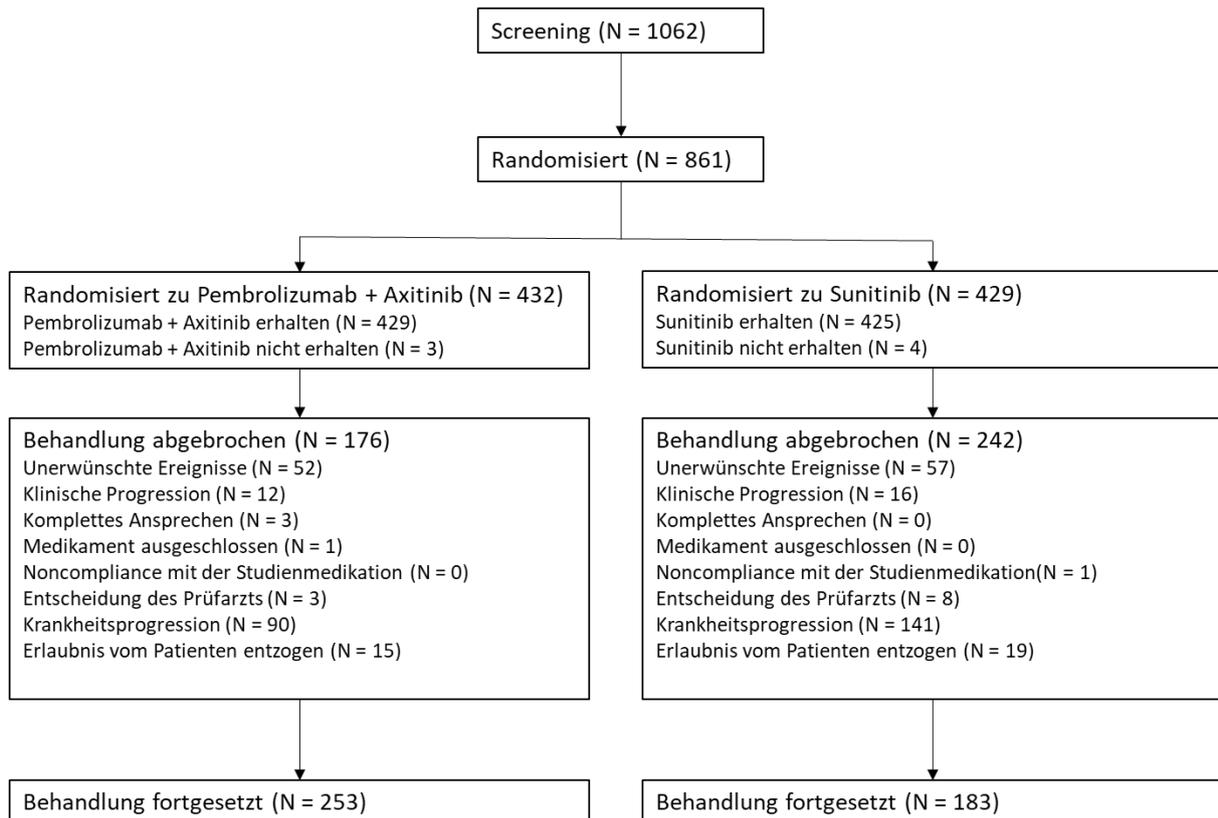


Abbildung 189: Flow-Chart nach CONSORT für die Studie KEYNOTE 426

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 426

**Studie: KEYNOTE 426**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Merck Sharp & Dohme Corp. a Subsidiary of Merck & Co. Inc. NJ USA (MSD). Clinical Study Report - A Phase III Randomized, Open-label Study to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Axitinib versus Sunitinib Monotherapy as a First-line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) (KEYNOTE-426). 2018.	C

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie. Patienten waren nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie. Behandelnde Personen waren nicht verblindet.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie KEYNOTE 426 war eine offene Studie. Patienten und behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der KEYNOTE 426 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt

„Gesamtüberleben“ wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Da es sich bei der KEYNOTE 426 um eine offene Studie handelt, waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das offene Studiendesign hat jedoch keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen

hatten oder nicht. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte lagen nicht vor, und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit wurde das Verzerrungspotenzial des Endpunkts „Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod“ als niedrig bewertet.

---

### Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte).

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des Behandlungsschemas von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS, kommt es zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Studienbericht der KEYNOTE 426 wird ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie. Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die primäre Analyse basiert auf den Daten aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation verabreicht bekommen hatten und für die wenigstens eine Erhebung patientenberichteter Endpunkte vorlag (FAS-Population für patientenberichtete Endpunkte).

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund des Behandlungsschemas von Sunitinib und der im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS, kommt es zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Studienbericht der KEYNOTE 426 wird ausdrücklich auf eine mögliche Verzerrung hingewiesen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Ein möglicher Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial kann wegen der Erhebungsart des Endpunktes nicht ausgeschlossen werden. Ein weiterer Grund für das hohe Verzerrungspotenzial ist das Behandlungsschema von Sunitinib und die im Protokoll spezifizierten Erhebungszeitpunkte der Fragebögen EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und der EQ-5D VAS.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Unerwünschte Ereignisse wurden innerhalb der ASaT-Population ausgewertet. Die Gruppenzuteilung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung. Daraus ergeben sich jedoch keine Hinweise auf eine relevante Verzerrung.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Trotz der Anwendung geeigneter statistischer Methoden, die die unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen berücksichtigen, wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Eine Annahme, auf der Überlebenszeitanalysen basieren, ist unter anderem die nicht-informative Zensierung von Patienten. Diese könnte aufgrund des Studienabbruchkriteriums „Fortschreiten der Krebserkrankung“ möglicherweise verletzt sein. Es ist davon auszugehen, dass die unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauern die Ergebnisse zuungunsten von Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib verzerren.

---

## **Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse**

**Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>609</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>611</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>624</b>
<b>Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse .....</b>	<b>636</b>
Anhang 4-G1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS ....	636
Anhang 4-G1.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 .....	636
Anhang 4-G1.2: Rücklaufquoten des FKSI-DRS.....	666
Anhang 4-G1.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS .....	700
Anhang 4-G2: Ergänzende PT für unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) .....	733
Anhang 4-G2.1: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) .....	733
Anhang 4-G2.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT).....	784
Anhang 4-G2.3: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT).....	797
Anhang 4-G2.4: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) ....	816
Anhang 4-G3: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) .....	823
Anhang 4-G3.1: Mortalität .....	824
Anhang 4-G3.1.1: Gesamtüberleben.....	824
Anhang 4-G3.2: Morbidität .....	829
Anhang 4-G3.2.1. Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod .....	829
Anhang 4-G3.2.2: Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand .....	837
Anhang 4-G3.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	916
Anhang 4-G3.4: Nebenwirkungen.....	964
Anhang 4-G3.4.1: Unerwünschte Ereignisse.....	964
Anhang 4-G3.4.2: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI) .....	978

Anhang 4-G4: Ergebnisse der Hauptanalysen für den ersten Datenschnitt (24. August 2018) .....	991
Anhang 4-G4.1: Mortalität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	991
Anhang 4-G4.1.1: Gesamtüberleben – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018) .	991
Anhang 4-G4.2: Morbidität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	993
Anhang 4-G4.2.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	994
Anhang 4-G4.2.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand .....	996
Anhang 4-G4.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1037
Anhang 4-G4.3.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1037
Anhang 4-G4.4: Nebenwirkungen – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1060
Anhang 4-G4.4.1: Unerwünschte Ereignisse – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1060
Anhang 4-G4.4.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1063
Anhang 4-G4.4.3: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1112

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 4G-1: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	636
Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	643
Tabelle 4G-3: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	655
Tabelle 4G-4: Gründe für das Fehlen von Werten im FKSI-DRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	666
Tabelle 4G-5: Gründe für das Fehlen von Werten im FKSI-DRS (Teilpopulation a)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	677
Tabelle 4G-6: Gründe für das Fehlen von Werten im FKSI-DRS (Teilpopulation b)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	688
Tabelle 4G-7: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	700
Tabelle 4G-8: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	711
Tabelle 4G-9: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	721
Tabelle 4G-10: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	733
Tabelle 4G-11: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	755
Tabelle 4G-12: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	777
Tabelle 4G-13: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	784
Tabelle 4G-14: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	790

Tabelle 4G-15: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	795
Tabelle 4G-16: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	797
Tabelle 4G-17: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	806
Tabelle 4G-18: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	813
Tabelle 4G-19: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	816
Tabelle 4G-20: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	819
Tabelle 4G-21: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	822
Tabelle 4G-22: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	824
Tabelle 4G-23: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	825
Tabelle 4G-24: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	827
Tabelle 4G-25: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	829
Tabelle 4G-26: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	830
Tabelle 4G-27: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ )	

(Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	832
Tabelle 4G-28: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	833
Tabelle 4G-29: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	834
Tabelle 4G-30: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	836
Tabelle 4G-31: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	838
Tabelle 4G-32: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	840
Tabelle 4G-33: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	843
Tabelle 4G-34: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	845
Tabelle 4G-35: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	848
Tabelle 4G-36: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	850

Tabelle 4G-37: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schmerzen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	853
Tabelle 4G-38: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schmerzen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	856
Tabelle 4G-39: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schmerzen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	859
Tabelle 4G-40: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	861
Tabelle 4G-41: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	864
Tabelle 4G-42: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	867
Tabelle 4G-43: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schlaflosigkeit) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	869
Tabelle 4G-44: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schlaflosigkeit) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	872
Tabelle 4G-45: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung	

der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schlaflosigkeit) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 875

Tabelle 4G-46: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Appetitverlust) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)..... 878

Tabelle 4G-47: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Appetitverlust) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 881

Tabelle 4G-48: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Appetitverlust) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 884

Tabelle 4G-49: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Verstopfung) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)..... 886

Tabelle 4G-50: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Verstopfung) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 889

Tabelle 4G-51: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Verstopfung) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 892

Tabelle 4G-52: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)..... 894

Tabelle 4G-53: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30) über den

Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	897
Tabelle 4G-54: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	899
Tabelle 4G-55: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	901
Tabelle 4G-56: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	904
Tabelle 4G-57: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	907
Tabelle 4G-58: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	909
Tabelle 4G-59: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019).....	911
Tabelle 4G-60: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	913
Tabelle 4G-61: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	916

Tabelle 4G-62: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 918

Tabelle 4G-63: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 921

Tabelle 4G-64: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 924

Tabelle 4G-65: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 926

Tabelle 4G-66: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 929

Tabelle 4G-67: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 931

Tabelle 4G-68: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 934

Tabelle 4G-69: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 937

Tabelle 4G-70: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 939

Tabelle 4G-71: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 942

Tabelle 4G-72: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 945

Tabelle 4G-73: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 947

Tabelle 4G-74: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 950

Tabelle 4G-75: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 953

Tabelle 4G-76: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 955

Tabelle 4G-77: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) ..... 958

Tabelle 4G-78: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC

QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	961
Tabelle 4G-79: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	964
Tabelle 4G-80: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	965
Tabelle 4G-81: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	966
Tabelle 4G-82: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	967
Tabelle 4G-83: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	968
Tabelle 4G-84: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	970
Tabelle 4G-85: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	971
Tabelle 4G-86: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	972
Tabelle 4G-87: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	973
Tabelle 4G-88: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	974

Tabelle 4G-89: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	975
Tabelle 4G-90: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	976
Tabelle 4G-91: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	978
Tabelle 4G-92: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	979
Tabelle 4G-93: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	980
Tabelle 4G-94: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	982
Tabelle 4G-95: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	983
Tabelle 4G-96: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	985
Tabelle 4G-97: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	986
Tabelle 4G-98: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	987
Tabelle 4G-99: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019) .....	989

Tabelle 4G-100: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	991
Tabelle 4G-101: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	992
Tabelle 4G-102: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	993
Tabelle 4G-103: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	994
Tabelle 4G-104: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	995
Tabelle 4G-105: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	996
Tabelle 4G-106: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	996
Tabelle 4G-107: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	997
Tabelle 4G-108: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1004
Tabelle 4G-109: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1007
Tabelle 4G-110: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2019).....	1010
Tabelle 4G-111: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1013
Tabelle 4G-112: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie	

KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1016
Tabelle 4G-113: Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2019).....	1019
Tabelle 4G-114: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1022
Tabelle 4G-115: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1025
Tabelle 4G-116: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1028
Tabelle 4G-117: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1031
Tabelle 4G-118: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1034
Tabelle 4G-119: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1038
Tabelle 4G-120: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1043
Tabelle 4G-121: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1045
Tabelle 4G-122: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1048
Tabelle 4G-123: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1051

Tabelle 4G-124: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1054
Tabelle 4G-125: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1057
Tabelle 4G-126: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1060
Tabelle 4G-127: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1063
Tabelle 4G-128:: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1076
Tabelle 4G-129: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1088
Tabelle 4G-130: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1100
Tabelle 4G-131: Ergebnisse für AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1112

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	992
Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	993
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	994
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	995
Abbildung 5: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	999
Abbildung 6: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	999
Abbildung 7: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1000
Abbildung 8: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	1000
Abbildung 9: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1001
Abbildung 10: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1001
Abbildung 11: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1002

Abbildung 12: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	1002
Abbildung 13: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	1003
Abbildung 14: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	1003
Abbildung 15: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	1004
Abbildung 16: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1007
Abbildung 17: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1010
Abbildung 18: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1013
Abbildung 19: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1016
Abbildung 20: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1019
Abbildung 21: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1022
Abbildung 22: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen	

Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1025

Abbildung 23: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018) ..... 1028

Abbildung 24: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1031

Abbildung 25: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1034

Abbildung 26: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1037

Abbildung 27: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1040

Abbildung 28: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1040

Abbildung 29: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1041

Abbildung 30: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)..... 1041

Abbildung 31: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie

KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1042
Abbildung 32: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1042
Abbildung 33: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1045
Abbildung 34: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1048
Abbildung 35: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1051
Abbildung 36: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1054
Abbildung 37: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1057
Abbildung 38: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1060
Abbildung 39: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1061
Abbildung 40: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1062
Abbildung 41: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1062

Abbildung 42: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1063
Abbildung 43: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1065
Abbildung 44: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1065
Abbildung 45: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1066
Abbildung 46: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1066
Abbildung 47: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1067
Abbildung 48: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1067
Abbildung 49: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1068
Abbildung 50: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1068
Abbildung 51: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1069
Abbildung 52: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1069
Abbildung 53: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1070

Abbildung 54: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1070
Abbildung 55: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1071
Abbildung 56: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1071
Abbildung 57: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1072
Abbildung 58: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1072
Abbildung 59: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1073
Abbildung 60: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1073
Abbildung 61: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1074
Abbildung 62: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1074
Abbildung 63: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1075
Abbildung 64: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1075

Abbildung 65: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1076
Abbildung 66: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1078
Abbildung 67: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1078
Abbildung 68: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1079
Abbildung 69: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1079
Abbildung 70: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1080
Abbildung 71: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1080
Abbildung 72: Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1081
Abbildung 73: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1081
Abbildung 74: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1082
Abbildung 75: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1082
Abbildung 76: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1083

Abbildung 77: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1083
Abbildung 78: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1084
Abbildung 79: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1084
Abbildung 80: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1085
Abbildung 81: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1085
Abbildung 82: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1086
Abbildung 83: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1086
Abbildung 84: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1087
Abbildung 85: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1087
Abbildung 86: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1088
Abbildung 87: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1090

Abbildung 88: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1090
Abbildung 89: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1091
Abbildung 90: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1091
Abbildung 91: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1092
Abbildung 92: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1092
Abbildung 93: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1093
Abbildung 94: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1093
Abbildung 95: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1094
Abbildung 96: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1094
Abbildung 97: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1095
Abbildung 98: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1095

Abbildung 99: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1096
Abbildung 100: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1096
Abbildung 101: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1097
Abbildung 102: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1097
Abbildung 103: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1098
Abbildung 104: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1098
Abbildung 105: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1099
Abbildung 106: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1099
Abbildung 107: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1100
Abbildung 108: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1102
Abbildung 109: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1102

Abbildung 110: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1103
Abbildung 111: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1103
Abbildung 112: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1104
Abbildung 113: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1104
Abbildung 114: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1105
Abbildung 115: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1105
Abbildung 116: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1106
Abbildung 117: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1106
Abbildung 118: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1107
Abbildung 119: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1107
Abbildung 120: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1108

Abbildung 121: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1108
Abbildung 122: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1109
Abbildung 123: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1109
Abbildung 124: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1110
Abbildung 125: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1110
Abbildung 126: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1111
Abbildung 127: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1111
Abbildung 128: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1112
Abbildung 129: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1113
Abbildung 130: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018) .....	1113
Abbildung 131: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018).....	1114

**Anhang 4-G: Weitere Ergebnisse****Anhang 4-G1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS und EQ-5D VAS**

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2 die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30, die Rücklaufquoten des FKSI-DRS und die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS dargestellt.

Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den zweiten Datenschnitt (02. Januar 2019).

**Anhang 4-G1.1: Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30**

Tabelle 4G-1: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	428 (100.0)	422 (99.8)
Not Complete	31 (7.2)	14 (3.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.4)	3 (0.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	0 (0.0)
Other	10 (2.3)	3 (0.7)
With visit, no record	14 (3.3)	8 (1.9)
Completed	397 (92.8)	408 (96.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	397 (92.8)	408 (96.7)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	7 (1.6)	38 (9.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	7 (1.6)	37 (8.7)
Expected to Complete Questionnaires	421 (98.4)	385 (91.0)
Not Complete	26 (6.1)	35 (8.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	11 (2.6)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	4 (0.9)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	9 (2.1)	8 (1.9)
With visit, no record	9 (2.1)	9 (2.1)
Completed	395 (92.3)	350 (82.7)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	395 (93.8)	350 (90.9)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	78 (18.2)	148 (35.0)
Discontinued due to adverse event	22 (5.1)	31 (7.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	7 (1.6)	10 (2.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	14 (3.3)	49 (11.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (1.9)	10 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	26 (6.1)	48 (11.3)
Expected to Complete Questionnaires	350 (81.8)	275 (65.0)
Not Complete	34 (7.9)	32 (7.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	8 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	5 (1.2)	12 (2.8)
With visit, no record	20 (4.7)	10 (2.4)
Completed	316 (73.8)	243 (57.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	316 (90.3)	243 (88.4)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	71 (16.6)	125 (29.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to adverse event	25 (5.8)	33 (7.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	8 (1.9)	11 (2.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (5.1)	62 (14.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.1)	11 (2.6)
Discontinued due to other	1 (0.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	5 (1.2)	8 (1.9)
Expected to Complete Questionnaires	357 (83.4)	298 (70.4)
Not Complete	40 (9.3)	40 (9.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	7 (1.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (1.2)	9 (2.1)
With visit, no record	27 (6.3)	22 (5.2)
Completed	317 (74.1)	258 (61.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	317 (88.8)	258 (86.6)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	87 (20.3)	142 (33.6)
Discontinued due to adverse event	27 (6.3)	36 (8.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	6 (1.4)	13 (3.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	32 (7.5)	77 (18.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.1)	11 (2.6)
Discontinued due to other	1 (0.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	11 (2.6)	5 (1.2)
Expected to Complete Questionnaires	341 (79.7)	281 (66.4)
Not Complete	47 (11.0)	30 (7.1)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	11 (2.6)	5 (1.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	1 (0.2)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Other	8 (1.9)	10 (2.4)
With visit, no record	25 (5.8)	12 (2.8)
Completed	294 (68.7)	251 (59.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	294 (86.2)	251 (89.3)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	114 (26.6)	169 (40.0)
Discontinued due to adverse event	32 (7.5)	42 (9.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to physician decision	11 (2.6)	17 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	49 (11.4)	89 (21.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.3)	13 (3.1)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	10 (2.3)	7 (1.7)
Expected to Complete Questionnaires	314 (73.4)	254 (60.0)
Not Complete	44 (10.3)	23 (5.4)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.4)	2 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	9 (2.1)	2 (0.5)
With visit, no record	26 (6.1)	18 (4.3)
Completed	270 (63.1)	231 (54.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	270 (86.0)	231 (90.9)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	120 (28.0)	191 (45.2)
Discontinued due to adverse event	31 (7.2)	46 (10.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.6)	19 (4.5)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	58 (13.6)	103 (24.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	11 (2.6)	15 (3.5)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	1 (0.2)
No visit scheduled	6 (1.4)	5 (1.2)
Expected to Complete Questionnaires	308 (72.0)	232 (54.8)
Not Complete	52 (12.1)	24 (5.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	8 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	3 (0.7)
Other	11 (2.6)	1 (0.2)
With visit, no record	32 (7.5)	12 (2.8)
Completed	256 (59.8)	208 (49.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	256 (83.1)	208 (89.7)
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	130 (30.4)	202 (47.8)
Discontinued due to adverse event	35 (8.2)	51 (12.1)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	13 (3.0)	23 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	63 (14.7)	106 (25.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	12 (2.8)	16 (3.8)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (0.9)	4 (0.9)
Expected to Complete Questionnaires	298 (69.6)	221 (52.2)
Not Complete	51 (11.9)	30 (7.1)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.2)	5 (1.2)
Subject was physically unable to complete	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	2 (0.5)
Other	5 (1.2)	8 (1.9)
With visit, no record	38 (8.9)	15 (3.5)
Completed	247 (57.7)	191 (45.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	247 (82.9)	191 (86.4)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	162 (37.9)	235 (55.6)
Discontinued due to adverse event	42 (9.8)	50 (11.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	26 (6.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	70 (16.4)	120 (28.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	13 (3.0)	18 (4.3)
Discontinued due to other	3 (0.7)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	18 (4.2)	19 (4.5)
Expected to Complete Questionnaires	266 (62.1)	188 (44.4)
Not Complete	37 (8.6)	27 (6.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	3 (0.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	6 (1.4)
With visit, no record	24 (5.6)	18 (4.3)
Completed	229 (53.5)	161 (38.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	229 (86.1)	161 (85.6)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	209 (48.8)	282 (66.7)
Discontinued due to adverse event	47 (11.0)	53 (12.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	26 (6.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	81 (18.9)	135 (31.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	13 (3.0)	19 (4.5)
Discontinued due to other	3 (0.7)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	48 (11.2)	47 (11.1)
Expected to Complete Questionnaires	219 (51.2)	141 (33.3)
Not Complete	55 (12.9)	20 (4.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (0.9)	1 (0.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	4 (0.9)	0 (0.0)
With visit, no record	46 (10.7)	18 (4.3)
Completed	164 (38.3)	121 (28.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	164 (74.9)	121 (85.8)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	276 (64.5)	325 (76.8)
Discontinued due to adverse event	53 (12.4)	56 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	27 (6.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to progressive disease	93 (21.7)	142 (33.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	14 (3.3)	20 (4.7)
Discontinued due to other	5 (1.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	94 (22.0)	78 (18.4)
Expected to Complete Questionnaires	152 (35.5)	98 (23.2)
Not Complete	42 (9.8)	20 (4.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	0 (0.0)
Other	3 (0.7)	2 (0.5)
With visit, no record	36 (8.4)	18 (4.3)
Completed	110 (25.7)	78 (18.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	110 (72.4)	78 (79.6)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	338 (79.0)	363 (85.8)
Discontinued due to adverse event	58 (13.6)	59 (13.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	16 (3.7)	28 (6.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	106 (24.8)	151 (35.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	15 (3.5)	20 (4.7)
Discontinued due to other	5 (1.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	137 (32.0)	103 (24.3)
Expected to Complete Questionnaires	90 (21.0)	60 (14.2)
Not Complete	34 (7.9)	16 (3.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.5)	1 (0.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (0.2)
With visit, no record	32 (7.5)	14 (3.3)
Completed	56 (13.1)	44 (10.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	56 (62.2)	44 (73.3)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	391 (91.4)	405 (95.7)
Discontinued due to adverse event	60 (14.0)	59 (13.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	16 (3.7)	28 (6.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	110 (25.7)	161 (38.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	16 (3.7)	22 (5.2)
Discontinued due to other	6 (1.4)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	182 (42.5)	133 (31.4)
Expected to Complete Questionnaires	37 (8.6)	18 (4.3)
Not Complete	29 (6.8)	7 (1.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	29 (6.8)	7 (1.7)
Completed	8 (1.9)	11 (2.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	8 (21.6)	11 (61.1)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions		

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-2: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation a)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	373 (100.0)	371 (99.7)
Not Complete	27 (7.2)	13 (3.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.6)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	9 (2.4)	3 (0.8)
With visit, no record	11 (2.9)	7 (1.9)
Completed	346 (92.8)	358 (96.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	346 (92.8)	358 (96.5)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	6 (1.6)	31 (8.3)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	6 (1.6)	30 (8.1)
Expected to Complete Questionnaires	367 (98.4)	341 (91.7)
Not Complete	18 (4.8)	30 (8.1)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (2.1)	11 (3.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	2 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	5 (1.3)	6 (1.6)
With visit, no record	5 (1.3)	8 (2.2)
Completed	349 (93.6)	311 (83.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	349 (95.1)	311 (91.2)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	17 (4.6)	22 (5.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	1 (0.3)
No visit scheduled	16 (4.3)	19 (5.1)
Expected to Complete Questionnaires	356 (95.4)	350 (94.1)
Not Complete	20 (5.4)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (1.9)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	3 (0.8)	8 (2.2)
With visit, no record	9 (2.4)	14 (3.8)
Completed	336 (90.1)	323 (86.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	336 (94.4)	323 (92.3)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (5.9)	55 (14.8)
Discontinued due to adverse event	3 (0.8)	8 (2.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	4 (1.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	17 (4.6)	42 (11.3)
Expected to Complete Questionnaires	351 (94.1)	317 (85.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Not Complete	26 (7.0)	26 (7.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	9 (2.4)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	2 (0.5)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	2 (0.5)
Other	5 (1.3)	5 (1.3)
With visit, no record	12 (3.2)	9 (2.4)
Completed	325 (87.1)	291 (78.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	325 (92.6)	291 (91.8)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	32 (8.6)	39 (10.5)
Discontinued due to adverse event	4 (1.1)	13 (3.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	1 (0.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	5 (1.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	24 (6.4)	12 (3.2)
Expected to Complete Questionnaires	341 (91.4)	333 (89.5)
Not Complete	27 (7.2)	33 (8.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	7 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (0.8)	5 (1.3)
With visit, no record	17 (4.6)	20 (5.4)
Completed	314 (84.2)	300 (80.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	314 (92.1)	300 (90.1)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	41 (11.0)	75 (20.2)
Discontinued due to adverse event	11 (2.9)	18 (4.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	3 (0.8)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	9 (2.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	26 (7.0)	37 (9.9)
Expected to Complete Questionnaires	332 (89.0)	297 (79.8)
Not Complete	29 (7.8)	33 (8.9)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	11 (3.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (0.8)	0 (0.0)
Other	3 (0.8)	6 (1.6)
With visit, no record	15 (4.0)	14 (3.8)
Completed	303 (81.2)	264 (71.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	303 (91.3)	264 (88.9)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	43 (11.5)	73 (19.6)
Discontinued due to adverse event	16 (4.3)	21 (5.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.3)	5 (1.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	3 (0.8)	26 (7.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (1.1)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	19 (5.1)	13 (3.5)
Expected to Complete Questionnaires	330 (88.5)	299 (80.4)
Not Complete	26 (7.0)	28 (7.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	7 (1.9)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (1.3)	5 (1.3)
With visit, no record	14 (3.8)	12 (3.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Completed	304 (81.5)	271 (72.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	304 (92.1)	271 (90.6)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	56 (15.0)	112 (30.1)
Discontinued due to adverse event	18 (4.8)	23 (6.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	5 (1.3)	6 (1.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	5 (1.3)	34 (9.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (1.1)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	23 (6.2)	40 (10.8)
Expected to Complete Questionnaires	317 (85.0)	260 (69.9)
Not Complete	27 (7.2)	29 (7.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	6 (1.6)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	4 (1.1)	11 (3.0)
With visit, no record	18 (4.8)	10 (2.7)
Completed	290 (77.7)	231 (62.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	290 (91.5)	231 (88.8)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	49 (13.1)	92 (24.7)
Discontinued due to adverse event	21 (5.6)	24 (6.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	5 (1.3)	7 (1.9)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	13 (3.5)	44 (11.8)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (1.3)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	5 (1.3)	8 (2.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Expected to Complete Questionnaires	324 (86.9)	280 (75.3)
Not Complete	32 (8.6)	38 (10.2)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	7 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (1.1)	8 (2.2)
With visit, no record	24 (6.4)	21 (5.6)
Completed	292 (78.3)	242 (65.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	292 (90.1)	242 (86.4)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	65 (17.4)	106 (28.5)
Discontinued due to adverse event	23 (6.2)	27 (7.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (1.1)	9 (2.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (5.9)	57 (15.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (1.3)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	10 (2.7)	4 (1.1)
Expected to Complete Questionnaires	308 (82.6)	266 (71.5)
Not Complete	38 (10.2)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	10 (2.7)	5 (1.3)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.3)	1 (0.3)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	7 (1.9)	8 (2.2)
With visit, no record	18 (4.8)	12 (3.2)
Completed	270 (72.4)	239 (64.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	270 (87.7)	239 (89.8)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	87 (23.3)	130 (34.9)
Discontinued due to adverse event	28 (7.5)	32 (8.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	1 (0.3)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to physician decision	7 (1.9)	13 (3.5)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	36 (9.7)	67 (18.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	6 (1.6)	10 (2.7)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	9 (2.4)	7 (1.9)
Expected to Complete Questionnaires	286 (76.7)	242 (65.1)
Not Complete	33 (8.8)	21 (5.6)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	2 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	8 (2.1)	2 (0.5)
With visit, no record	18 (4.8)	16 (4.3)
Completed	253 (67.8)	221 (59.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	253 (88.5)	221 (91.3)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	93 (24.9)	151 (40.6)
Discontinued due to adverse event	27 (7.2)	36 (9.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	7 (1.9)	15 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	44 (11.8)	80 (21.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (1.9)	12 (3.2)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	1 (0.3)
No visit scheduled	6 (1.6)	5 (1.3)
Expected to Complete Questionnaires	280 (75.1)	221 (59.4)
Not Complete	42 (11.3)	22 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	3 (0.8)
Other	8 (2.1)	1 (0.3)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
With visit, no record	28 (7.5)	10 (2.7)
Completed	238 (63.8)	199 (53.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	238 (85.0)	199 (90.0)
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	100 (26.8)	159 (42.7)
Discontinued due to adverse event	31 (8.3)	41 (11.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	9 (2.4)	17 (4.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	46 (12.3)	83 (22.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (2.1)	12 (3.2)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (1.1)	4 (1.1)
Expected to Complete Questionnaires	273 (73.2)	213 (57.3)
Not Complete	41 (11.0)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	4 (1.1)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	2 (0.5)
Other	5 (1.3)	8 (2.2)
With visit, no record	29 (7.8)	13 (3.5)
Completed	232 (62.2)	186 (50.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	232 (85.0)	186 (87.3)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	129 (34.6)	190 (51.1)
Discontinued due to adverse event	36 (9.7)	40 (10.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	20 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	54 (14.5)	95 (25.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.4)	14 (3.8)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
No visit scheduled	16 (4.3)	19 (5.1)
Expected to Complete Questionnaires	244 (65.4)	182 (48.9)
Not Complete	33 (8.8)	25 (6.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (2.1)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	5 (1.3)
With visit, no record	21 (5.6)	17 (4.6)
Completed	211 (56.6)	157 (42.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	211 (86.5)	157 (86.3)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	173 (46.4)	236 (63.4)
Discontinued due to adverse event	41 (11.0)	43 (11.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	20 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	63 (16.9)	110 (29.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.4)	15 (4.0)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	45 (12.1)	46 (12.4)
Expected to Complete Questionnaires	200 (53.6)	136 (36.6)
Not Complete	50 (13.4)	20 (5.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	1 (0.3)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	1 (0.3)
Other	3 (0.8)	0 (0.0)
With visit, no record	42 (11.3)	18 (4.8)
Completed	150 (40.2)	116 (31.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	150 (75.0)	116 (85.3)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	238 (63.8)	278 (74.7)
Discontinued due to adverse event	47 (12.6)	46 (12.4)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	21 (5.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	74 (19.8)	117 (31.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.7)	16 (4.3)
Discontinued due to other	4 (1.1)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	90 (24.1)	76 (20.4)
Expected to Complete Questionnaires	135 (36.2)	94 (25.3)
Not Complete	38 (10.2)	20 (5.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	2 (0.5)
With visit, no record	34 (9.1)	18 (4.8)
Completed	97 (26.0)	74 (19.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	97 (71.9)	74 (78.7)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	294 (78.8)	316 (84.9)
Discontinued due to adverse event	52 (13.9)	49 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	12 (3.2)	21 (5.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	85 (22.8)	126 (33.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.7)	17 (4.6)
Discontinued due to other	4 (1.1)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	130 (34.9)	101 (27.2)
Expected to Complete Questionnaires	79 (21.2)	56 (15.1)
Not Complete	30 (8.0)	15 (4.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.5)	1 (0.3)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Other	0 (0.0)	1 (0.3)
With visit, no record	28 (7.5)	13 (3.5)
Completed	49 (13.1)	41 (11.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	49 (62.0)	41 (73.2)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	341 (91.4)	354 (95.2)
Discontinued due to adverse event	54 (14.5)	49 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	12 (3.2)	21 (5.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	88 (23.6)	135 (36.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	11 (2.9)	18 (4.8)
Discontinued due to other	5 (1.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	170 (45.6)	129 (34.7)
Expected to Complete Questionnaires	32 (8.6)	18 (4.8)
Not Complete	24 (6.4)	7 (1.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	24 (6.4)	7 (1.9)
Completed	8 (2.1)	11 (3.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	8 (25.0)	11 (61.1)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions;		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-3: Gründe für das Fehlen von Werten im EORTC QLQ-C30 (Teilpopulation b)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	55 (100.0)	51 (100.0)
Not Complete	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	51 (92.7)	50 (98.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	51 (92.7)	50 (98.0)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	1 (1.8)	7 (13.7)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	7 (13.7)
Expected to Complete Questionnaires	54 (98.2)	44 (86.3)
Not Complete	8 (14.5)	5 (9.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	2 (3.9)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (7.3)	2 (3.9)
With visit, no record	4 (7.3)	1 (2.0)
Completed	46 (83.6)	39 (76.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	46 (85.2)	39 (88.6)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	5 (9.1)	3 (5.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (1.8)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	3 (5.9)
Expected to Complete Questionnaires	50 (90.9)	48 (94.1)
Not Complete	10 (18.2)	11 (21.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (3.6)	3 (5.9)
Subject was physically unable to complete	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
Other	4 (7.3)	2 (3.9)
With visit, no record	1 (1.8)	6 (11.8)
Completed	40 (72.7)	37 (72.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	40 (80.0)	37 (77.1)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	8 (14.5)	16 (31.4)
Discontinued due to adverse event	1 (1.8)	4 (7.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	1 (2.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (1.8)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	2 (3.9)
No visit scheduled	4 (7.3)	8 (15.7)
Expected to Complete Questionnaires	47 (85.5)	35 (68.6)
Not Complete	12 (21.8)	7 (13.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (2.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	2 (3.9)
With visit, no record	5 (9.1)	3 (5.9)
Completed	35 (63.6)	28 (54.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	35 (74.5)	28 (80.0)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	14 (25.5)	15 (29.4)
Discontinued due to adverse event	3 (5.5)	4 (7.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	2 (3.9)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	2 (3.6)	3 (5.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	5 (9.8)
Expected to Complete Questionnaires	41 (74.5)	36 (70.6)
Not Complete	10 (18.2)	10 (19.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (5.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (2.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	8 (15.7)
Completed	31 (56.4)	26 (51.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	31 (75.6)	26 (72.2)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	13 (23.6)	23 (45.1)
Discontinued due to adverse event	3 (5.5)	6 (11.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	2 (3.9)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	4 (7.3)	8 (15.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	6 (11.8)
Expected to Complete Questionnaires	42 (76.4)	28 (54.9)
Not Complete	12 (21.8)	7 (13.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	6 (10.9)	6 (11.8)
Completed	30 (54.5)	21 (41.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	30 (71.4)	21 (75.0)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	18 (32.7)	26 (51.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	7 (13.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	7 (12.7)	13 (25.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	2 (3.6)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	37 (67.3)	25 (49.0)
Not Complete	11 (20.0)	7 (13.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	1 (2.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	5 (9.8)
Completed	26 (47.3)	18 (35.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	26 (70.3)	18 (72.0)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	36 (70.6)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	8 (15.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (16.4)	15 (29.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	3 (5.5)	8 (15.7)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	15 (29.4)
Not Complete	7 (12.7)	3 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	2 (3.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	1 (2.0)
With visit, no record	2 (3.6)	0 (0.0)
Completed	26 (47.3)	12 (23.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	26 (78.8)	12 (80.0)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	33 (64.7)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	9 (17.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	3 (5.5)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (16.4)	18 (35.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	2 (3.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (1.8)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	18 (35.3)
Not Complete	8 (14.5)	2 (3.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	25 (45.5)	16 (31.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	25 (75.8)	16 (88.9)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	36 (70.6)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	9 (17.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	10 (18.2)	20 (39.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	2 (3.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	15 (29.4)
Not Complete	9 (16.4)	3 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (2.0)
Other	1 (1.8)	2 (3.9)
With visit, no record	7 (12.7)	0 (0.0)
Completed	24 (43.6)	12 (23.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	24 (72.7)	12 (80.0)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	27 (49.1)	39 (76.5)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	13 (23.6)	22 (43.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	3 (5.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	28 (50.9)	12 (23.5)
Not Complete	11 (20.0)	2 (3.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (3.6)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	8 (14.5)	2 (3.9)
Completed	17 (30.9)	10 (19.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	17 (60.7)	10 (83.3)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	27 (49.1)	40 (78.4)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	14 (25.5)	23 (45.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	3 (5.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	28 (50.9)	11 (21.6)
Not Complete	10 (18.2)	2 (3.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (5.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	2 (3.9)
Completed	18 (32.7)	9 (17.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	18 (64.3)	9 (81.8)
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	30 (54.5)	43 (84.3)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	17 (30.9)	23 (45.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	25 (45.5)	8 (15.7)
Not Complete	10 (18.2)	3 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	9 (16.4)	2 (3.9)
Completed	15 (27.3)	5 (9.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	15 (60.0)	5 (62.5)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	33 (60.0)	45 (88.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	16 (29.1)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	2 (3.6)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	22 (40.0)	6 (11.8)
Not Complete	4 (7.3)	2 (3.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	18 (32.7)	4 (7.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	18 (81.8)	4 (66.7)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	36 (65.5)	46 (90.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	18 (32.7)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	3 (5.5)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	19 (34.5)	5 (9.8)
Not Complete	5 (9.1)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	0 (0.0)
Completed	14 (25.5)	5 (9.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	14 (73.7)	5 (100.0)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	38 (69.1)	47 (92.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	19 (34.5)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	2 (3.9)
Expected to Complete Questionnaires	17 (30.9)	4 (7.8)
Not Complete	4 (7.3)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	2 (3.6)	0 (0.0)
Completed	13 (23.6)	4 (7.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	13 (76.5)	4 (100.0)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	44 (80.0)	47 (92.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	7 (13.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	21 (38.2)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (9.1)	3 (5.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	7 (12.7)	2 (3.9)
Expected to Complete Questionnaires	11 (20.0)	4 (7.8)
Not Complete	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	1 (2.0)
Completed	7 (12.7)	3 (5.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	7 (63.6)	3 (75.0)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	50 (90.9)	51 (100.0)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	7 (13.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (40.0)	26 (51.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (9.1)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	12 (21.8)	4 (7.8)
Expected to Complete Questionnaires	5 (9.1)	0 (0.0)
Not Complete	5 (9.1)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	5 (9.1)	0 (0.0)
Completed	0 (0.0)	0 (0.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor		

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>EORTC QLQ-C30</b>		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design		
EORTC QLQ-C30 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

## Anhang 4-G1.2: Rücklaufquoten des FKSI-DRS

Tabelle 4G-4: Gründe für das Fehlen von Werten im FKSI-DRS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	428 (100.0)	422 (99.8)
Not Complete	27 (6.3)	14 (3.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.4)	3 (0.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	7 (1.6)	3 (0.7)
With visit, no record	14 (3.3)	8 (1.9)
Completed	401 (93.7)	408 (96.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	401 (93.7)	408 (96.7)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	7 (1.6)	38 (9.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	7 (1.6)	37 (8.7)
Expected to Complete Questionnaires	421 (98.4)	385 (91.0)
Not Complete	25 (5.8)	34 (8.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (1.6)	10 (2.4)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	4 (0.9)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	9 (2.1)	8 (1.9)
With visit, no record	9 (2.1)	9 (2.1)
Completed	396 (92.5)	351 (83.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	396 (94.1)	351 (91.2)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (5.1)	25 (5.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.2)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	1 (0.2)
No visit scheduled	20 (4.7)	22 (5.2)
Expected to Complete Questionnaires	406 (94.9)	398 (94.1)
Not Complete	30 (7.0)	38 (9.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	9 (2.1)	6 (1.4)
Subject was physically unable to complete	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	1 (0.2)
Other	7 (1.6)	10 (2.4)
With visit, no record	10 (2.3)	20 (4.7)
Completed	376 (87.9)	360 (85.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	376 (92.6)	360 (90.5)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	30 (7.0)	71 (16.8)
Discontinued due to adverse event	4 (0.9)	12 (2.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	1 (0.2)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.2)	5 (1.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	2 (0.5)
No visit scheduled	21 (4.9)	50 (11.8)
Expected to Complete Questionnaires	398 (93.0)	352 (83.2)
Not Complete	37 (8.6)	33 (7.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	10 (2.3)	9 (2.1)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.2)	2 (0.5)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	2 (0.5)
Other	7 (1.6)	7 (1.7)
With visit, no record	17 (4.0)	12 (2.8)
Completed	361 (84.3)	319 (75.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	361 (90.7)	319 (90.6)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	46 (10.7)	54 (12.8)
Discontinued due to adverse event	7 (1.6)	17 (4.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (0.9)	3 (0.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	3 (0.7)	8 (1.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (0.9)	9 (2.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	28 (6.5)	17 (4.0)
Expected to Complete Questionnaires	382 (89.3)	369 (87.2)
Not Complete	35 (8.2)	43 (10.2)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	7 (1.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject did not complete due to side effect of treatment	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (1.2)	6 (1.4)
With visit, no record	20 (4.7)	28 (6.6)
Completed	347 (81.1)	326 (77.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	347 (90.8)	326 (88.3)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	54 (12.6)	98 (23.2)
Discontinued due to adverse event	14 (3.3)	24 (5.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (0.9)	5 (1.2)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	5 (1.2)	17 (4.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (0.9)	9 (2.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	27 (6.3)	43 (10.2)
Expected to Complete Questionnaires	374 (87.4)	325 (76.8)
Not Complete	41 (9.6)	40 (9.5)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	9 (2.1)	12 (2.8)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	4 (0.9)	0 (0.0)
Other	3 (0.7)	6 (1.4)
With visit, no record	21 (4.9)	20 (4.7)
Completed	333 (77.8)	285 (67.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	333 (89.0)	285 (87.7)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	61 (14.3)	98 (23.2)
Discontinued due to adverse event	20 (4.7)	28 (6.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	3 (0.7)	9 (2.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	10 (2.3)	39 (9.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (1.6)	9 (2.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	21 (4.9)	13 (3.1)
Expected to Complete Questionnaires	367 (85.7)	325 (76.8)
Not Complete	37 (8.6)	36 (8.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	11 (2.6)	10 (2.4)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	6 (1.4)	5 (1.2)
With visit, no record	18 (4.2)	17 (4.0)
Completed	330 (77.1)	289 (68.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	330 (89.9)	289 (88.9)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	78 (18.2)	147 (34.8)
Discontinued due to adverse event	22 (5.1)	31 (7.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	7 (1.6)	10 (2.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	14 (3.3)	49 (11.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (1.9)	10 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	26 (6.1)	47 (11.1)
Expected to Complete Questionnaires	350 (81.8)	276 (65.2)
Not Complete	34 (7.9)	33 (7.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	9 (2.1)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	5 (1.2)	12 (2.8)
With visit, no record	20 (4.7)	10 (2.4)
Completed	316 (73.8)	243 (57.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	316 (90.3)	243 (88.0)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	71 (16.6)	125 (29.6)
Discontinued due to adverse event	25 (5.8)	33 (7.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	8 (1.9)	11 (2.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (5.1)	62 (14.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.1)	11 (2.6)
Discontinued due to other	1 (0.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	5 (1.2)	8 (1.9)
Expected to Complete Questionnaires	357 (83.4)	298 (70.4)
Not Complete	40 (9.3)	40 (9.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	8 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	0 (0.0)
Other	5 (1.2)	9 (2.1)
With visit, no record	26 (6.1)	21 (5.0)
Completed	317 (74.1)	258 (61.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	317 (88.8)	258 (86.6)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	87 (20.3)	142 (33.6)
Discontinued due to adverse event	27 (6.3)	36 (8.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	6 (1.4)	13 (3.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	32 (7.5)	77 (18.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.1)	11 (2.6)
Discontinued due to other	1 (0.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	11 (2.6)	5 (1.2)
Expected to Complete Questionnaires	341 (79.7)	281 (66.4)
Not Complete	47 (11.0)	30 (7.1)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	11 (2.6)	6 (1.4)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	1 (0.2)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	8 (1.9)	10 (2.4)
With visit, no record	25 (5.8)	11 (2.6)
Completed	294 (68.7)	251 (59.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	294 (86.2)	251 (89.3)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	114 (26.6)	169 (40.0)
Discontinued due to adverse event	32 (7.5)	42 (9.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to physician decision	11 (2.6)	17 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	49 (11.4)	89 (21.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.3)	13 (3.1)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	10 (2.3)	7 (1.7)
Expected to Complete Questionnaires	314 (73.4)	254 (60.0)
Not Complete	44 (10.3)	24 (5.7)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.4)	4 (0.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	9 (2.1)	2 (0.5)
With visit, no record	26 (6.1)	17 (4.0)
Completed	270 (63.1)	230 (54.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	270 (86.0)	230 (90.6)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	120 (28.0)	192 (45.4)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to adverse event	31 (7.2)	46 (10.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.6)	19 (4.5)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	58 (13.6)	104 (24.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	11 (2.6)	15 (3.5)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	1 (0.2)
No visit scheduled	6 (1.4)	5 (1.2)
Expected to Complete Questionnaires	308 (72.0)	231 (54.6)
Not Complete	51 (11.9)	24 (5.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	8 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	3 (0.7)
Other	10 (2.3)	1 (0.2)
With visit, no record	32 (7.5)	12 (2.8)
Completed	257 (60.0)	207 (48.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	257 (83.4)	207 (89.6)
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	130 (30.4)	202 (47.8)
Discontinued due to adverse event	35 (8.2)	51 (12.1)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	13 (3.0)	23 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	63 (14.7)	106 (25.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	12 (2.8)	16 (3.8)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (0.9)	4 (0.9)
Expected to Complete Questionnaires	298 (69.6)	221 (52.2)
Not Complete	51 (11.9)	30 (7.1)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.2)	5 (1.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject was physically unable to complete	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	2 (0.5)
Other	5 (1.2)	8 (1.9)
With visit, no record	38 (8.9)	15 (3.5)
Completed	247 (57.7)	191 (45.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	247 (82.9)	191 (86.4)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	162 (37.9)	235 (55.6)
Discontinued due to adverse event	42 (9.8)	50 (11.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	26 (6.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	70 (16.4)	120 (28.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	13 (3.0)	18 (4.3)
Discontinued due to other	3 (0.7)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	18 (4.2)	19 (4.5)
Expected to Complete Questionnaires	266 (62.1)	188 (44.4)
Not Complete	37 (8.6)	27 (6.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	3 (0.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	6 (1.4)
With visit, no record	24 (5.6)	18 (4.3)
Completed	229 (53.5)	161 (38.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	229 (86.1)	161 (85.6)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	209 (48.8)	282 (66.7)
Discontinued due to adverse event	47 (11.0)	53 (12.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	26 (6.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	81 (18.9)	135 (31.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	13 (3.0)	19 (4.5)
Discontinued due to other	3 (0.7)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	48 (11.2)	47 (11.1)
Expected to Complete Questionnaires	219 (51.2)	141 (33.3)
Not Complete	55 (12.9)	20 (4.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (0.9)	1 (0.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	4 (0.9)	0 (0.0)
With visit, no record	46 (10.7)	18 (4.3)
Completed	164 (38.3)	121 (28.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	164 (74.9)	121 (85.8)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	276 (64.5)	325 (76.8)
Discontinued due to adverse event	53 (12.4)	56 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	27 (6.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	93 (21.7)	142 (33.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	14 (3.3)	20 (4.7)
Discontinued due to other	5 (1.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	94 (22.0)	78 (18.4)
Expected to Complete Questionnaires	152 (35.5)	98 (23.2)
Not Complete	42 (9.8)	20 (4.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	0 (0.0)
Other	3 (0.7)	2 (0.5)
With visit, no record	36 (8.4)	18 (4.3)
Completed	110 (25.7)	78 (18.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	110 (72.4)	78 (79.6)
<b>Week 90</b>		

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	338 (79.0)	363 (85.8)
Discontinued due to adverse event	58 (13.6)	59 (13.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	16 (3.7)	28 (6.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	106 (24.8)	151 (35.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	15 (3.5)	20 (4.7)
Discontinued due to other	5 (1.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	137 (32.0)	103 (24.3)
Expected to Complete Questionnaires	90 (21.0)	60 (14.2)
Not Complete	34 (7.9)	16 (3.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (0.5)
With visit, no record	32 (7.5)	14 (3.3)
Completed	56 (13.1)	44 (10.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	56 (62.2)	44 (73.3)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	391 (91.4)	406 (96.0)
Discontinued due to adverse event	60 (14.0)	59 (13.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	16 (3.7)	28 (6.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	110 (25.7)	162 (38.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	16 (3.7)	22 (5.2)
Discontinued due to other	6 (1.4)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	182 (42.5)	133 (31.4)
Expected to Complete Questionnaires	37 (8.6)	17 (4.0)
Not Complete	29 (6.8)	7 (1.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>FKSI-DRS</b>		
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	29 (6.8)	7 (1.7)
Completed	8 (1.9)	10 (2.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	8 (21.6)	10 (58.8)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design		
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms		

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-5: Gründe für das Fehlen von Werten im FKSI-DRS (Teilpopulation a)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	373 (100.0)	371 (99.7)
Not Complete	23 (6.2)	13 (3.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.6)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	6 (1.6)	3 (0.8)
With visit, no record	11 (2.9)	7 (1.9)
Completed	350 (93.8)	358 (96.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	350 (93.8)	358 (96.5)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	6 (1.6)	31 (8.3)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	6 (1.6)	30 (8.1)
Expected to Complete Questionnaires	367 (98.4)	341 (91.7)
Not Complete	17 (4.6)	29 (7.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (1.9)	10 (2.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	2 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	5 (1.3)	6 (1.6)
With visit, no record	5 (1.3)	8 (2.2)
Completed	350 (93.8)	312 (83.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	350 (95.4)	312 (91.5)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	17 (4.6)	22 (5.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	1 (0.3)
No visit scheduled	16 (4.3)	19 (5.1)
Expected to Complete Questionnaires	356 (95.4)	350 (94.1)
Not Complete	20 (5.4)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (1.9)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	3 (0.8)	8 (2.2)
With visit, no record	9 (2.4)	14 (3.8)
Completed	336 (90.1)	323 (86.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	336 (94.4)	323 (92.3)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (5.9)	55 (14.8)
Discontinued due to adverse event	3 (0.8)	8 (2.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	4 (1.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	17 (4.6)	42 (11.3)
Expected to Complete Questionnaires	351 (94.1)	317 (85.2)
Not Complete	25 (6.7)	26 (7.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	9 (2.4)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	2 (0.5)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	2 (0.5)
Other	4 (1.1)	5 (1.3)
With visit, no record	12 (3.2)	9 (2.4)
Completed	326 (87.4)	291 (78.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	326 (92.9)	291 (91.8)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	32 (8.6)	39 (10.5)
Discontinued due to adverse event	4 (1.1)	13 (3.5)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	1 (0.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	5 (1.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	24 (6.4)	12 (3.2)
Expected to Complete Questionnaires	341 (91.4)	333 (89.5)
Not Complete	26 (7.0)	33 (8.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	7 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (0.8)	5 (1.3)
With visit, no record	17 (4.6)	20 (5.4)
Completed	315 (84.5)	300 (80.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	315 (92.4)	300 (90.1)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	41 (11.0)	75 (20.2)
Discontinued due to adverse event	11 (2.9)	18 (4.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	3 (0.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	9 (2.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	26 (7.0)	37 (9.9)
Expected to Complete Questionnaires	332 (89.0)	297 (79.8)
Not Complete	29 (7.8)	33 (8.9)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	11 (3.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (0.8)	0 (0.0)
Other	3 (0.8)	6 (1.6)
With visit, no record	15 (4.0)	14 (3.8)
Completed	303 (81.2)	264 (71.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	303 (91.3)	264 (88.9)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	43 (11.5)	72 (19.4)
Discontinued due to adverse event	16 (4.3)	21 (5.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.3)	5 (1.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	3 (0.8)	26 (7.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (1.1)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	19 (5.1)	12 (3.2)
Expected to Complete Questionnaires	330 (88.5)	300 (80.6)
Not Complete	26 (7.0)	29 (7.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	7 (1.9)	9 (2.4)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (1.3)	5 (1.3)
With visit, no record	14 (3.8)	12 (3.2)
Completed	304 (81.5)	271 (72.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	304 (92.1)	271 (90.3)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	56 (15.0)	111 (29.8)
Discontinued due to adverse event	18 (4.8)	23 (6.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	5 (1.3)	6 (1.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	5 (1.3)	34 (9.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (1.1)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	23 (6.2)	39 (10.5)
Expected to Complete Questionnaires	317 (85.0)	261 (70.2)
Not Complete	27 (7.2)	30 (8.1)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	7 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	4 (1.1)	11 (3.0)
With visit, no record	18 (4.8)	10 (2.7)
Completed	290 (77.7)	231 (62.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	290 (91.5)	231 (88.5)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	49 (13.1)	92 (24.7)
Discontinued due to adverse event	21 (5.6)	24 (6.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	5 (1.3)	7 (1.9)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	13 (3.5)	44 (11.8)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (1.3)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	5 (1.3)	8 (2.2)
Expected to Complete Questionnaires	324 (86.9)	280 (75.3)
Not Complete	32 (8.6)	38 (10.2)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	4 (1.1)	8 (2.2)
With visit, no record	23 (6.2)	20 (5.4)
Completed	292 (78.3)	242 (65.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	292 (90.1)	242 (86.4)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	65 (17.4)	106 (28.5)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to adverse event	23 (6.2)	27 (7.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (1.1)	9 (2.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (5.9)	57 (15.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (1.3)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	10 (2.7)	4 (1.1)
Expected to Complete Questionnaires	308 (82.6)	266 (71.5)
Not Complete	38 (10.2)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	10 (2.7)	6 (1.6)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.3)	1 (0.3)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	7 (1.9)	8 (2.2)
With visit, no record	18 (4.8)	11 (3.0)
Completed	270 (72.4)	239 (64.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	270 (87.7)	239 (89.8)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	87 (23.3)	130 (34.9)
Discontinued due to adverse event	28 (7.5)	32 (8.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to physician decision	7 (1.9)	13 (3.5)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	36 (9.7)	67 (18.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	6 (1.6)	10 (2.7)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	9 (2.4)	7 (1.9)
Expected to Complete Questionnaires	286 (76.7)	242 (65.1)
Not Complete	33 (8.8)	22 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	4 (1.1)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	8 (2.1)	2 (0.5)
With visit, no record	18 (4.8)	15 (4.0)
Completed	253 (67.8)	220 (59.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	253 (88.5)	220 (90.9)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	93 (24.9)	152 (40.9)
Discontinued due to adverse event	27 (7.2)	36 (9.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	7 (1.9)	15 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	44 (11.8)	81 (21.8)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (1.9)	12 (3.2)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	1 (0.3)
No visit scheduled	6 (1.6)	5 (1.3)
Expected to Complete Questionnaires	280 (75.1)	220 (59.1)
Not Complete	41 (11.0)	22 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	3 (0.8)
Other	7 (1.9)	1 (0.3)
With visit, no record	28 (7.5)	10 (2.7)
Completed	239 (64.1)	198 (53.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	239 (85.4)	198 (90.0)
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	100 (26.8)	159 (42.7)
Discontinued due to adverse event	31 (8.3)	41 (11.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	9 (2.4)	17 (4.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	46 (12.3)	83 (22.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (2.1)	12 (3.2)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (1.1)	4 (1.1)
Expected to Complete Questionnaires	273 (73.2)	213 (57.3)
Not Complete	41 (11.0)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	4 (1.1)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	2 (0.5)
Other	5 (1.3)	8 (2.2)
With visit, no record	29 (7.8)	13 (3.5)
Completed	232 (62.2)	186 (50.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	232 (85.0)	186 (87.3)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	129 (34.6)	190 (51.1)
Discontinued due to adverse event	36 (9.7)	40 (10.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	20 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	54 (14.5)	95 (25.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.4)	14 (3.8)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	16 (4.3)	19 (5.1)
Expected to Complete Questionnaires	244 (65.4)	182 (48.9)
Not Complete	33 (8.8)	25 (6.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (2.1)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	5 (1.3)
With visit, no record	21 (5.6)	17 (4.6)
Completed	211 (56.6)	157 (42.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	211 (86.5)	157 (86.3)
<b>Week 66</b>		

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	173 (46.4)	236 (63.4)
Discontinued due to adverse event	41 (11.0)	43 (11.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	20 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	63 (16.9)	110 (29.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.4)	15 (4.0)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	45 (12.1)	46 (12.4)
Expected to Complete Questionnaires	200 (53.6)	136 (36.6)
Not Complete	50 (13.4)	20 (5.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	1 (0.3)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	1 (0.3)
Other	3 (0.8)	0 (0.0)
With visit, no record	42 (11.3)	18 (4.8)
Completed	150 (40.2)	116 (31.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	150 (75.0)	116 (85.3)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	238 (63.8)	278 (74.7)
Discontinued due to adverse event	47 (12.6)	46 (12.4)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	21 (5.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	74 (19.8)	117 (31.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.7)	16 (4.3)
Discontinued due to other	4 (1.1)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	90 (24.1)	76 (20.4)
Expected to Complete Questionnaires	135 (36.2)	94 (25.3)
Not Complete	38 (10.2)	20 (5.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Not completed due to site staff error	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	2 (0.5)
With visit, no record	34 (9.1)	18 (4.8)
Completed	97 (26.0)	74 (19.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	97 (71.9)	74 (78.7)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	294 (78.8)	316 (84.9)
Discontinued due to adverse event	52 (13.9)	49 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	12 (3.2)	21 (5.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	85 (22.8)	126 (33.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.7)	17 (4.6)
Discontinued due to other	4 (1.1)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	130 (34.9)	101 (27.2)
Expected to Complete Questionnaires	79 (21.2)	56 (15.1)
Not Complete	30 (8.0)	15 (4.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (0.5)
With visit, no record	28 (7.5)	13 (3.5)
Completed	49 (13.1)	41 (11.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	49 (62.0)	41 (73.2)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	341 (91.4)	355 (95.4)
Discontinued due to adverse event	54 (14.5)	49 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	12 (3.2)	21 (5.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	88 (23.6)	136 (36.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 372
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	11 (2.9)	18 (4.8)
Discontinued due to other	5 (1.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	170 (45.6)	129 (34.7)
Expected to Complete Questionnaires	32 (8.6)	17 (4.6)
Not Complete	24 (6.4)	7 (1.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	24 (6.4)	7 (1.9)
Completed	8 (2.1)	10 (2.7)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	8 (25.0)	10 (58.8)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design		
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-6: Gründe für das Fehlen von Werten im FKSI-DRS (Teilpopulation b)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	55 (100.0)	51 (100.0)
Not Complete	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	51 (92.7)	50 (98.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	51 (92.7)	50 (98.0)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	1 (1.8)	7 (13.7)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	7 (13.7)
Expected to Complete Questionnaires	54 (98.2)	44 (86.3)
Not Complete	8 (14.5)	5 (9.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	2 (3.9)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (7.3)	2 (3.9)
With visit, no record	4 (7.3)	1 (2.0)
Completed	46 (83.6)	39 (76.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	46 (85.2)	39 (88.6)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	5 (9.1)	3 (5.9)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (1.8)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	3 (5.9)
Expected to Complete Questionnaires	50 (90.9)	48 (94.1)
Not Complete	10 (18.2)	11 (21.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (3.6)	3 (5.9)
Subject was physically unable to complete	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
Other	4 (7.3)	2 (3.9)
With visit, no record	1 (1.8)	6 (11.8)
Completed	40 (72.7)	37 (72.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	40 (80.0)	37 (77.1)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	8 (14.5)	16 (31.4)
Discontinued due to adverse event	1 (1.8)	4 (7.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	1 (2.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (1.8)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	2 (3.9)
No visit scheduled	4 (7.3)	8 (15.7)
Expected to Complete Questionnaires	47 (85.5)	35 (68.6)
Not Complete	12 (21.8)	7 (13.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	1 (2.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (2.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	2 (3.9)
With visit, no record	5 (9.1)	3 (5.9)
Completed	35 (63.6)	28 (54.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	35 (74.5)	28 (80.0)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	14 (25.5)	15 (29.4)
Discontinued due to adverse event	3 (5.5)	4 (7.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	2 (3.9)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	2 (3.6)	3 (5.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	5 (9.8)
Expected to Complete Questionnaires	41 (74.5)	36 (70.6)
Not Complete	9 (16.4)	10 (19.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (5.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (2.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (3.6)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	8 (15.7)
Completed	32 (58.2)	26 (51.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	32 (78.0)	26 (72.2)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	13 (23.6)	23 (45.1)
Discontinued due to adverse event	3 (5.5)	6 (11.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	2 (3.9)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	4 (7.3)	8 (15.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	6 (11.8)
Expected to Complete Questionnaires	42 (76.4)	28 (54.9)
Not Complete	12 (21.8)	7 (13.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	6 (10.9)	6 (11.8)
Completed	30 (54.5)	21 (41.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	30 (71.4)	21 (75.0)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	18 (32.7)	26 (51.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	7 (13.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	7 (12.7)	13 (25.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	2 (3.6)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	37 (67.3)	25 (49.0)
Not Complete	11 (20.0)	7 (13.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	1 (2.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	5 (9.8)
Completed	26 (47.3)	18 (35.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	26 (70.3)	18 (72.0)
<b>Week 21/22</b>		

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	36 (70.6)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	8 (15.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (16.4)	15 (29.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	3 (5.5)	8 (15.7)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	15 (29.4)
Not Complete	7 (12.7)	3 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	2 (3.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	1 (2.0)
With visit, no record	2 (3.6)	0 (0.0)
Completed	26 (47.3)	12 (23.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	26 (78.8)	12 (80.0)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	33 (64.7)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	9 (17.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	3 (5.5)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (16.4)	18 (35.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	2 (3.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (1.8)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	18 (35.3)
Not Complete	8 (14.5)	2 (3.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	25 (45.5)	16 (31.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	25 (75.8)	16 (88.9)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	36 (70.6)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	9 (17.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	10 (18.2)	20 (39.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	2 (3.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	15 (29.4)
Not Complete	9 (16.4)	3 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (2.0)
Other	1 (1.8)	2 (3.9)
With visit, no record	7 (12.7)	0 (0.0)
Completed	24 (43.6)	12 (23.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	24 (72.7)	12 (80.0)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	27 (49.1)	39 (76.5)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	13 (23.6)	22 (43.1)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	3 (5.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	28 (50.9)	12 (23.5)
Not Complete	11 (20.0)	2 (3.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (3.6)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	8 (14.5)	2 (3.9)
Completed	17 (30.9)	10 (19.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	17 (60.7)	10 (83.3)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	27 (49.1)	40 (78.4)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	14 (25.5)	23 (45.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	3 (5.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	28 (50.9)	11 (21.6)
Not Complete	10 (18.2)	2 (3.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (5.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	2 (3.9)
Completed	18 (32.7)	9 (17.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	18 (64.3)	9 (81.8)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	30 (54.5)	43 (84.3)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	17 (30.9)	23 (45.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	25 (45.5)	8 (15.7)
Not Complete	10 (18.2)	3 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	9 (16.4)	2 (3.9)
Completed	15 (27.3)	5 (9.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	15 (60.0)	5 (62.5)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	33 (60.0)	45 (88.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	16 (29.1)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	2 (3.6)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	22 (40.0)	6 (11.8)
Not Complete	4 (7.3)	2 (3.9)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	18 (32.7)	4 (7.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	18 (81.8)	4 (66.7)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	36 (65.5)	46 (90.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	18 (32.7)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	3 (5.5)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	19 (34.5)	5 (9.8)
Not Complete	5 (9.1)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	0 (0.0)
Completed	14 (25.5)	5 (9.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	14 (73.7)	5 (100.0)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	38 (69.1)	47 (92.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (11.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Discontinued due to progressive disease	19 (34.5)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	2 (3.9)
Expected to Complete Questionnaires	17 (30.9)	4 (7.8)
Not Complete	4 (7.3)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	2 (3.6)	0 (0.0)
Completed	13 (23.6)	4 (7.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	13 (76.5)	4 (100.0)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	44 (80.0)	47 (92.2)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	7 (13.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	21 (38.2)	25 (49.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (9.1)	3 (5.9)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	7 (12.7)	2 (3.9)
Expected to Complete Questionnaires	11 (20.0)	4 (7.8)
Not Complete	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	1 (2.0)
Completed	7 (12.7)	3 (5.9)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 51
<b>FKSI-DRS</b>		
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	7 (63.6)	3 (75.0)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	50 (90.9)	51 (100.0)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	10 (19.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	7 (13.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (40.0)	26 (51.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (9.1)	4 (7.8)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	12 (21.8)	4 (7.8)
Expected to Complete Questionnaires	5 (9.1)	0 (0.0)
Not Complete	5 (9.1)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	5 (9.1)	0 (0.0)
Completed	0 (0.0)	0 (0.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design		
FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

**Anhang 4-G1.3: Rücklaufquoten der EQ-5D VAS**

Tabelle 4G-7: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	428 (100.0)	420 (99.8)
Not Complete	34 (7.9)	15 (3.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (1.6)	3 (0.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	0 (0.0)
Other	11 (2.6)	5 (1.2)
With visit, no record	14 (3.3)	7 (1.7)
Completed	394 (92.1)	405 (96.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	394 (92.1)	405 (96.4)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	7 (1.6)	36 (8.6)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	7 (1.6)	35 (8.3)
Expected to Complete Questionnaires	421 (98.4)	385 (91.4)
Not Complete	26 (6.1)	35 (8.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	11 (2.6)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	4 (1.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	9 (2.1)	8 (1.9)
With visit, no record	9 (2.1)	9 (2.1)
Completed	395 (92.3)	350 (83.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	395 (93.8)	350 (90.9)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (5.1)	25 (5.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.2)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject died	0 (0.0)	1 (0.2)
No visit scheduled	20 (4.7)	22 (5.2)
Expected to Complete Questionnaires	406 (94.9)	396 (94.1)
Not Complete	30 (7.0)	36 (8.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	4 (1.0)
Subject was physically unable to complete	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (0.7)	1 (0.2)
Other	7 (1.6)	10 (2.4)
With visit, no record	10 (2.3)	20 (4.8)
Completed	376 (87.9)	360 (85.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	376 (92.6)	360 (90.9)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	30 (7.0)	70 (16.6)
Discontinued due to adverse event	4 (0.9)	11 (2.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	1 (0.2)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.2)	5 (1.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	2 (0.5)
No visit scheduled	21 (4.9)	50 (11.9)
Expected to Complete Questionnaires	398 (93.0)	351 (83.4)
Not Complete	38 (8.9)	34 (8.1)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	10 (2.3)	10 (2.4)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.2)	2 (0.5)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	1 (0.2)
Other	8 (1.9)	8 (1.9)
With visit, no record	17 (4.0)	12 (2.9)
Completed	360 (84.1)	317 (75.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	360 (90.5)	317 (90.3)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	46 (10.7)	53 (12.6)
Discontinued due to adverse event	7 (1.6)	16 (3.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (0.9)	3 (0.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	3 (0.7)	8 (1.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (0.9)	9 (2.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	28 (6.5)	17 (4.0)
Expected to Complete Questionnaires	382 (89.3)	368 (87.4)
Not Complete	38 (8.9)	42 (10.0)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	6 (1.4)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Subject did not complete due to side effect of treatment	3 (0.7)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	6 (1.4)	6 (1.4)
With visit, no record	20 (4.7)	28 (6.7)
Completed	344 (80.4)	326 (77.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	344 (90.1)	326 (88.6)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	54 (12.6)	96 (22.8)
Discontinued due to adverse event	14 (3.3)	23 (5.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (0.9)	5 (1.2)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	5 (1.2)	17 (4.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (0.9)	9 (2.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	27 (6.3)	42 (10.0)
Expected to Complete Questionnaires	374 (87.4)	325 (77.2)
Not Complete	41 (9.6)	40 (9.5)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	9 (2.1)	12 (2.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	4 (0.9)	0 (0.0)
Other	3 (0.7)	6 (1.4)
With visit, no record	21 (4.9)	20 (4.8)
Completed	333 (77.8)	285 (67.7)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	333 (89.0)	285 (87.7)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	61 (14.3)	97 (23.0)
Discontinued due to adverse event	20 (4.7)	27 (6.4)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	3 (0.7)	9 (2.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	10 (2.3)	38 (9.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (1.6)	9 (2.1)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	21 (4.9)	14 (3.3)
Expected to Complete Questionnaires	367 (85.7)	324 (77.0)
Not Complete	37 (8.6)	35 (8.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	11 (2.6)	9 (2.1)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	6 (1.4)	5 (1.2)
With visit, no record	18 (4.2)	17 (4.0)
Completed	330 (77.1)	289 (68.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	330 (89.9)	289 (89.2)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	78 (18.2)	146 (34.7)
Discontinued due to adverse event	22 (5.1)	30 (7.1)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	7 (1.6)	10 (2.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	14 (3.3)	48 (11.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (1.9)	10 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	26 (6.1)	48 (11.4)
Expected to Complete Questionnaires	350 (81.8)	275 (65.3)
Not Complete	34 (7.9)	32 (7.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	8 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	5 (1.2)	12 (2.9)
With visit, no record	20 (4.7)	10 (2.4)
Completed	316 (73.8)	243 (57.7)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	316 (90.3)	243 (88.4)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	71 (16.6)	123 (29.2)
Discontinued due to adverse event	25 (5.8)	32 (7.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	8 (1.9)	11 (2.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (5.1)	61 (14.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.1)	11 (2.6)
Discontinued due to other	1 (0.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	5 (1.2)	8 (1.9)
Expected to Complete Questionnaires	357 (83.4)	298 (70.8)
Not Complete	40 (9.3)	40 (9.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	7 (1.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.2)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (1.2)	9 (2.1)
With visit, no record	27 (6.3)	22 (5.2)
Completed	317 (74.1)	258 (61.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	317 (88.8)	258 (86.6)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	87 (20.3)	141 (33.5)
Discontinued due to adverse event	27 (6.3)	35 (8.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	6 (1.4)	13 (3.1)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	32 (7.5)	76 (18.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.1)	11 (2.6)
Discontinued due to other	1 (0.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	11 (2.6)	6 (1.4)
Expected to Complete Questionnaires	341 (79.7)	280 (66.5)
Not Complete	47 (11.0)	29 (6.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.2)
Not completed due to site staff error	11 (2.6)	5 (1.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	1 (0.2)
Other	8 (1.9)	9 (2.1)
With visit, no record	25 (5.8)	12 (2.9)
Completed	294 (68.7)	251 (59.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	294 (86.2)	251 (89.6)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	114 (26.6)	167 (39.7)
Discontinued due to adverse event	32 (7.5)	41 (9.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	1 (0.2)
Discontinued due to physician decision	11 (2.6)	17 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	49 (11.4)	88 (20.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.3)	13 (3.1)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	10 (2.3)	7 (1.7)
Expected to Complete Questionnaires	314 (73.4)	254 (60.3)
Not Complete	44 (10.3)	23 (5.5)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.4)	2 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.2)
Other	9 (2.1)	2 (0.5)
With visit, no record	26 (6.1)	18 (4.3)
Completed	270 (63.1)	231 (54.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	270 (86.0)	231 (90.9)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	120 (28.0)	189 (44.9)
Discontinued due to adverse event	31 (7.2)	45 (10.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.6)	19 (4.5)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	58 (13.6)	102 (24.2)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to withdrawal by subject	11 (2.6)	15 (3.6)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	1 (0.2)
No visit scheduled	6 (1.4)	5 (1.2)
Expected to Complete Questionnaires	308 (72.0)	232 (55.1)
Not Complete	52 (12.1)	24 (5.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	8 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	3 (0.7)
Other	11 (2.6)	1 (0.2)
With visit, no record	32 (7.5)	12 (2.9)
Completed	256 (59.8)	208 (49.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	256 (83.1)	208 (89.7)
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	130 (30.4)	200 (47.5)
Discontinued due to adverse event	35 (8.2)	50 (11.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	13 (3.0)	23 (5.5)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	63 (14.7)	105 (24.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	12 (2.8)	16 (3.8)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (0.9)	4 (1.0)
Expected to Complete Questionnaires	298 (69.6)	221 (52.5)
Not Complete	53 (12.4)	30 (7.1)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.2)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.4)	5 (1.2)
Subject was physically unable to complete	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	2 (0.5)
Other	6 (1.4)	8 (1.9)
With visit, no record	38 (8.9)	15 (3.6)
Completed	245 (57.2)	191 (45.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	245 (82.2)	191 (86.4)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	162 (37.9)	232 (55.1)
Discontinued due to adverse event	42 (9.8)	49 (11.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	26 (6.2)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	70 (16.4)	118 (28.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	13 (3.0)	18 (4.3)
Discontinued due to other	3 (0.7)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	18 (4.2)	19 (4.5)
Expected to Complete Questionnaires	266 (62.1)	189 (44.9)
Not Complete	37 (8.6)	27 (6.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (1.9)	3 (0.7)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	6 (1.4)
With visit, no record	24 (5.6)	18 (4.3)
Completed	229 (53.5)	162 (38.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	229 (86.1)	162 (85.7)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	209 (48.8)	280 (66.5)
Discontinued due to adverse event	47 (11.0)	52 (12.4)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	26 (6.2)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	81 (18.9)	134 (31.8)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	13 (3.0)	19 (4.5)
Discontinued due to other	3 (0.7)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	48 (11.2)	47 (11.2)
Expected to Complete Questionnaires	219 (51.2)	141 (33.5)
Not Complete	55 (12.9)	20 (4.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (0.9)	1 (0.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	1 (0.2)
Other	3 (0.7)	0 (0.0)
With visit, no record	46 (10.7)	18 (4.3)
Completed	164 (38.3)	121 (28.7)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	164 (74.9)	121 (85.8)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	276 (64.5)	323 (76.7)
Discontinued due to adverse event	53 (12.4)	55 (13.1)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	15 (3.5)	27 (6.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	93 (21.7)	141 (33.5)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	14 (3.3)	20 (4.8)
Discontinued due to other	5 (1.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.2)	0 (0.0)
No visit scheduled	94 (22.0)	78 (18.5)
Expected to Complete Questionnaires	152 (35.5)	98 (23.3)
Not Complete	42 (9.8)	20 (4.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.2)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.2)	0 (0.0)
Other	3 (0.7)	2 (0.5)
With visit, no record	36 (8.4)	18 (4.3)
Completed	110 (25.7)	78 (18.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	110 (72.4)	78 (79.6)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	338 (79.0)	361 (85.7)
Discontinued due to adverse event	58 (13.6)	58 (13.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	16 (3.7)	28 (6.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	106 (24.8)	150 (35.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	15 (3.5)	20 (4.8)
Discontinued due to other	5 (1.2)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	137 (32.0)	103 (24.5)
Expected to Complete Questionnaires	90 (21.0)	60 (14.3)
Not Complete	34 (7.9)	16 (3.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.5)	1 (0.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (0.2)
With visit, no record	32 (7.5)	14 (3.3)
Completed	56 (13.1)	44 (10.5)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	56 (62.2)	44 (73.3)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	391 (91.4)	403 (95.7)
Discontinued due to adverse event	60 (14.0)	58 (13.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.2)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	16 (3.7)	28 (6.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	110 (25.7)	160 (38.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	16 (3.7)	22 (5.2)
Discontinued due to other	6 (1.4)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	182 (42.5)	133 (31.6)
Expected to Complete Questionnaires	37 (8.6)	18 (4.3)
Not Complete	29 (6.8)	7 (1.7)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	29 (6.8)	7 (1.7)
Completed	8 (1.9)	11 (2.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	8 (21.6)	11 (61.1)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set		

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design.		

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-8: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS (Teilpopulation a)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 373	Sunitinib N <sup>b</sup> = 371
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	373 (100.0)	370 (99.7)
Not Complete	29 (7.8)	14 (3.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	7 (1.9)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	10 (2.7)	5 (1.3)
With visit, no record	11 (2.9)	6 (1.6)
Completed	344 (92.2)	356 (96.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	344 (92.2)	356 (96.2)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	6 (1.6)	30 (8.1)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	6 (1.6)	29 (7.8)
Expected to Complete Questionnaires	367 (98.4)	341 (91.9)
Not Complete	18 (4.8)	30 (8.1)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (2.1)	11 (3.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	2 (0.5)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	5 (1.3)	6 (1.6)
With visit, no record	5 (1.3)	8 (2.2)
Completed	349 (93.6)	311 (83.8)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	349 (95.1)	311 (91.2)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	17 (4.6)	22 (5.9)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject died	0 (0.0)	1 (0.3)
No visit scheduled	16 (4.3)	19 (5.1)
Expected to Complete Questionnaires	356 (95.4)	349 (94.1)
Not Complete	20 (5.4)	26 (7.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	6 (1.6)	2 (0.5)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	1 (0.3)
Other	3 (0.8)	8 (2.2)
With visit, no record	9 (2.4)	14 (3.8)
Completed	336 (90.1)	323 (87.1)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	336 (94.4)	323 (92.6)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (5.9)	55 (14.8)
Discontinued due to adverse event	3 (0.8)	8 (2.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	4 (1.1)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	17 (4.6)	42 (11.3)
Expected to Complete Questionnaires	351 (94.1)	316 (85.2)
Not Complete	26 (7.0)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	9 (2.4)	9 (2.4)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	2 (0.5)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	5 (1.3)	6 (1.6)
With visit, no record	12 (3.2)	9 (2.4)
Completed	325 (87.1)	289 (77.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	325 (92.6)	289 (91.5)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	32 (8.6)	39 (10.5)
Discontinued due to adverse event	4 (1.1)	13 (3.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	1 (0.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	5 (1.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	24 (6.4)	12 (3.2)
Expected to Complete Questionnaires	341 (91.4)	332 (89.5)
Not Complete	27 (7.2)	32 (8.6)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	6 (1.6)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (0.8)	5 (1.3)
With visit, no record	17 (4.6)	20 (5.4)
Completed	314 (84.2)	300 (80.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	314 (92.1)	300 (90.4)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	41 (11.0)	74 (19.9)
Discontinued due to adverse event	11 (2.9)	18 (4.9)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (0.5)	3 (0.8)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	1 (0.3)	9 (2.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (0.3)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	26 (7.0)	36 (9.7)
Expected to Complete Questionnaires	332 (89.0)	297 (80.1)
Not Complete	29 (7.8)	33 (8.9)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	11 (3.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	3 (0.8)	0 (0.0)
Other	3 (0.8)	6 (1.6)
With visit, no record	15 (4.0)	14 (3.8)
Completed	303 (81.2)	264 (71.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	303 (91.3)	264 (88.9)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	43 (11.5)	72 (19.4)
Discontinued due to adverse event	16 (4.3)	21 (5.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (0.3)	5 (1.3)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	3 (0.8)	25 (6.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (1.1)	8 (2.2)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	19 (5.1)	13 (3.5)
Expected to Complete Questionnaires	330 (88.5)	299 (80.6)
Not Complete	26 (7.0)	28 (7.5)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	7 (1.9)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (1.3)	5 (1.3)
With visit, no record	14 (3.8)	12 (3.2)
Completed	304 (81.5)	271 (73.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	304 (92.1)	271 (90.6)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	56 (15.0)	111 (29.9)
Discontinued due to adverse event	18 (4.8)	23 (6.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	5 (1.3)	6 (1.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	5 (1.3)	33 (8.9)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (1.1)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	23 (6.2)	40 (10.8)
Expected to Complete Questionnaires	317 (85.0)	260 (70.1)
Not Complete	27 (7.2)	29 (7.8)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	6 (1.6)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	4 (1.1)	11 (3.0)
With visit, no record	18 (4.8)	10 (2.7)
Completed	290 (77.7)	231 (62.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	290 (91.5)	231 (88.8)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	49 (13.1)	91 (24.5)
Discontinued due to adverse event	21 (5.6)	24 (6.5)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	5 (1.3)	7 (1.9)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinued due to progressive disease	13 (3.5)	43 (11.6)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (1.3)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	5 (1.3)	8 (2.2)
Expected to Complete Questionnaires	324 (86.9)	280 (75.5)
Not Complete	32 (8.6)	38 (10.2)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	7 (1.9)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	1 (0.3)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (1.1)	8 (2.2)
With visit, no record	24 (6.4)	21 (5.7)
Completed	292 (78.3)	242 (65.2)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	292 (90.1)	242 (86.4)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	65 (17.4)	106 (28.6)
Discontinued due to adverse event	23 (6.2)	27 (7.3)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (1.1)	9 (2.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (5.9)	56 (15.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (1.3)	9 (2.4)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	10 (2.7)	5 (1.3)
Expected to Complete Questionnaires	308 (82.6)	265 (71.4)
Not Complete	38 (10.2)	26 (7.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	1 (0.3)
Not completed due to site staff error	10 (2.7)	5 (1.3)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (0.3)	1 (0.3)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	0 (0.0)
Other	7 (1.9)	7 (1.9)
With visit, no record	18 (4.8)	12 (3.2)
Completed	270 (72.4)	239 (64.4)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	270 (87.7)	239 (90.2)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	87 (23.3)	129 (34.8)
Discontinued due to adverse event	28 (7.5)	32 (8.6)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	1 (0.3)
Discontinued due to physician decision	7 (1.9)	13 (3.5)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	36 (9.7)	66 (17.8)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	6 (1.6)	10 (2.7)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	9 (2.4)	7 (1.9)
Expected to Complete Questionnaires	286 (76.7)	242 (65.2)
Not Complete	33 (8.8)	21 (5.7)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	2 (0.5)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	2 (0.5)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	8 (2.1)	2 (0.5)
With visit, no record	18 (4.8)	16 (4.3)
Completed	253 (67.8)	221 (59.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	253 (88.5)	221 (91.3)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	93 (24.9)	150 (40.4)
Discontinued due to adverse event	27 (7.2)	36 (9.7)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	7 (1.9)	15 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	44 (11.8)	79 (21.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	7 (1.9)	12 (3.2)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	1 (0.3)
No visit scheduled	6 (1.6)	5 (1.3)
Expected to Complete Questionnaires	280 (75.1)	221 (59.6)
Not Complete	42 (11.3)	22 (5.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	8 (2.2)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	3 (0.8)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Other	8 (2.1)	1 (0.3)
With visit, no record	28 (7.5)	10 (2.7)
Completed	238 (63.8)	199 (53.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	238 (85.0)	199 (90.0)
<b>Week 48</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	100 (26.8)	158 (42.6)
Discontinued due to adverse event	31 (8.3)	41 (11.1)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	9 (2.4)	17 (4.6)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	46 (12.3)	82 (22.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	8 (2.1)	12 (3.2)
Discontinued due to other	1 (0.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (1.1)	4 (1.1)
Expected to Complete Questionnaires	273 (73.2)	213 (57.4)
Not Complete	43 (11.5)	27 (7.3)
Subject did not complete due to disease under study	1 (0.3)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	5 (1.3)	4 (1.1)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	2 (0.5)
Other	6 (1.6)	8 (2.2)
With visit, no record	29 (7.8)	13 (3.5)
Completed	230 (61.7)	186 (50.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	230 (84.2)	186 (87.3)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	129 (34.6)	188 (50.7)
Discontinued due to adverse event	36 (9.7)	40 (10.8)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	20 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	54 (14.5)	93 (25.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.4)	14 (3.8)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	16 (4.3)	19 (5.1)
Expected to Complete Questionnaires	244 (65.4)	183 (49.3)
Not Complete	33 (8.8)	25 (6.7)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	8 (2.1)	3 (0.8)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (0.5)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	5 (1.3)
With visit, no record	21 (5.6)	17 (4.6)
Completed	211 (56.6)	158 (42.6)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	211 (86.5)	158 (86.3)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	173 (46.4)	235 (63.3)
Discontinued due to adverse event	41 (11.0)	43 (11.6)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	20 (5.4)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	63 (16.9)	109 (29.4)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	9 (2.4)	15 (4.0)
Discontinued due to other	2 (0.5)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	45 (12.1)	46 (12.4)
Expected to Complete Questionnaires	200 (53.6)	136 (36.7)
Not Complete	50 (13.4)	20 (5.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (1.1)	1 (0.3)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (0.3)	1 (0.3)
Other	3 (0.8)	0 (0.0)
With visit, no record	42 (11.3)	18 (4.9)
Completed	150 (40.2)	116 (31.3)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	150 (75.0)	116 (85.3)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	238 (63.8)	277 (74.7)
Discontinued due to adverse event	47 (12.6)	46 (12.4)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	11 (2.9)	21 (5.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	74 (19.8)	116 (31.3)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.7)	16 (4.3)
Discontinued due to other	4 (1.1)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (0.3)	0 (0.0)
No visit scheduled	90 (24.1)	76 (20.5)
Expected to Complete Questionnaires	135 (36.2)	94 (25.3)
Not Complete	38 (10.2)	20 (5.4)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	1 (0.3)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	2 (0.5)	2 (0.5)
With visit, no record	34 (9.1)	18 (4.9)
Completed	97 (26.0)	74 (19.9)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	97 (71.9)	74 (78.7)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	294 (78.8)	315 (84.9)
Discontinued due to adverse event	52 (13.9)	49 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	12 (3.2)	21 (5.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	85 (22.8)	125 (33.7)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	10 (2.7)	17 (4.6)
Discontinued due to other	4 (1.1)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	130 (34.9)	101 (27.2)
Expected to Complete Questionnaires	79 (21.2)	56 (15.1)
Not Complete	30 (8.0)	15 (4.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (0.5)	1 (0.3)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (0.3)
With visit, no record	28 (7.5)	13 (3.5)
Completed	49 (13.1)	41 (11.1)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	49 (62.0)	41 (73.2)
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	341 (91.4)	353 (95.1)
Discontinued due to adverse event	54 (14.5)	49 (13.2)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Discontinued due to non-compliance with study drug	1 (0.3)	2 (0.5)
Discontinued due to physician decision	12 (3.2)	21 (5.7)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	88 (23.6)	134 (36.1)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	11 (2.9)	18 (4.9)
Discontinued due to other	5 (1.3)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	170 (45.6)	129 (34.8)
Expected to Complete Questionnaires	32 (8.6)	18 (4.9)
Not Complete	24 (6.4)	7 (1.9)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	24 (6.4)	7 (1.9)
Completed	8 (2.1)	11 (3.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	8 (25.0)	11 (61.1)

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled  
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-9: Gründe für das Fehlen von Werten in der EQ-5D VAS (Teilpopulation b)) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
<b>Baseline</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	55 (100.0)	50 (100.0)
Not Complete	5 (9.1)	1 (2.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	50 (90.9)	49 (98.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	50 (90.9)	49 (98.0)
<b>Week 3/4</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	1 (1.8)	6 (12.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	6 (12.0)
Expected to Complete Questionnaires	54 (98.2)	44 (88.0)
Not Complete	8 (14.5)	5 (10.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	2 (4.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	4 (7.3)	2 (4.0)
With visit, no record	4 (7.3)	1 (2.0)
Completed	46 (83.6)	39 (78.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	46 (85.2)	39 (88.6)
<b>Week 6</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	5 (9.1)	3 (6.0)
Discontinued due to adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	1 (1.8)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	3 (6.0)
Expected to Complete Questionnaires	50 (90.9)	47 (94.0)
Not Complete	10 (18.2)	10 (20.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (3.6)	2 (4.0)
Subject was physically unable to complete	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
Other	4 (7.3)	2 (4.0)
With visit, no record	1 (1.8)	6 (12.0)
Completed	40 (72.7)	37 (74.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	40 (80.0)	37 (78.7)
<b>Week 9/10</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	8 (14.5)	15 (30.0)
Discontinued due to adverse event	1 (1.8)	3 (6.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	0 (0.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	0 (0.0)	1 (2.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	1 (1.8)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	2 (4.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	8 (16.0)
Expected to Complete Questionnaires	47 (85.5)	35 (70.0)
Not Complete	12 (21.8)	7 (14.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (2.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	2 (3.6)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	2 (4.0)
With visit, no record	5 (9.1)	3 (6.0)
Completed	35 (63.6)	28 (56.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	35 (74.5)	28 (80.0)
<b>Week 12</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	14 (25.5)	14 (28.0)
Discontinued due to adverse event	3 (5.5)	3 (6.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	2 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	2 (3.6)	3 (6.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	5 (10.0)
Expected to Complete Questionnaires	41 (74.5)	36 (72.0)
Not Complete	11 (20.0)	10 (20.0)
Subject did not complete due to disease under study	1 (1.8)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (5.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	1 (2.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	8 (16.0)
Completed	30 (54.5)	26 (52.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	30 (73.2)	26 (72.2)
<b>Week 15/16</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	13 (23.6)	22 (44.0)
Discontinued due to adverse event	3 (5.5)	5 (10.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	2 (4.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	4 (7.3)	8 (16.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	6 (12.0)
Expected to Complete Questionnaires	42 (76.4)	28 (56.0)
Not Complete	12 (21.8)	7 (14.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	6 (10.9)	6 (12.0)
Completed	30 (54.5)	21 (42.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	30 (71.4)	21 (75.0)
<b>Week 18</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	18 (32.7)	25 (50.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	6 (12.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (8.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	7 (12.7)	13 (26.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	3 (5.5)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	2 (3.6)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	37 (67.3)	25 (50.0)
Not Complete	11 (20.0)	7 (14.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	1 (2.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	5 (10.0)
Completed	26 (47.3)	18 (36.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	26 (70.3)	18 (72.0)
<b>Week 21/22</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	35 (70.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	7 (14.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (8.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (16.4)	15 (30.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	1 (2.0)
Discontinued due to other	0 (0.0)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	3 (5.5)	8 (16.0)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	15 (30.0)
Not Complete	7 (12.7)	3 (6.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	2 (4.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	1 (2.0)
With visit, no record	2 (3.6)	0 (0.0)
Completed	26 (47.3)	12 (24.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	26 (78.8)	12 (80.0)
<b>Week 24</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	32 (64.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	8 (16.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	3 (5.5)	4 (8.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	9 (16.4)	18 (36.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	2 (4.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	1 (1.8)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	18 (36.0)
Not Complete	8 (14.5)	2 (4.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	4 (7.3)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	25 (45.5)	16 (32.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	25 (75.8)	16 (88.9)
<b>Week 30</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	22 (40.0)	35 (70.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	8 (16.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	2 (3.6)	4 (8.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	10 (18.2)	20 (40.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	2 (4.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	33 (60.0)	15 (30.0)
Not Complete	9 (16.4)	3 (6.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	1 (2.0)
Other	1 (1.8)	2 (4.0)
With visit, no record	7 (12.7)	0 (0.0)
Completed	24 (43.6)	12 (24.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	24 (72.7)	12 (80.0)
<b>Week 36</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	27 (49.1)	38 (76.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	4 (8.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	13 (23.6)	22 (44.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	3 (6.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	1 (1.8)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	28 (50.9)	12 (24.0)
Not Complete	11 (20.0)	2 (4.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	2 (3.6)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	8 (14.5)	2 (4.0)
Completed	17 (30.9)	10 (20.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	17 (60.7)	10 (83.3)
<b>Week 42</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	27 (49.1)	39 (78.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	4 (8.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	14 (25.5)	23 (46.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	3 (6.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	28 (50.9)	11 (22.0)
Not Complete	10 (18.2)	2 (4.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	3 (5.5)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	3 (5.5)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	2 (4.0)
Completed	18 (32.7)	9 (18.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	18 (64.3)	9 (81.8)
<b>Week 48</b>		

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	30 (54.5)	42 (84.0)
Discontinued due to adverse event	4 (7.3)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (12.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	17 (30.9)	23 (46.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (8.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	0 (0.0)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	25 (45.5)	8 (16.0)
Not Complete	10 (18.2)	3 (6.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	1 (1.8)	1 (2.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	9 (16.4)	2 (4.0)
Completed	15 (27.3)	5 (10.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	15 (60.0)	5 (62.5)
<b>Week 54</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	33 (60.0)	44 (88.0)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (12.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	16 (29.1)	25 (50.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (8.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	2 (3.6)	0 (0.0)
Expected to Complete Questionnaires	22 (40.0)	6 (12.0)
Not Complete	4 (7.3)	2 (4.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	1 (1.8)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (2.0)
With visit, no record	3 (5.5)	1 (2.0)
Completed	18 (32.7)	4 (8.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	18 (81.8)	4 (66.7)
<b>Week 66</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	36 (65.5)	45 (90.0)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (12.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	18 (32.7)	25 (50.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (8.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	3 (5.5)	1 (2.0)
Expected to Complete Questionnaires	19 (34.5)	5 (10.0)
Not Complete	5 (9.1)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	0 (0.0)
Completed	14 (25.5)	5 (10.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	14 (73.7)	5 (100.0)
<b>Week 78</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	38 (69.1)	46 (92.0)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	6 (12.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	19 (34.5)	25 (50.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	4 (7.3)	4 (8.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	4 (7.3)	2 (4.0)
Expected to Complete Questionnaires	17 (30.9)	4 (8.0)
Not Complete	4 (7.3)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	1 (1.8)	0 (0.0)
Other	1 (1.8)	0 (0.0)
With visit, no record	2 (3.6)	0 (0.0)
Completed	13 (23.6)	4 (8.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	13 (76.5)	4 (100.0)
<b>Week 90</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	44 (80.0)	46 (92.0)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	7 (14.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	21 (38.2)	25 (50.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (9.1)	3 (6.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	7 (12.7)	2 (4.0)
Expected to Complete Questionnaires	11 (20.0)	4 (8.0)
Not Complete	4 (7.3)	1 (2.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	4 (7.3)	1 (2.0)
Completed	7 (12.7)	3 (6.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	7 (63.6)	3 (75.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event, n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 55	Sunitinib N <sup>b</sup> = 50
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>		
<b>Week 102</b>		
Missing by Design <sup>c</sup>	50 (90.9)	50 (100.0)
Discontinued due to adverse event	6 (10.9)	9 (18.0)
Discontinued due to clinical progression	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to death	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to excluded medication	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to non-compliance with study drug	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to physician decision	4 (7.3)	7 (14.0)
Discontinued due to pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to progressive disease	22 (40.0)	26 (52.0)
Discontinued due to protocol violation	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to site terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to study terminated by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)
Discontinued due to withdrawal by subject	5 (9.1)	4 (8.0)
Discontinued due to other	1 (1.8)	0 (0.0)
Translation not available in subjects language	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject died	0 (0.0)	0 (0.0)
No visit scheduled	12 (21.8)	4 (8.0)
Expected to Complete Questionnaires	5 (9.1)	0 (0.0)
Not Complete	5 (9.1)	0 (0.0)
Subject did not complete due to disease under study	0 (0.0)	0 (0.0)
Not completed due to site staff error	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject was physically unable to complete	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject in hospital or hospice	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject lost to follow-up/unable to contact	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject did not complete due to side effect of treatment	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject refused for other reasons	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
With visit, no record	5 (9.1)	0 (0.0)
Completed	0 (0.0)	0 (0.0)
Compliance (completed per protocol) <sup>d</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor		
c: Missing by design includes discontinuation, death, and no visit scheduled		
d: Compliance Rate is defined as the number of subjects completed the questionnaire over the number of subjects expected to complete the questionnaire, excluding those missing by design.		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.		

**Anhang 4-G2: Ergänzende PT für unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC)**

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.1.4.2 für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) die PT für alle SOC dargestellt.

Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den zweiten Datenschnitt (02. Januar 2019).

**Anhang 4-G2.1: Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT)**

Tabelle 4G-10: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> System Organ Class <sup>c</sup> PT <sup>d</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 429	Sunitinib N <sup>e</sup> = 425
Subjects with one or more adverse events	422 (98.4)	425 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	74 (17.2)	213 (50.1)
Anaemia	38 (8.9)	108 (25.4)
Thrombocytopenia	15 (3.5)	101 (23.8)
Neutropenia	9 (2.1)	86 (20.2)
Leukopenia	6 (1.4)	44 (10.4)
Lymphopenia	5 (1.2)	10 (2.4)
Leukocytosis	5 (1.2)	1 (0.2)
Eosinophilia	3 (0.7)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	1 (0.2)	2 (0.5)
Hyperleukocytosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Lymphocytosis	1 (0.2)	1 (0.2)
Anaemia macrocytic	0 (0.0)	1 (0.2)
Anaemia of malignant disease	0 (0.0)	1 (0.2)
Bone marrow oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Cytopenia	1 (0.2)	0 (0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (0.2)
Erythropenia	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypercoagulation	1 (0.2)	0 (0.0)
Neutrophilia	1 (0.2)	0 (0.0)
Normocytic anaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Platelet disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Polycythaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Splenic vein thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.2)
Thrombocytosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac disorders	56 (13.1)	38 (8.9)
Atrial fibrillation	8 (1.9)	3 (0.7)
Tachycardia	3 (0.7)	6 (1.4)
Bradycardia	4 (0.9)	4 (0.9)
Palpitations	7 (1.6)	1 (0.2)
Cardiac failure	4 (0.9)	3 (0.7)
Sinus tachycardia	4 (0.9)	3 (0.7)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	3 (0.7)
Sinus bradycardia	4 (0.9)	1 (0.2)
Cardiac arrest	2 (0.5)	2 (0.5)
Myocardial infarction	4 (0.9)	0 (0.0)
Atrioventricular block	2 (0.5)	1 (0.2)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Ventricular extrasystoles	2 (0.5)	1 (0.2)
Angina pectoris	2 (0.5)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	2 (0.5)
Cardiac ventricular thrombosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Coronary artery disease	2 (0.5)	0 (0.0)
Myocarditis	2 (0.5)	0 (0.0)
Sinus arrhythmia	2 (0.5)	0 (0.0)
Supraventricular tachycardia	2 (0.5)	0 (0.0)
Atrial flutter	1 (0.2)	1 (0.2)
Bundle branch block right	1 (0.2)	1 (0.2)
Pericarditis	1 (0.2)	1 (0.2)
Angina unstable	1 (0.2)	0 (0.0)
Aortic valve calcification	0 (0.0)	1 (0.2)
Arrhythmia	0 (0.0)	1 (0.2)
Arrhythmia supraventricular	1 (0.2)	0 (0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrial tachycardia	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrial thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Bradyarrhythmia	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac amyloidosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac failure acute	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac tamponade	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiomegaly	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiovascular disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Left ventricular dysfunction	1 (0.2)	0 (0.0)
Left ventricular hypertrophy	1 (0.2)	0 (0.0)
Mitral valve calcification	0 (0.0)	1 (0.2)
Pericardial effusion	0 (0.0)	1 (0.2)
Rhythm idioventricular	0 (0.0)	1 (0.2)
Sinus node dysfunction	1 (0.2)	0 (0.0)
Ventricular arrhythmia	1 (0.2)	0 (0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.2)	1 (0.2)
Hydrocele	0 (0.0)	1 (0.2)
Phimosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	23 (5.4)	12 (2.8)
Tinnitus	6 (1.4)	8 (1.9)
Vertigo	7 (1.6)	3 (0.7)
Ear discomfort	5 (1.2)	0 (0.0)
Eustachian tube patulous	2 (0.5)	0 (0.0)
Ear pain	1 (0.2)	1 (0.2)
Deafness	1 (0.2)	0 (0.0)
Deafness bilateral	0 (0.0)	1 (0.2)
Dysacusis	1 (0.2)	0 (0.0)
Excessive cerumen production	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoacusis	1 (0.2)	0 (0.0)
Endocrine disorders	195 (45.5)	155 (36.5)
Hypothyroidism	161 (37.5)	144 (33.9)
Hyperthyroidism	58 (13.5)	18 (4.2)
Adrenal insufficiency	14 (3.3)	1 (0.2)
Thyroiditis	12 (2.8)	1 (0.2)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hypophysitis	6 (1.4)	0 (0.0)
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	3 (0.7)	0 (0.0)
Thyroid disorder	1 (0.2)	2 (0.5)
Glucocorticoid deficiency	2 (0.5)	0 (0.0)
Goitre	2 (0.5)	0 (0.0)
Endocrine disorder	1 (0.2)	1 (0.2)
Adrenal haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Autoimmune thyroiditis	1 (0.2)	0 (0.0)
Gonadotrophin deficiency	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperparathyroidism secondary	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoparathyroidism	1 (0.2)	0 (0.0)
Secondary adrenocortical insufficiency	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye disorders	46 (10.7)	60 (14.1)
Vision blurred	12 (2.8)	7 (1.6)
Dry eye	10 (2.3)	8 (1.9)
Lacrimation increased	2 (0.5)	11 (2.6)
Eyelid oedema	0 (0.0)	9 (2.1)
Periorbital oedema	1 (0.2)	8 (1.9)
Eye pain	5 (1.2)	2 (0.5)
Visual impairment	3 (0.7)	2 (0.5)
Retinal vein occlusion	4 (0.9)	0 (0.0)
Vitreous floaters	4 (0.9)	0 (0.0)
Photophobia	1 (0.2)	3 (0.7)
Swelling of eyelid	1 (0.2)	3 (0.7)
Cataract	2 (0.5)	1 (0.2)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0)	3 (0.7)
Eye irritation	0 (0.0)	3 (0.7)
Ocular hyperaemia	2 (0.5)	1 (0.2)
Blepharitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Diplopia	2 (0.5)	0 (0.0)
Erythema of eyelid	0 (0.0)	2 (0.5)
Eye haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Glaucoma	2 (0.5)	0 (0.0)
Orbital oedema	0 (0.0)	2 (0.5)
Uveitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Vitreous detachment	2 (0.5)	0 (0.0)
Eye discharge	1 (0.2)	1 (0.2)
Eye pruritus	1 (0.2)	1 (0.2)
Periorbital swelling	1 (0.2)	1 (0.2)
Blepharospasm	1 (0.2)	0 (0.0)
Chalazion	1 (0.2)	0 (0.0)
Chorioretinal folds	0 (0.0)	1 (0.2)
Conjunctival irritation	0 (0.0)	1 (0.2)
Corneal oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Eye allergy	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Eyelid function disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Eyelid pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Eyelid ptosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Eyelids pruritus	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body sensation in eyes	0 (0.0)	1 (0.2)
Halo vision	0 (0.0)	1 (0.2)
Keratitis	0 (0.0)	1 (0.2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Lacrimation disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Macular oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Myopia	1 (0.2)	0 (0.0)
Photokeratitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Pupils unequal	1 (0.2)	0 (0.0)
Strabismus	1 (0.2)	0 (0.0)
Visual acuity reduced	0 (0.0)	1 (0.2)
Xerophthalmia	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	340 (79.3)	341 (80.2)
Diarrhoea	244 (56.9)	199 (46.8)
Nausea	126 (29.4)	136 (32.0)
Stomatitis	68 (15.9)	92 (21.6)
Constipation	92 (21.4)	65 (15.3)
Vomiting	69 (16.1)	85 (20.0)
Abdominal pain	50 (11.7)	36 (8.5)
Dyspepsia	23 (5.4)	62 (14.6)
Gastroesophageal reflux disease	18 (4.2)	49 (11.5)
Abdominal pain upper	31 (7.2)	31 (7.3)
Dry mouth	29 (6.8)	26 (6.1)
Oral pain	21 (4.9)	16 (3.8)
Haemorrhoids	14 (3.3)	15 (3.5)
Flatulence	16 (3.7)	11 (2.6)
Dysphagia	15 (3.5)	6 (1.4)
Abdominal distension	7 (1.6)	12 (2.8)
Gastritis	12 (2.8)	6 (1.4)
Toothache	7 (1.6)	9 (2.1)
Mouth ulceration	4 (0.9)	12 (2.8)
Rectal haemorrhage	3 (0.7)	10 (2.4)
Abdominal discomfort	10 (2.3)	3 (0.7)
Haematochezia	4 (0.9)	8 (1.9)
Oesophagitis	7 (1.6)	5 (1.2)
Anorectal discomfort	3 (0.7)	8 (1.9)
Colitis	9 (2.1)	1 (0.2)
Oral dysaesthesia	1 (0.2)	9 (2.1)
Abdominal pain lower	7 (1.6)	2 (0.5)
Proctalgia	5 (1.2)	4 (0.9)
Dental caries	5 (1.2)	3 (0.7)
Gingival pain	3 (0.7)	5 (1.2)
Odynophagia	5 (1.2)	3 (0.7)
Anal pruritus	4 (0.9)	2 (0.5)
Ascites	2 (0.5)	4 (0.9)
Faeces soft	2 (0.5)	4 (0.9)
Haemorrhoidal haemorrhage	2 (0.5)	4 (0.9)
Melaena	4 (0.9)	2 (0.5)
Oral discomfort	2 (0.5)	4 (0.9)
Anal inflammation	3 (0.7)	2 (0.5)
Gingival bleeding	2 (0.5)	3 (0.7)
Glossitis	0 (0.0)	5 (1.2)
Pancreatitis	3 (0.7)	2 (0.5)
Anal fissure	1 (0.2)	4 (0.9)
Proctitis	4 (0.9)	1 (0.2)
Tongue discomfort	1 (0.2)	4 (0.9)
Anal haemorrhage	2 (0.5)	2 (0.5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Enterocolitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Mouth haemorrhage	2 (0.5)	2 (0.5)
Periodontal disease	2 (0.5)	2 (0.5)
Upper gastrointestinal haemorrhage	2 (0.5)	2 (0.5)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	4 (0.9)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	4 (0.9)
Glossodynia	1 (0.2)	3 (0.7)
Chronic gastritis	3 (0.7)	0 (0.0)
Enteritis	1 (0.2)	2 (0.5)
Food poisoning	2 (0.5)	1 (0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	2 (0.5)
Gastrointestinal toxicity	1 (0.2)	2 (0.5)
Abdominal hernia	2 (0.5)	0 (0.0)
Abdominal tenderness	2 (0.5)	0 (0.0)
Cheilitis	0 (0.0)	2 (0.5)
Eructation	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastric ulcer	2 (0.5)	0 (0.0)
Gingival recession	0 (0.0)	2 (0.5)
Sensitivity of teeth	0 (0.0)	2 (0.5)
Abdominal mass	1 (0.2)	1 (0.2)
Anal fistula	1 (0.2)	1 (0.2)
Anorectal disorder	1 (0.2)	1 (0.2)
Duodenal ulcer	1 (0.2)	1 (0.2)
Inguinal hernia	1 (0.2)	1 (0.2)
Abdominal adhesions	0 (0.0)	1 (0.2)
Abdominal wall haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Anal erosion	0 (0.0)	1 (0.2)
Anal incontinence	0 (0.0)	1 (0.2)
Anorectal swelling	0 (0.0)	1 (0.2)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Burning mouth syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Chapped lips	1 (0.2)	0 (0.0)
Defaecation urgency	1 (0.2)	0 (0.0)
Diaphragmatic hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Duodenal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Duodenitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyschezia	0 (0.0)	1 (0.2)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.2)	0 (0.0)
Epigastric discomfort	1 (0.2)	0 (0.0)
Erosive oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Faeces pale	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastritis hypertrophic	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal angiodysplasia	0 (0.0)	1 (0.2)
Gastrointestinal disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal wall thickening	0 (0.0)	1 (0.2)
Gingival disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival erosion	1 (0.2)	0 (0.0)
Gingival pruritus	0 (0.0)	1 (0.2)
Haematemesis	0 (0.0)	1 (0.2)
Hiatus hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoaesthesia oral	1 (0.2)	0 (0.0)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Ileus	1 (0.2)	0 (0.0)
Ileus paralytic	0 (0.0)	1 (0.2)
Impaired gastric emptying	1 (0.2)	0 (0.0)
Intra-abdominal haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Lip dry	1 (0.2)	0 (0.0)
Lip erosion	0 (0.0)	1 (0.2)
Lip oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Lip pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Lip ulceration	0 (0.0)	1 (0.2)
Loose tooth	0 (0.0)	1 (0.2)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Mesenteric vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Noninfective gingivitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Oesophageal ulcer	0 (0.0)	1 (0.2)
Oral disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral hyperaesthesia	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral mucosal eruption	0 (0.0)	1 (0.2)
Oral papule	0 (0.0)	1 (0.2)
Palatal swelling	1 (0.2)	0 (0.0)
Peptic ulcer	1 (0.2)	0 (0.0)
Perianal erythema	1 (0.2)	0 (0.0)
Periodontal inflammation	0 (0.0)	1 (0.2)
Pneumatosis intestinalis	1 (0.2)	0 (0.0)
Post-tussive vomiting	1 (0.2)	0 (0.0)
Pylorus dilatation	0 (0.0)	1 (0.2)
Reflux gastritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Salivary gland enlargement	1 (0.2)	0 (0.0)
Salivary hypersecretion	0 (0.0)	1 (0.2)
Small intestinal obstruction	1 (0.2)	0 (0.0)
Tongue ulceration	0 (0.0)	1 (0.2)
Tooth discolouration	0 (0.0)	1 (0.2)
Tooth loss	0 (0.0)	1 (0.2)
Uvulitis	0 (0.0)	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	283 (66.0)	309 (72.7)
Fatigue	170 (39.6)	165 (38.8)
Mucosal inflammation	58 (13.5)	93 (21.9)
Asthenia	68 (15.9)	67 (15.8)
Pyrexia	56 (13.1)	43 (10.1)
Oedema peripheral	38 (8.9)	37 (8.7)
Chest pain	21 (4.9)	19 (4.5)
Chills	21 (4.9)	16 (3.8)
Malaise	15 (3.5)	15 (3.5)
Influenza like illness	15 (3.5)	8 (1.9)
Face oedema	2 (0.5)	18 (4.2)
Oedema	7 (1.6)	12 (2.8)
Pain	9 (2.1)	6 (1.4)
Peripheral swelling	5 (1.2)	7 (1.6)
General physical health deterioration	2 (0.5)	8 (1.9)
Hyperthermia	2 (0.5)	5 (1.2)
Chest discomfort	4 (0.9)	2 (0.5)
Localised oedema	3 (0.7)	3 (0.7)
Mucosal dryness	0 (0.0)	6 (1.4)
Feeling cold	3 (0.7)	2 (0.5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Facial pain	2 (0.5)	2 (0.5)
Feeling abnormal	3 (0.7)	0 (0.0)
Gait disturbance	2 (0.5)	1 (0.2)
Impaired healing	2 (0.5)	1 (0.2)
Non-cardiac chest pain	2 (0.5)	1 (0.2)
Swelling	0 (0.0)	3 (0.7)
Systemic inflammatory response syndrome	2 (0.5)	1 (0.2)
Temperature intolerance	2 (0.5)	1 (0.2)
Hernia pain	0 (0.0)	2 (0.5)
Infusion site extravasation	0 (0.0)	2 (0.5)
Xerosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Death	1 (0.2)	1 (0.2)
Feeling hot	1 (0.2)	1 (0.2)
Nodule	1 (0.2)	1 (0.2)
Administration site bruise	1 (0.2)	0 (0.0)
Catheter site erythema	1 (0.2)	0 (0.0)
Catheter site haemorrhage	1 (0.2)	0 (0.0)
Catheter site inflammation	1 (0.2)	0 (0.0)
Condition aggravated	1 (0.2)	0 (0.0)
Crepitations	1 (0.2)	0 (0.0)
Discomfort	1 (0.2)	0 (0.0)
Early satiety	1 (0.2)	0 (0.0)
Generalised oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Hernia	0 (0.0)	1 (0.2)
Hunger	1 (0.2)	0 (0.0)
Induration	1 (0.2)	0 (0.0)
Inflammation	0 (0.0)	1 (0.2)
Infusion site inflammation	1 (0.2)	0 (0.0)
Injection site pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Mass	1 (0.2)	0 (0.0)
Medical device site ulcer	0 (0.0)	1 (0.2)
Mucosal erosion	0 (0.0)	1 (0.2)
Mucosal pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Mucous membrane disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Polyserositis	1 (0.2)	0 (0.0)
Sensation of foreign body	0 (0.0)	1 (0.2)
Strangulated hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Sudden cardiac death	1 (0.2)	0 (0.0)
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.2)
Thirst	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	52 (12.1)	43 (10.1)
Hepatic function abnormal	15 (3.5)	7 (1.6)
Hyperbilirubinaemia	7 (1.6)	9 (2.1)
Jaundice	0 (0.0)	11 (2.6)
Hepatocellular injury	5 (1.2)	4 (0.9)
Hepatitis	7 (1.6)	1 (0.2)
Hepatotoxicity	4 (0.9)	0 (0.0)
Cholecystitis	1 (0.2)	3 (0.7)
Hepatic steatosis	3 (0.7)	1 (0.2)
Autoimmune hepatitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Cholestasis	2 (0.5)	1 (0.2)
Hepatic pain	1 (0.2)	2 (0.5)
Ocular icterus	0 (0.0)	3 (0.7)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Cholelithiasis	0 (0.0)	2 (0.5)
Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	2 (0.5)
Liver disorder	2 (0.5)	0 (0.0)
Cholecystitis acute	1 (0.2)	1 (0.2)
Biliary colic	1 (0.2)	0 (0.0)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Hepatic cirrhosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.2)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Liver injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Immune system disorders	10 (2.3)	8 (1.9)
Hypersensitivity	3 (0.7)	2 (0.5)
Anaphylactic reaction	2 (0.5)	2 (0.5)
Seasonal allergy	2 (0.5)	2 (0.5)
Contrast media allergy	1 (0.2)	1 (0.2)
Contrast media reaction	1 (0.2)	1 (0.2)
Allergy to arthropod sting	1 (0.2)	0 (0.0)
Drug hypersensitivity	1 (0.2)	0 (0.0)
Infections and infestations	210 (49.0)	186 (43.8)
Urinary tract infection	45 (10.5)	28 (6.6)
Upper respiratory tract infection	36 (8.4)	22 (5.2)
Nasopharyngitis	37 (8.6)	18 (4.2)
Pneumonia	16 (3.7)	21 (4.9)
Bronchitis	16 (3.7)	8 (1.9)
Influenza	10 (2.3)	9 (2.1)
Gingivitis	10 (2.3)	7 (1.6)
Skin infection	3 (0.7)	11 (2.6)
Sinusitis	10 (2.3)	3 (0.7)
Oral herpes	5 (1.2)	7 (1.6)
Gastroenteritis	8 (1.9)	3 (0.7)
Lower respiratory tract infection	8 (1.9)	3 (0.7)
Tooth infection	5 (1.2)	6 (1.4)
Fungal skin infection	8 (1.9)	2 (0.5)
Cellulitis	6 (1.4)	4 (0.9)
Herpes zoster	7 (1.6)	3 (0.7)
Oral candidiasis	7 (1.6)	3 (0.7)
Respiratory tract infection	6 (1.4)	4 (0.9)
Respiratory tract infection viral	7 (1.6)	3 (0.7)
Cystitis	3 (0.7)	5 (1.2)
Rhinitis	8 (1.9)	0 (0.0)
Conjunctivitis	4 (0.9)	3 (0.7)
Periodontitis	1 (0.2)	6 (1.4)
Pharyngitis	5 (1.2)	1 (0.2)
Tooth abscess	0 (0.0)	6 (1.4)
Bacteriuria	3 (0.7)	2 (0.5)
Candida infection	2 (0.5)	3 (0.7)
Paronychia	2 (0.5)	3 (0.7)
Sepsis	2 (0.5)	3 (0.7)
Tinea pedis	4 (0.9)	1 (0.2)
Hordeolum	2 (0.5)	2 (0.5)
Laryngitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Tracheitis	2 (0.5)	2 (0.5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Acute sinusitis	1 (0.2)	3 (0.7)
Diverticulitis	3 (0.7)	1 (0.2)
Folliculitis	3 (0.7)	1 (0.2)
Lung infection	1 (0.2)	3 (0.7)
Subcutaneous abscess	3 (0.7)	1 (0.2)
Anal abscess	0 (0.0)	3 (0.7)
Angular cheilitis	1 (0.2)	2 (0.5)
Appendicitis	2 (0.5)	1 (0.2)
Genital infection fungal	2 (0.5)	1 (0.2)
Lower respiratory tract infection viral	1 (0.2)	2 (0.5)
Oral fungal infection	1 (0.2)	2 (0.5)
Otitis media	3 (0.7)	0 (0.0)
Tonsillitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Viral infection	3 (0.7)	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	3 (0.7)	0 (0.0)
Clostridium difficile colitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Clostridium difficile infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Fungal infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Furuncle	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastrointestinal infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal viral infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Peritonsillar abscess	0 (0.0)	2 (0.5)
Pulpitis dental	0 (0.0)	2 (0.5)
Viral upper respiratory tract infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Ear infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Enterocolitis infectious	1 (0.2)	1 (0.2)
Gastroenteritis viral	1 (0.2)	1 (0.2)
Herpes simplex	1 (0.2)	1 (0.2)
Infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Nail infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Oesophageal candidiasis	1 (0.2)	1 (0.2)
Osteomyelitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Peritonitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Vulvovaginal mycotic infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Abscess oral	0 (0.0)	1 (0.2)
Acute hepatitis C	0 (0.0)	1 (0.2)
Bacterial sepsis	0 (0.0)	1 (0.2)
Bacterial vulvovaginitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Bursitis infective	1 (0.2)	0 (0.0)
Chlamydial infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Chronic sinusitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Coccidioidomycosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Colonic abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Conjunctivitis viral	0 (0.0)	1 (0.2)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Febrile infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Fournier's gangrene	1 (0.2)	0 (0.0)
Groin abscess	1 (0.2)	0 (0.0)
Herpes virus infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Infected skin ulcer	0 (0.0)	1 (0.2)
Kidney infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Klebsiella infection	0 (0.0)	1 (0.2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Labyrinthitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Lung abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Lyme disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Mastitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Mucosal infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Myringitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Necrotising fasciitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Onychomycosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Oral infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Orchitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Pancreas infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Perihepatic abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Perineal abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Periorbital cellulitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Pneumonia fungal	1 (0.2)	0 (0.0)
Postoperative wound infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Purulent discharge	0 (0.0)	1 (0.2)
Pyelonephritis chronic	1 (0.2)	0 (0.0)
Sialoadenitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin candida	1 (0.2)	0 (0.0)
Spermatic cord funiculitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Sputum purulent	1 (0.2)	0 (0.0)
Stoma site infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Streptococcal infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Tinea cruris	0 (0.0)	1 (0.2)
Tracheobronchitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Varicella zoster virus infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Vascular device infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Viral pharyngitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Vulvitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Wound infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	57 (13.3)	44 (10.4)
Fall	13 (3.0)	2 (0.5)
Limb injury	5 (1.2)	4 (0.9)
Contusion	4 (0.9)	4 (0.9)
Procedural pain	4 (0.9)	4 (0.9)
Accidental overdose	5 (1.2)	2 (0.5)
Rib fracture	1 (0.2)	3 (0.7)
Arthropod bite	1 (0.2)	2 (0.5)
Joint injury	1 (0.2)	2 (0.5)
Muscle strain	1 (0.2)	2 (0.5)
Fibula fracture	0 (0.0)	2 (0.5)
Foot fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Hip fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Incisional hernia	0 (0.0)	2 (0.5)
Infusion related reaction	2 (0.5)	0 (0.0)
Tooth fracture	0 (0.0)	2 (0.5)
Head injury	1 (0.2)	1 (0.2)
Skin laceration	1 (0.2)	1 (0.2)
Skin wound	1 (0.2)	1 (0.2)
Thermal burn	1 (0.2)	1 (0.2)
Anastomotic ulcer	1 (0.2)	0 (0.0)
Burn of internal organs	1 (0.2)	0 (0.0)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Carbon monoxide poisoning	0 (0.0)	1 (0.2)
Chemical burn of skin	0 (0.0)	1 (0.2)
Chemical eye injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Comminuted fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Deafness traumatic	0 (0.0)	1 (0.2)
Dental restoration failure	1 (0.2)	0 (0.0)
Femur fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Foreign body in eye	1 (0.2)	0 (0.0)
Fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Fractured sacrum	0 (0.0)	1 (0.2)
Gingival injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Heat stroke	1 (0.2)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Incision site pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Incision site rash	0 (0.0)	1 (0.2)
Injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Ligament sprain	0 (0.0)	1 (0.2)
Lip injury	0 (0.0)	1 (0.2)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Multiple fractures	1 (0.2)	0 (0.0)
Pelvic fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Post procedural contusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Post-traumatic pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Postoperative respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.2)
Procedural anxiety	1 (0.2)	0 (0.0)
Procedural nausea	0 (0.0)	1 (0.2)
Procedural vomiting	0 (0.0)	1 (0.2)
Radiation necrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Radiation sickness syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Subdural haematoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Sunburn	0 (0.0)	1 (0.2)
Suture related complication	0 (0.0)	1 (0.2)
Tendon rupture	1 (0.2)	0 (0.0)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Tibia fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Tooth injury	0 (0.0)	1 (0.2)
Toxicity to various agents	0 (0.0)	1 (0.2)
Traumatic haemothorax	1 (0.2)	0 (0.0)
Upper limb fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Wound complication	0 (0.0)	1 (0.2)
Wound dehiscence	1 (0.2)	0 (0.0)
Investigations	264 (61.5)	237 (55.8)
Alanine aminotransferase increased	120 (28.0)	65 (15.3)
Aspartate aminotransferase increased	114 (26.6)	71 (16.7)
Weight decreased	87 (20.3)	50 (11.8)
Blood creatinine increased	49 (11.4)	53 (12.5)
Platelet count decreased	16 (3.7)	79 (18.6)
Blood bilirubin increased	31 (7.2)	29 (6.8)
Neutrophil count decreased	4 (0.9)	53 (12.5)
Blood alkaline phosphatase increased	30 (7.0)	22 (5.2)
Blood thyroid stimulating hormone increased	25 (5.8)	24 (5.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
White blood cell count decreased	2 (0.5)	44 (10.4)
Blood lactate dehydrogenase increased	19 (4.4)	19 (4.5)
Lymphocyte count decreased	13 (3.0)	18 (4.2)
Blood pressure increased	18 (4.2)	10 (2.4)
International normalised ratio increased	13 (3.0)	7 (1.6)
Blood urea increased	7 (1.6)	9 (2.1)
Weight increased	5 (1.2)	9 (2.1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	5 (1.2)	7 (1.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	8 (1.9)	4 (0.9)
Blood uric acid increased	5 (1.2)	3 (0.7)
Monocyte count increased	3 (0.7)	5 (1.2)
Lipase increased	4 (0.9)	4 (0.9)
Neutrophil count increased	7 (1.6)	1 (0.2)
Bilirubin conjugated increased	3 (0.7)	4 (0.9)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	6 (1.4)	1 (0.2)
Haemoglobin increased	6 (1.4)	1 (0.2)
Amylase increased	1 (0.2)	5 (1.2)
Blood glucose increased	5 (1.2)	1 (0.2)
Blood phosphorus decreased	3 (0.7)	3 (0.7)
Blood potassium increased	6 (1.4)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	1 (0.2)	5 (1.2)
Liver function test increased	5 (1.2)	1 (0.2)
Blood cholesterol increased	3 (0.7)	2 (0.5)
Blood potassium decreased	5 (1.2)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	3 (0.7)	2 (0.5)
Transaminases increased	2 (0.5)	2 (0.5)
Blood creatine increased	4 (0.9)	0 (0.0)
White blood cell count increased	4 (0.9)	0 (0.0)
Blood urine present	3 (0.7)	1 (0.2)
Heart rate increased	3 (0.7)	1 (0.2)
Blood albumin decreased	1 (0.2)	2 (0.5)
Blood magnesium decreased	2 (0.5)	1 (0.2)
Blood pressure abnormal	1 (0.2)	2 (0.5)
Eosinophil count increased	3 (0.7)	0 (0.0)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.2)	2 (0.5)
Lymphocyte count increased	2 (0.5)	1 (0.2)
Protein total increased	2 (0.5)	1 (0.2)
Protein urine present	2 (0.5)	1 (0.2)
Blood pressure decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Carbon dioxide decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
Cortisol decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastric pH decreased	0 (0.0)	2 (0.5)
Prothrombin time prolonged	2 (0.5)	0 (0.0)
Red blood cell count decreased	0 (0.0)	2 (0.5)
Thyroxine increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Blood bilirubin unconjugated increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Blood calcium increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Body temperature increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	1 (0.2)	1 (0.2)
Protein urine	1 (0.2)	1 (0.2)
Thyroxine free decreased	1 (0.2)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Tri-iodothyronine decreased	1 (0.2)	1 (0.2)
Vitamin D decreased	1 (0.2)	1 (0.2)
Aspartate aminotransferase	1 (0.2)	0 (0.0)
Band neutrophil count decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Bilirubin conjugated	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood chloride decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood chloride increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood creatinine decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood electrolytes abnormal	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood electrolytes decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood glucose decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood pH increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood phosphorus increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood pressure systolic increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood sodium decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood uric acid decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood urine	0 (0.0)	1 (0.2)
Ejection fraction decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.2)	0 (0.0)
Electrocardiogram ST-T segment elevation	1 (0.2)	0 (0.0)
Glucose urine present	1 (0.2)	0 (0.0)
Haematocrit decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Haematocrit increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Intraocular pressure decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Intraocular pressure increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Myocardial necrosis marker increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Neutrophil percentage decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Pancreatic enzymes increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Parasite stool test positive	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostatic specific antigen increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Prothrombin level	0 (0.0)	1 (0.2)
Prothrombin time shortened	1 (0.2)	0 (0.0)
Red blood cells urine positive	1 (0.2)	0 (0.0)
Thyroid function test abnormal	0 (0.0)	1 (0.2)
Thyroid hormones decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Thyroid hormones increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Thyroxine decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Thyroxine free increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Tri-iodothyronine free increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Tri-iodothyronine increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Troponin T increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Urine protein/creatinine ratio increased	1 (0.2)	0 (0.0)
White blood cells urine	1 (0.2)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	226 (52.7)	213 (50.1)
Decreased appetite	138 (32.2)	130 (30.6)
Hyperglycaemia	35 (8.2)	21 (4.9)
Hyperkalaemia	34 (7.9)	18 (4.2)
Hypophosphataemia	13 (3.0)	38 (8.9)
Hyponatraemia	24 (5.6)	22 (5.2)
Dehydration	26 (6.1)	17 (4.0)
Hypokalaemia	27 (6.3)	16 (3.8)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hypercalcaemia	20 (4.7)	18 (4.2)
Hypoalbuminaemia	21 (4.9)	15 (3.5)
Hyperuricaemia	11 (2.6)	11 (2.6)
Hypernatraemia	8 (1.9)	10 (2.4)
Hypocalcaemia	6 (1.4)	12 (2.8)
Gout	9 (2.1)	5 (1.2)
Hypomagnesaemia	3 (0.7)	11 (2.6)
Hypertriglyceridaemia	6 (1.4)	5 (1.2)
Diabetes mellitus	6 (1.4)	2 (0.5)
Type 2 diabetes mellitus	6 (1.4)	2 (0.5)
Hypoglycaemia	6 (1.4)	1 (0.2)
Hyperproteinaemia	4 (0.9)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	2 (0.5)	1 (0.2)
Hypercholesterolaemia	3 (0.7)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	3 (0.7)	0 (0.0)
Vitamin B12 deficiency	0 (0.0)	3 (0.7)
Dyslipidaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypercreatininaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypermagnesaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypochloraemia	0 (0.0)	2 (0.5)
Iron deficiency	2 (0.5)	0 (0.0)
Acidosis	1 (0.2)	1 (0.2)
Hyperchloraemia	1 (0.2)	1 (0.2)
Hyperlipasaemia	1 (0.2)	1 (0.2)
Increased appetite	1 (0.2)	1 (0.2)
Malnutrition	1 (0.2)	1 (0.2)
Cell death	0 (0.0)	1 (0.2)
Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.2)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Failure to thrive	1 (0.2)	0 (0.0)
Glucose tolerance impaired	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperamylasaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Hyperphosphataemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoproteinaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypovolaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Kwashiorkor	0 (0.0)	1 (0.2)
Lactic acidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Obesity	1 (0.2)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	234 (54.5)	173 (40.7)
Back pain	63 (14.7)	52 (12.2)
Arthralgia	82 (19.1)	28 (6.6)
Pain in extremity	61 (14.2)	49 (11.5)
Myalgia	41 (9.6)	19 (4.5)
Musculoskeletal pain	31 (7.2)	19 (4.5)
Muscle spasms	21 (4.9)	13 (3.1)
Musculoskeletal chest pain	16 (3.7)	10 (2.4)
Flank pain	12 (2.8)	10 (2.4)
Bone pain	8 (1.9)	11 (2.6)
Neck pain	11 (2.6)	8 (1.9)
Muscular weakness	13 (3.0)	4 (0.9)
Arthritis	8 (1.9)	3 (0.7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Pain in jaw	6 (1.4)	4 (0.9)
Spinal pain	3 (0.7)	7 (1.6)
Groin pain	2 (0.5)	5 (1.2)
Joint swelling	4 (0.9)	3 (0.7)
Hypercreatinemia	1 (0.2)	5 (1.2)
Musculoskeletal discomfort	5 (1.2)	1 (0.2)
Osteonecrosis of jaw	2 (0.5)	3 (0.7)
Myositis	4 (0.9)	0 (0.0)
Tendonitis	4 (0.9)	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.2)	3 (0.7)
Osteoarthritis	3 (0.7)	1 (0.2)
Joint stiffness	2 (0.5)	1 (0.2)
Limb discomfort	1 (0.2)	2 (0.5)
Coccydynia	2 (0.5)	0 (0.0)
Synovial cyst	2 (0.5)	0 (0.0)
Tenosynovitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Torticollis	2 (0.5)	0 (0.0)
Bursitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Joint effusion	1 (0.2)	1 (0.2)
Pathological fracture	1 (0.2)	1 (0.2)
Temporomandibular joint syndrome	1 (0.2)	1 (0.2)
Autoimmune arthritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Bone swelling	0 (0.0)	1 (0.2)
Enthesopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Exostosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Femoroacetabular impingement	1 (0.2)	0 (0.0)
Foot deformity	1 (0.2)	0 (0.0)
Gouty arthritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Joint instability	0 (0.0)	1 (0.2)
Joint range of motion decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Lumbar spinal stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Mandibular mass	1 (0.2)	0 (0.0)
Muscle fatigue	1 (0.2)	0 (0.0)
Myopathy toxic	1 (0.2)	0 (0.0)
Neck mass	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Osteochondrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteoporosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteoporotic fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Patellofemoral pain syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Periarthritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Periostitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.2)	0 (0.0)
Rheumatic disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Rotator cuff syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Sjogren's syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Soft tissue necrosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Spinal column stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Spinal osteoarthritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Tendon pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Trigger finger	0 (0.0)	1 (0.2)
Trismus	1 (0.2)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	14 (3.3)	18 (4.2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Cancer pain	1 (0.2)	6 (1.4)
Skin papilloma	4 (0.9)	0 (0.0)
Tumour pain	3 (0.7)	0 (0.0)
Paraneoplastic syndrome	0 (0.0)	2 (0.5)
Renal cancer metastatic	0 (0.0)	2 (0.5)
Colon cancer	1 (0.2)	1 (0.2)
Lipoma	1 (0.2)	1 (0.2)
Endometrial cancer	1 (0.2)	0 (0.0)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Lymphangiosis carcinomatosa	0 (0.0)	1 (0.2)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.2)
Melanocytic naevus	0 (0.0)	1 (0.2)
Peritumoural oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Plasma cell myeloma	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostate cancer	0 (0.0)	1 (0.2)
Prostatic adenoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Seborrhoeic keratosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.2)	0 (0.0)
Nervous system disorders	196 (45.7)	233 (54.8)
Dysgeusia	52 (12.1)	133 (31.3)
Headache	74 (17.2)	72 (16.9)
Dizziness	23 (5.4)	28 (6.6)
Paraesthesia	18 (4.2)	11 (2.6)
Lethargy	9 (2.1)	8 (1.9)
Hypoesthesia	7 (1.6)	8 (1.9)
Neuropathy peripheral	5 (1.2)	8 (1.9)
Tremor	9 (2.1)	4 (0.9)
Peripheral sensory neuropathy	5 (1.2)	7 (1.6)
Syncope	8 (1.9)	4 (0.9)
Ageusia	1 (0.2)	10 (2.4)
Hyperaesthesia	4 (0.9)	5 (1.2)
Memory impairment	6 (1.4)	3 (0.7)
Cerebrovascular accident	5 (1.2)	2 (0.5)
Sciatica	5 (1.2)	2 (0.5)
Amnesia	4 (0.9)	3 (0.7)
Cognitive disorder	6 (1.4)	1 (0.2)
Presyncope	3 (0.7)	2 (0.5)
Dysaesthesia	1 (0.2)	4 (0.9)
Aphonia	4 (0.9)	0 (0.0)
Myasthenia gravis	4 (0.9)	0 (0.0)
Balance disorder	3 (0.7)	1 (0.2)
Cerebral infarction	3 (0.7)	1 (0.2)
Burning sensation	1 (0.2)	2 (0.5)
Hypotonia	3 (0.7)	0 (0.0)
Neuralgia	1 (0.2)	2 (0.5)
Peripheral motor neuropathy	3 (0.7)	0 (0.0)
Somnolence	2 (0.5)	1 (0.2)
Transient ischaemic attack	1 (0.2)	2 (0.5)
Anosmia	0 (0.0)	2 (0.5)
Aphasia	0 (0.0)	2 (0.5)
Disturbance in attention	0 (0.0)	2 (0.5)
Dizziness postural	2 (0.5)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Epilepsy	0 (0.0)	2 (0.5)
Facial paresis	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypertonia	0 (0.0)	2 (0.5)
Spinal cord compression	2 (0.5)	0 (0.0)
Tension headache	2 (0.5)	0 (0.0)
Dysarthria	1 (0.2)	1 (0.2)
Paraparesis	1 (0.2)	1 (0.2)
Arachnoid cyst	0 (0.0)	1 (0.2)
Autonomic nervous system imbalance	1 (0.2)	0 (0.0)
Brain oedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Carotid artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Carpal tunnel syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.2)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Cerebral ischaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Cerebrovascular insufficiency	0 (0.0)	1 (0.2)
Cervical cord compression	1 (0.2)	0 (0.0)
Dementia with Lewy bodies	1 (0.2)	0 (0.0)
Depressed level of consciousness	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyskinesia	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyslalia	0 (0.0)	1 (0.2)
Dyspraxia	1 (0.2)	0 (0.0)
Encephalopathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Facial neuralgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Fine motor skill dysfunction	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.2)
Haemorrhagic stroke	1 (0.2)	0 (0.0)
Head discomfort	1 (0.2)	0 (0.0)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypogeusia	0 (0.0)	1 (0.2)
Ischaemic stroke	1 (0.2)	0 (0.0)
Lacunar infarction	1 (0.2)	0 (0.0)
Monoplegia	0 (0.0)	1 (0.2)
Nervous system disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Occipital neuralgia	0 (0.0)	1 (0.2)
Orthostatic intolerance	0 (0.0)	1 (0.2)
Pachymeningitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Polyneuropathy	1 (0.2)	0 (0.0)
Poor quality sleep	1 (0.2)	0 (0.0)
Radicular pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Radiculopathy	0 (0.0)	1 (0.2)
Seizure	0 (0.0)	1 (0.2)
Sensory disturbance	0 (0.0)	1 (0.2)
Slow speech	1 (0.2)	0 (0.0)
Speech disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Spinal epidural haematoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Trigeminal neuralgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Vlth nerve paralysis	1 (0.2)	0 (0.0)
Vagus nerve disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Vocal cord paralysis	0 (0.0)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	85 (19.8)	76 (17.9)
Insomnia	40 (9.3)	43 (10.1)
Depression	17 (4.0)	16 (3.8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Anxiety	14 (3.3)	13 (3.1)
Confusional state	8 (1.9)	0 (0.0)
Sleep disorder	3 (0.7)	4 (0.9)
Agitation	2 (0.5)	2 (0.5)
Libido decreased	2 (0.5)	2 (0.5)
Depressed mood	4 (0.9)	0 (0.0)
Disorientation	3 (0.7)	1 (0.2)
Mental fatigue	1 (0.2)	2 (0.5)
Nervousness	3 (0.7)	0 (0.0)
Abnormal behaviour	2 (0.5)	0 (0.0)
Delirium	2 (0.5)	0 (0.0)
Restlessness	2 (0.5)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	2 (0.5)
Hallucination	1 (0.2)	1 (0.2)
Mood altered	1 (0.2)	1 (0.2)
Abnormal dreams	0 (0.0)	1 (0.2)
Dependence	1 (0.2)	0 (0.0)
Dependent personality disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Depressive symptom	0 (0.0)	1 (0.2)
Emotional disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Irritability	0 (0.0)	1 (0.2)
Onychophagia	1 (0.2)	0 (0.0)
Persistent depressive disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Suicidal ideation	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	150 (35.0)	103 (24.2)
Proteinuria	81 (18.9)	55 (12.9)
Haematuria	26 (6.1)	24 (5.6)
Acute kidney injury	18 (4.2)	10 (2.4)
Renal failure	10 (2.3)	3 (0.7)
Dysuria	7 (1.6)	4 (0.9)
Pollakiuria	6 (1.4)	4 (0.9)
Urinary retention	3 (0.7)	5 (1.2)
Renal impairment	5 (1.2)	2 (0.5)
Leukocyturia	4 (0.9)	3 (0.7)
Glycosuria	5 (1.2)	1 (0.2)
Nephritis	5 (1.2)	0 (0.0)
Azotaemia	2 (0.5)	2 (0.5)
Chronic kidney disease	2 (0.5)	2 (0.5)
Micturition urgency	1 (0.2)	2 (0.5)
Nocturia	1 (0.2)	2 (0.5)
Urinary incontinence	2 (0.5)	1 (0.2)
Autoimmune nephritis	2 (0.5)	0 (0.0)
Calculus urinary	2 (0.5)	0 (0.0)
Chromaturia	0 (0.0)	2 (0.5)
Haemoglobinuria	0 (0.0)	2 (0.5)
Renal colic	2 (0.5)	0 (0.0)
Nephropathy	1 (0.2)	1 (0.2)
Urinary hesitation	1 (0.2)	1 (0.2)
Albuminuria	1 (0.2)	0 (0.0)
Bladder dilatation	0 (0.0)	1 (0.2)
Cystitis haemorrhagic	0 (0.0)	1 (0.2)
Hydronephrosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Hyperphosphaturia	0 (0.0)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Nephropathy toxic	1 (0.2)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Oliguria	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal cyst	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Urethral stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Urinary tract inflammation	0 (0.0)	1 (0.2)
Urine odour abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	30 (7.0)	21 (4.9)
Balanoposthitis	5 (1.2)	0 (0.0)
Genital rash	3 (0.7)	1 (0.2)
Pelvic pain	0 (0.0)	3 (0.7)
Scrotal erythema	0 (0.0)	3 (0.7)
Vaginal haemorrhage	2 (0.5)	1 (0.2)
Vulvovaginal discomfort	1 (0.2)	2 (0.5)
Vulvovaginal dryness	1 (0.2)	2 (0.5)
Vulvovaginal inflammation	3 (0.7)	0 (0.0)
Perineal rash	0 (0.0)	2 (0.5)
Pruritus genital	2 (0.5)	0 (0.0)
Scrotal oedema	0 (0.0)	2 (0.5)
Breast pain	1 (0.2)	1 (0.2)
Erectile dysfunction	1 (0.2)	1 (0.2)
Penile erythema	1 (0.2)	1 (0.2)
Scrotal inflammation	1 (0.2)	1 (0.2)
Vulvovaginal pruritus	1 (0.2)	1 (0.2)
Amenorrhoea	1 (0.2)	0 (0.0)
Genital pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Metrorrhagia	1 (0.2)	0 (0.0)
Nipple pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Pelvic fluid collection	0 (0.0)	1 (0.2)
Penile blister	1 (0.2)	0 (0.0)
Penile discharge	0 (0.0)	1 (0.2)
Perineal pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Scrotal pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Testicular mass	1 (0.2)	0 (0.0)
Testicular pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Testicular swelling	1 (0.2)	0 (0.0)
Vaginal discharge	1 (0.2)	0 (0.0)
Vaginal prolapse	1 (0.2)	0 (0.0)
Vaginal ulceration	0 (0.0)	1 (0.2)
Vulval disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	258 (60.1)	177 (41.6)
Cough	97 (22.6)	64 (15.1)
Dysphonia	114 (26.6)	15 (3.5)
Dyspnoea	73 (17.0)	48 (11.3)
Epistaxis	27 (6.3)	40 (9.4)
Oropharyngeal pain	30 (7.0)	20 (4.7)
Nasal congestion	16 (3.7)	7 (1.6)
Pulmonary embolism	9 (2.1)	9 (2.1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Productive cough	10 (2.3)	7 (1.6)
Dyspnoea exertional	8 (1.9)	8 (1.9)
Rhinorrhoea	11 (2.6)	5 (1.2)
Pneumonitis	15 (3.5)	1 (0.2)
Pleural effusion	5 (1.2)	10 (2.4)
Haemoptysis	3 (0.7)	8 (1.9)
Rhinitis allergic	2 (0.5)	5 (1.2)
Nasal dryness	3 (0.7)	4 (0.9)
Sinus congestion	3 (0.7)	2 (0.5)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.5)	2 (0.5)
Upper-airway cough syndrome	4 (0.9)	0 (0.0)
Hiccups	1 (0.2)	3 (0.7)
Laryngeal inflammation	3 (0.7)	1 (0.2)
Atelectasis	1 (0.2)	2 (0.5)
Hypoxia	2 (0.5)	1 (0.2)
Pleuritic pain	1 (0.2)	2 (0.5)
Pulmonary artery thrombosis	3 (0.7)	0 (0.0)
Pulmonary hypertension	2 (0.5)	1 (0.2)
Respiratory failure	2 (0.5)	1 (0.2)
Sinus pain	0 (0.0)	3 (0.7)
Wheezing	3 (0.7)	0 (0.0)
Nasal inflammation	0 (0.0)	2 (0.5)
Pleurisy	0 (0.0)	2 (0.5)
Pulmonary pain	0 (0.0)	2 (0.5)
Throat irritation	2 (0.5)	0 (0.0)
Nasal discomfort	1 (0.2)	1 (0.2)
Pharyngeal erythema	1 (0.2)	1 (0.2)
Pneumonia aspiration	1 (0.2)	1 (0.2)
Sputum discoloured	1 (0.2)	1 (0.2)
Asthma	1 (0.2)	0 (0.0)
Bronchitis chronic	0 (0.0)	1 (0.2)
Bronchospasm	1 (0.2)	0 (0.0)
Chylothorax	1 (0.2)	0 (0.0)
Dry throat	0 (0.0)	1 (0.2)
Epiglottic cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Fibrinous bronchitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hydrothorax	0 (0.0)	1 (0.2)
Increased upper airway secretion	0 (0.0)	1 (0.2)
Interstitial lung disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Lower respiratory tract congestion	0 (0.0)	1 (0.2)
Nasal cavity toxicity	0 (0.0)	1 (0.2)
Nasal oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Organising pneumonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Painful respiration	0 (0.0)	1 (0.2)
Paranasal sinus hyposecretion	0 (0.0)	1 (0.2)
Pharyngeal disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Pharyngeal inflammation	1 (0.2)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Pulmonary thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Respiratory disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Respiratory symptom	0 (0.0)	1 (0.2)
Respiratory tract inflammation	1 (0.2)	0 (0.0)
Rhinalgia	0 (0.0)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Sinus disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Sleep apnoea syndrome	1 (0.2)	0 (0.0)
Sneezing	1 (0.2)	0 (0.0)
Upper respiratory tract congestion	1 (0.2)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	248 (57.8)	281 (66.1)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	123 (28.7)	172 (40.5)
Rash	68 (15.9)	48 (11.3)
Pruritus	70 (16.3)	25 (5.9)
Dry skin	32 (7.5)	41 (9.6)
Alopecia	19 (4.4)	18 (4.2)
Rash maculo-papular	22 (5.1)	6 (1.4)
Erythema	14 (3.3)	12 (2.8)
Hair colour changes	2 (0.5)	20 (4.7)
Yellow skin	0 (0.0)	20 (4.7)
Hyperhidrosis	13 (3.0)	7 (1.6)
Skin exfoliation	5 (1.2)	11 (2.6)
Dermatitis	9 (2.1)	7 (1.6)
Skin discolouration	1 (0.2)	15 (3.5)
Hyperkeratosis	4 (0.9)	10 (2.4)
Dermatitis acneiform	7 (1.6)	6 (1.4)
Urticaria	6 (1.4)	5 (1.2)
Skin ulcer	7 (1.6)	4 (0.9)
Skin lesion	6 (1.4)	4 (0.9)
Skin hypopigmentation	1 (0.2)	8 (1.9)
Blister	2 (0.5)	6 (1.4)
Eczema	5 (1.2)	3 (0.7)
Nail disorder	5 (1.2)	2 (0.5)
Pruritus generalised	4 (0.9)	2 (0.5)
Rash pruritic	5 (1.2)	0 (0.0)
Skin toxicity	3 (0.7)	2 (0.5)
Dermatitis bullous	1 (0.2)	4 (0.9)
Swelling face	1 (0.2)	4 (0.9)
Ecchymosis	2 (0.5)	2 (0.5)
Onychoclasia	4 (0.9)	0 (0.0)
Psoriasis	4 (0.9)	0 (0.0)
Acne	3 (0.7)	1 (0.2)
Dermatitis contact	3 (0.7)	1 (0.2)
Night sweats	3 (0.7)	1 (0.2)
Papule	3 (0.7)	1 (0.2)
Rash generalised	3 (0.7)	1 (0.2)
Rash macular	3 (0.7)	1 (0.2)
Decubitus ulcer	3 (0.7)	0 (0.0)
Dermal cyst	1 (0.2)	2 (0.5)
Exfoliative rash	2 (0.5)	1 (0.2)
Nail discolouration	2 (0.5)	1 (0.2)
Pain of skin	1 (0.2)	2 (0.5)
Palmar erythema	1 (0.2)	2 (0.5)
Palmoplantar keratoderma	0 (0.0)	3 (0.7)
Purpura	2 (0.5)	1 (0.2)
Rash papular	2 (0.5)	1 (0.2)
Skin disorder	2 (0.5)	1 (0.2)
Skin fissures	2 (0.5)	1 (0.2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Skin irritation	0 (0.0)	3 (0.7)
Dermatitis atopic	2 (0.5)	0 (0.0)
Nail bed bleeding	0 (0.0)	2 (0.5)
Drug eruption	1 (0.2)	1 (0.2)
Intertrigo	1 (0.2)	1 (0.2)
Petechiae	1 (0.2)	1 (0.2)
Plantar erythema	1 (0.2)	1 (0.2)
Rash erythematous	1 (0.2)	1 (0.2)
Skin burning sensation	1 (0.2)	1 (0.2)
Actinic keratosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Angioedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Butterfly rash	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	1 (0.2)	0 (0.0)
Eczema asteatotic	1 (0.2)	0 (0.0)
Hair growth abnormal	1 (0.2)	0 (0.0)
Lichen sclerosus	0 (0.0)	1 (0.2)
Lichenoid keratosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Macule	0 (0.0)	1 (0.2)
Miliaria	1 (0.2)	0 (0.0)
Nail discomfort	0 (0.0)	1 (0.2)
Onychalgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Onycholysis	1 (0.2)	0 (0.0)
Panniculitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Penile ulceration	1 (0.2)	0 (0.0)
Photosensitivity reaction	0 (0.0)	1 (0.2)
Pigmentation disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Rash follicular	0 (0.0)	1 (0.2)
Scar pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Seborrhoeic dermatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Sensitive skin	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin atrophy	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin depigmentation	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin erosion	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin hyperpigmentation	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin mass	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin plaque	1 (0.2)	0 (0.0)
Telangiectasia	1 (0.2)	0 (0.0)
Vitiligo	0 (0.0)	1 (0.2)
Xeroderma	1 (0.2)	0 (0.0)
Vascular disorders	218 (50.8)	218 (51.3)
Hypertension	197 (45.9)	194 (45.6)
Hypotension	20 (4.7)	7 (1.6)
Hot flush	5 (1.2)	7 (1.6)
Flushing	2 (0.5)	3 (0.7)
Deep vein thrombosis	2 (0.5)	2 (0.5)
Orthostatic hypotension	3 (0.7)	1 (0.2)
Haematoma	2 (0.5)	1 (0.2)
Thrombosis	1 (0.2)	2 (0.5)
Vena cava thrombosis	2 (0.5)	1 (0.2)
Arteriosclerosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Venous thrombosis limb	2 (0.5)	0 (0.0)
Blood pressure fluctuation	1 (0.2)	1 (0.2)
Hypertensive crisis	1 (0.2)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 429	Sunitinib N <sup>e</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Venous thrombosis	1 (0.2)	1 (0.2)
Aortic arteriosclerosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Arterial disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Arterial stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Circulatory collapse	1 (0.2)	0 (0.0)
Embolism	1 (0.2)	0 (0.0)
Embolism arterial	0 (0.0)	1 (0.2)
Embolism venous	0 (0.0)	1 (0.2)
Haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Hyperaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Labile hypertension	1 (0.2)	0 (0.0)
Lymphoedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Pallor	0 (0.0)	1 (0.2)
Peripheral artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Peripheral venous disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Phlebitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Shock	0 (0.0)	1 (0.2)
Systolic hypertension	0 (0.0)	1 (0.2)
Thrombophlebitis superficial	1 (0.2)	0 (0.0)
Varicose ulceration	1 (0.2)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of patients: all-subjects-as-treated		
PT: Preferred terms.		

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-11: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Subjects with one or more adverse events	370 (98.9)	373 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	69 (18.4)	191 (51.2)
Anaemia	36 (9.6)	95 (25.5)
Thrombocytopenia	14 (3.7)	93 (24.9)
Neutropenia	8 (2.1)	83 (22.3)
Leukopenia	6 (1.6)	42 (11.3)
Lymphopenia	5 (1.3)	9 (2.4)
Leukocytosis	5 (1.3)	1 (0.3)
Eosinophilia	3 (0.8)	0 (0.0)
Lymphocytosis	1 (0.3)	1 (0.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Hyperleukocytosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Anaemia macrocytic	0 (0.0)	1 (0.3)
Bone marrow oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Cytopenia	1 (0.3)	0 (0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (0.3)
Erythropeia	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypercoagulation	1 (0.3)	0 (0.0)
Neutrophilia	1 (0.3)	0 (0.0)
Platelet disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Polycythaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Splenic vein thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.3)
Thrombocytosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac disorders	51 (13.6)	28 (7.5)
Atrial fibrillation	8 (2.1)	3 (0.8)
Palpitations	7 (1.9)	1 (0.3)
Tachycardia	3 (0.8)	4 (1.1)
Bradycardia	3 (0.8)	3 (0.8)
Cardiac failure	4 (1.1)	2 (0.5)
Sinus tachycardia	3 (0.8)	3 (0.8)
Sinus bradycardia	4 (1.1)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	3 (0.8)
Atrioventricular block	2 (0.5)	1 (0.3)
Myocardial infarction	3 (0.8)	0 (0.0)
Ventricular extrasystoles	2 (0.5)	1 (0.3)
Atrial flutter	1 (0.3)	1 (0.3)
Pericarditis	1 (0.3)	1 (0.3)
Angina pectoris	2 (0.5)	0 (0.0)
Cardiac arrest	2 (0.5)	0 (0.0)
Cardiac ventricular thrombosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Sinus arrhythmia	2 (0.5)	0 (0.0)
Angina unstable	1 (0.3)	0 (0.0)
Aortic valve calcification	0 (0.0)	1 (0.3)
Arrhythmia	0 (0.0)	1 (0.3)
Arrhythmia supraventricular	1 (0.3)	0 (0.0)
Arteriosclerosis coronary artery	1 (0.3)	0 (0.0)
Atrial tachycardia	1 (0.3)	0 (0.0)
Atrial thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Bradyarrhythmia	1 (0.3)	0 (0.0)
Bundle branch block right	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure acute	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac tamponade	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiomegaly	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiovascular disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Coronary artery disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Coronary artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Left ventricular dysfunction	1 (0.3)	0 (0.0)
Left ventricular hypertrophy	1 (0.3)	0 (0.0)
Mitral valve calcification	0 (0.0)	1 (0.3)
Myocarditis	1 (0.3)	0 (0.0)
Pericardial effusion	0 (0.0)	1 (0.3)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Rhythm idioventricular	0 (0.0)	1 (0.3)
Sinus node dysfunction	1 (0.3)	0 (0.0)
Supraventricular tachycardia	1 (0.3)	0 (0.0)
Ventricular arrhythmia	1 (0.3)	0 (0.0)
Congenital, familial and genetic disorders	1 (0.3)	1 (0.3)
Hydrocele	0 (0.0)	1 (0.3)
Phimosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	23 (6.1)	10 (2.7)
Tinnitus	6 (1.6)	8 (2.1)
Vertigo	7 (1.9)	2 (0.5)
Ear discomfort	5 (1.3)	0 (0.0)
Eustachian tube patulous	2 (0.5)	0 (0.0)
Deafness	1 (0.3)	0 (0.0)
Deafness bilateral	0 (0.0)	1 (0.3)
Dysacusis	1 (0.3)	0 (0.0)
Ear pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Excessive cerumen production	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypoacusis	1 (0.3)	0 (0.0)
Endocrine disorders	175 (46.8)	142 (38.1)
Hypothyroidism	143 (38.2)	132 (35.4)
Hyperthyroidism	51 (13.6)	17 (4.6)
Thyroiditis	12 (3.2)	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	11 (2.9)	1 (0.3)
Hypophysitis	6 (1.6)	0 (0.0)
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	3 (0.8)	0 (0.0)
Thyroid disorder	1 (0.3)	2 (0.5)
Endocrine disorder	1 (0.3)	1 (0.3)
Glucocorticoid deficiency	2 (0.5)	0 (0.0)
Goitre	2 (0.5)	0 (0.0)
Adrenal haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
Autoimmune thyroiditis	1 (0.3)	0 (0.0)
Gonadotrophin deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
Hyperparathyroidism secondary	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypoparathyroidism	1 (0.3)	0 (0.0)
Secondary adrenocortical insufficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
Eye disorders	44 (11.8)	56 (15.0)
Dry eye	10 (2.7)	8 (2.1)
Vision blurred	11 (2.9)	7 (1.9)
Lacrimation increased	2 (0.5)	10 (2.7)
Periorbital oedema	1 (0.3)	8 (2.1)
Eyelid oedema	0 (0.0)	7 (1.9)
Eye pain	5 (1.3)	2 (0.5)
Visual impairment	3 (0.8)	2 (0.5)
Photophobia	1 (0.3)	3 (0.8)
Swelling of eyelid	1 (0.3)	3 (0.8)
Vitreous floaters	4 (1.1)	0 (0.0)
Cataract	2 (0.5)	1 (0.3)
Conjunctival haemorrhage	0 (0.0)	3 (0.8)
Eye irritation	0 (0.0)	3 (0.8)
Retinal vein occlusion	3 (0.8)	0 (0.0)
Eye discharge	1 (0.3)	1 (0.3)
Eye pruritus	1 (0.3)	1 (0.3)
Periorbital swelling	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Blepharitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Diplopia	2 (0.5)	0 (0.0)
Erythema of eyelid	0 (0.0)	2 (0.5)
Eye haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Glaucoma	2 (0.5)	0 (0.0)
Ocular hyperaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Orbital oedema	0 (0.0)	2 (0.5)
Uveitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Vitreous detachment	2 (0.5)	0 (0.0)
Blepharospasm	1 (0.3)	0 (0.0)
Chalazion	1 (0.3)	0 (0.0)
Chorioretinal folds	0 (0.0)	1 (0.3)
Conjunctival irritation	0 (0.0)	1 (0.3)
Corneal oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Eye allergy	1 (0.3)	0 (0.0)
Eye oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Eyelid function disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Eyelid pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Eyelids pruritus	1 (0.3)	0 (0.0)
Foreign body sensation in eyes	0 (0.0)	1 (0.3)
Halo vision	0 (0.0)	1 (0.3)
Lacrimation disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Macular oedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Myopia	1 (0.3)	0 (0.0)
Photokeratitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Pupils unequal	1 (0.3)	0 (0.0)
Strabismus	1 (0.3)	0 (0.0)
Visual acuity reduced	0 (0.0)	1 (0.3)
Xerophthalmia	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	302 (80.7)	305 (81.8)
Diarrhoea	222 (59.4)	184 (49.3)
Nausea	111 (29.7)	115 (30.8)
Stomatitis	58 (15.5)	81 (21.7)
Constipation	79 (21.1)	56 (15.0)
Vomiting	59 (15.8)	69 (18.5)
Abdominal pain	46 (12.3)	34 (9.1)
Dyspepsia	22 (5.9)	56 (15.0)
Gastrooesophageal reflux disease	17 (4.5)	44 (11.8)
Abdominal pain upper	28 (7.5)	26 (7.0)
Dry mouth	28 (7.5)	22 (5.9)
Oral pain	21 (5.6)	15 (4.0)
Haemorrhoids	13 (3.5)	14 (3.8)
Flatulence	15 (4.0)	10 (2.7)
Dysphagia	14 (3.7)	6 (1.6)
Abdominal distension	6 (1.6)	11 (2.9)
Gastritis	11 (2.9)	6 (1.6)
Mouth ulceration	4 (1.1)	11 (2.9)
Toothache	6 (1.6)	9 (2.4)
Abdominal discomfort	9 (2.4)	3 (0.8)
Rectal haemorrhage	3 (0.8)	9 (2.4)
Anorectal discomfort	3 (0.8)	8 (2.1)
Haematochezia	3 (0.8)	8 (2.1)
Oesophagitis	7 (1.9)	3 (0.8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Proctalgia	5 (1.3)	4 (1.1)
Colitis	8 (2.1)	1 (0.3)
Oral dysaesthesia	1 (0.3)	8 (2.1)
Abdominal pain lower	6 (1.6)	2 (0.5)
Dental caries	5 (1.3)	3 (0.8)
Odynophagia	4 (1.1)	3 (0.8)
Gingival pain	2 (0.5)	4 (1.1)
Oral discomfort	2 (0.5)	4 (1.1)
Anal fissure	1 (0.3)	4 (1.1)
Anal pruritus	4 (1.1)	1 (0.3)
Faeces soft	1 (0.3)	4 (1.1)
Melaena	4 (1.1)	1 (0.3)
Tongue discomfort	1 (0.3)	4 (1.1)
Ascites	2 (0.5)	3 (0.8)
Glossitis	0 (0.0)	5 (1.3)
Pancreatitis	3 (0.8)	2 (0.5)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	4 (1.1)
Glossodynia	1 (0.3)	3 (0.8)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (0.3)	3 (0.8)
Proctitis	4 (1.1)	0 (0.0)
Anal haemorrhage	2 (0.5)	2 (0.5)
Anal inflammation	2 (0.5)	2 (0.5)
Enterocolitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Gingival bleeding	2 (0.5)	2 (0.5)
Periodontal disease	2 (0.5)	2 (0.5)
Enteritis	1 (0.3)	2 (0.5)
Food poisoning	2 (0.5)	1 (0.3)
Gastrointestinal toxicity	1 (0.3)	2 (0.5)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	3 (0.8)
Anal fistula	1 (0.3)	1 (0.3)
Anorectal disorder	1 (0.3)	1 (0.3)
Duodenal ulcer	1 (0.3)	1 (0.3)
Mouth haemorrhage	1 (0.3)	1 (0.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	1 (0.3)
Abdominal hernia	2 (0.5)	0 (0.0)
Abdominal tenderness	2 (0.5)	0 (0.0)
Cheilitis	0 (0.0)	2 (0.5)
Chronic gastritis	2 (0.5)	0 (0.0)
Eructation	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastric ulcer	2 (0.5)	0 (0.0)
Gingival recession	0 (0.0)	2 (0.5)
Sensitivity of teeth	0 (0.0)	2 (0.5)
Abdominal adhesions	0 (0.0)	1 (0.3)
Abdominal wall haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Anal erosion	0 (0.0)	1 (0.3)
Anal incontinence	0 (0.0)	1 (0.3)
Anorectal swelling	0 (0.0)	1 (0.3)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Burning mouth syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
Chapped lips	1 (0.3)	0 (0.0)
Defaecation urgency	1 (0.3)	0 (0.0)
Diaphragmatic hernia	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Duodenal perforation	1 (0.3)	0 (0.0)
Duodenitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Dyschezia	0 (0.0)	1 (0.3)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.3)	0 (0.0)
Epigastric discomfort	1 (0.3)	0 (0.0)
Erosive oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Faeces pale	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastritis hypertrophic	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal wall thickening	0 (0.0)	1 (0.3)
Gingival disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Gingival erosion	1 (0.3)	0 (0.0)
Gingival pruritus	0 (0.0)	1 (0.3)
Haematemesis	0 (0.0)	1 (0.3)
Hiatus hernia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypoaesthesia oral	1 (0.3)	0 (0.0)
Ileus	1 (0.3)	0 (0.0)
Ileus paralytic	0 (0.0)	1 (0.3)
Impaired gastric emptying	1 (0.3)	0 (0.0)
Inguinal hernia	0 (0.0)	1 (0.3)
Intra-abdominal haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Lip dry	1 (0.3)	0 (0.0)
Lip erosion	0 (0.0)	1 (0.3)
Lip oedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Lip pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Lip ulceration	0 (0.0)	1 (0.3)
Loose tooth	0 (0.0)	1 (0.3)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Mesenteric vein thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Noninfective gingivitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Oesophageal ulcer	0 (0.0)	1 (0.3)
Oral disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Oral mucosal eruption	0 (0.0)	1 (0.3)
Oral papule	0 (0.0)	1 (0.3)
Palatal swelling	1 (0.3)	0 (0.0)
Peptic ulcer	1 (0.3)	0 (0.0)
Perianal erythema	1 (0.3)	0 (0.0)
Periodontal inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Post-tussive vomiting	1 (0.3)	0 (0.0)
Pylorus dilatation	0 (0.0)	1 (0.3)
Reflux gastritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Salivary gland enlargement	1 (0.3)	0 (0.0)
Salivary hypersecretion	0 (0.0)	1 (0.3)
Small intestinal obstruction	1 (0.3)	0 (0.0)
Tongue ulceration	0 (0.0)	1 (0.3)
Tooth discolouration	0 (0.0)	1 (0.3)
Tooth loss	0 (0.0)	1 (0.3)
Uvulitis	0 (0.0)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	250 (66.8)	273 (73.2)
Fatigue	151 (40.4)	145 (38.9)
Mucosal inflammation	53 (14.2)	86 (23.1)
Asthenia	59 (15.8)	58 (15.5)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Pyrexia	48 (12.8)	38 (10.2)
Oedema peripheral	36 (9.6)	30 (8.0)
Chest pain	20 (5.3)	19 (5.1)
Chills	20 (5.3)	15 (4.0)
Malaise	15 (4.0)	15 (4.0)
Influenza like illness	14 (3.7)	8 (2.1)
Face oedema	2 (0.5)	17 (4.6)
Oedema	7 (1.9)	10 (2.7)
Pain	7 (1.9)	5 (1.3)
Peripheral swelling	5 (1.3)	7 (1.9)
General physical health deterioration	2 (0.5)	7 (1.9)
Chest discomfort	4 (1.1)	2 (0.5)
Mucosal dryness	0 (0.0)	6 (1.6)
Hyperthermia	1 (0.3)	4 (1.1)
Facial pain	2 (0.5)	2 (0.5)
Feeling cold	2 (0.5)	2 (0.5)
Localised oedema	2 (0.5)	2 (0.5)
Impaired healing	2 (0.5)	1 (0.3)
Non-cardiac chest pain	2 (0.5)	1 (0.3)
Temperature intolerance	2 (0.5)	1 (0.3)
Death	1 (0.3)	1 (0.3)
Feeling hot	1 (0.3)	1 (0.3)
Nodule	1 (0.3)	1 (0.3)
Feeling abnormal	2 (0.5)	0 (0.0)
Gait disturbance	2 (0.5)	0 (0.0)
Hernia pain	0 (0.0)	2 (0.5)
Infusion site extravasation	0 (0.0)	2 (0.5)
Swelling	0 (0.0)	2 (0.5)
Xerosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Administration site bruise	1 (0.3)	0 (0.0)
Catheter site erythema	1 (0.3)	0 (0.0)
Catheter site haemorrhage	1 (0.3)	0 (0.0)
Catheter site inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)
Condition aggravated	1 (0.3)	0 (0.0)
Crepitations	1 (0.3)	0 (0.0)
Discomfort	1 (0.3)	0 (0.0)
Early satiety	1 (0.3)	0 (0.0)
Generalised oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Hernia	0 (0.0)	1 (0.3)
Hunger	1 (0.3)	0 (0.0)
Induration	1 (0.3)	0 (0.0)
Inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Infusion site inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)
Injection site pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Mass	1 (0.3)	0 (0.0)
Medical device site ulcer	0 (0.0)	1 (0.3)
Mucosal erosion	0 (0.0)	1 (0.3)
Mucosal pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Mucous membrane disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Polyserositis	1 (0.3)	0 (0.0)
Sensation of foreign body	0 (0.0)	1 (0.3)
Strangulated hernia	1 (0.3)	0 (0.0)
Sudden cardiac death	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> System Organ Class <sup>c</sup>  PT <sup>d</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.3)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
Thirst	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	47 (12.6)	39 (10.5)
Hepatic function abnormal	14 (3.7)	6 (1.6)
Hyperbilirubinaemia	7 (1.9)	9 (2.4)
Jaundice	0 (0.0)	10 (2.7)
Hepatitis	6 (1.6)	1 (0.3)
Hepatocellular injury	4 (1.1)	3 (0.8)
Hepatic steatosis	3 (0.8)	1 (0.3)
Cholecystitis	1 (0.3)	2 (0.5)
Cholestasis	2 (0.5)	1 (0.3)
Hepatotoxicity	3 (0.8)	0 (0.0)
Ocular icterus	0 (0.0)	3 (0.8)
Cholecystitis acute	1 (0.3)	1 (0.3)
Hepatic pain	1 (0.3)	1 (0.3)
Autoimmune hepatitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Cholelithiasis	0 (0.0)	2 (0.5)
Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	2 (0.5)
Liver disorder	2 (0.5)	0 (0.0)
Biliary colic	1 (0.3)	0 (0.0)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Hepatic cirrhosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.3)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Liver injury	1 (0.3)	0 (0.0)
Immune system disorders	10 (2.7)	8 (2.1)
Hypersensitivity	3 (0.8)	2 (0.5)
Anaphylactic reaction	2 (0.5)	2 (0.5)
Seasonal allergy	2 (0.5)	2 (0.5)
Contrast media allergy	1 (0.3)	1 (0.3)
Contrast media reaction	1 (0.3)	1 (0.3)
Allergy to arthropod sting	1 (0.3)	0 (0.0)
Drug hypersensitivity	1 (0.3)	0 (0.0)
Infections and infestations	190 (50.8)	172 (46.1)
Urinary tract infection	42 (11.2)	23 (6.2)
Upper respiratory tract infection	35 (9.4)	19 (5.1)
Nasopharyngitis	35 (9.4)	18 (4.8)
Pneumonia	15 (4.0)	19 (5.1)
Bronchitis	16 (4.3)	7 (1.9)
Gingivitis	10 (2.7)	7 (1.9)
Influenza	8 (2.1)	9 (2.4)
Sinusitis	10 (2.7)	3 (0.8)
Skin infection	3 (0.8)	9 (2.4)
Oral herpes	4 (1.1)	7 (1.9)
Cellulitis	6 (1.6)	4 (1.1)
Herpes zoster	7 (1.9)	3 (0.8)
Respiratory tract infection	6 (1.6)	4 (1.1)
Tooth infection	4 (1.1)	6 (1.6)
Fungal skin infection	8 (2.1)	2 (0.5)
Gastroenteritis	8 (2.1)	2 (0.5)
Lower respiratory tract infection	6 (1.6)	3 (0.8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Rhinitis	8 (2.1)	0 (0.0)
Periodontitis	1 (0.3)	6 (1.6)
Oral candidiasis	5 (1.3)	2 (0.5)
Respiratory tract infection viral	5 (1.3)	2 (0.5)
Conjunctivitis	3 (0.8)	3 (0.8)
Cystitis	3 (0.8)	3 (0.8)
Pharyngitis	5 (1.3)	1 (0.3)
Tooth abscess	0 (0.0)	6 (1.6)
Tinea pedis	4 (1.1)	1 (0.3)
Acute sinusitis	1 (0.3)	3 (0.8)
Candida infection	1 (0.3)	3 (0.8)
Diverticulitis	3 (0.8)	1 (0.3)
Folliculitis	3 (0.8)	1 (0.3)
Lung infection	1 (0.3)	3 (0.8)
Paronychia	1 (0.3)	3 (0.8)
Sepsis	1 (0.3)	3 (0.8)
Subcutaneous abscess	3 (0.8)	1 (0.3)
Hordeolum	2 (0.5)	2 (0.5)
Laryngitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Tracheitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Anal abscess	0 (0.0)	3 (0.8)
Angular cheilitis	1 (0.3)	2 (0.5)
Appendicitis	2 (0.5)	1 (0.3)
Bacteriuria	2 (0.5)	1 (0.3)
Lower respiratory tract infection viral	1 (0.3)	2 (0.5)
Oral fungal infection	1 (0.3)	2 (0.5)
Otitis media	3 (0.8)	0 (0.0)
Tonsillitis	3 (0.8)	0 (0.0)
Viral infection	3 (0.8)	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	3 (0.8)	0 (0.0)
Ear infection	1 (0.3)	1 (0.3)
Enterocolitis infectious	1 (0.3)	1 (0.3)
Gastroenteritis viral	1 (0.3)	1 (0.3)
Genital infection fungal	1 (0.3)	1 (0.3)
Herpes simplex	1 (0.3)	1 (0.3)
Nail infection	1 (0.3)	1 (0.3)
Oesophageal candidiasis	1 (0.3)	1 (0.3)
Osteomyelitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Peritonitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Fungal infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Furuncle	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastrointestinal infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal viral infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Peritonsillar abscess	0 (0.0)	2 (0.5)
Pulpitis dental	0 (0.0)	2 (0.5)
Viral upper respiratory tract infection	2 (0.5)	0 (0.0)
Abscess oral	0 (0.0)	1 (0.3)
Acute hepatitis C	0 (0.0)	1 (0.3)
Bacterial sepsis	0 (0.0)	1 (0.3)
Bacterial vulvovaginitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Chlamydial infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Chronic sinusitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Clostridium difficile colitis	1 (0.3)	0 (0.0)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Clostridium difficile infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Coccidioidomycosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Colonic abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Conjunctivitis viral	0 (0.0)	1 (0.3)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Eye infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Fournier's gangrene	1 (0.3)	0 (0.0)
Groin abscess	1 (0.3)	0 (0.0)
Herpes virus infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Infected skin ulcer	0 (0.0)	1 (0.3)
Infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Kidney infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Labyrinthitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Lung abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Lyme disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Mastitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Mucosal infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Myringitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Necrotising fasciitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Onychomycosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Oral infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Orchitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Pancreas infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Perineal abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Periorbital cellulitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Pneumonia fungal	1 (0.3)	0 (0.0)
Purulent discharge	0 (0.0)	1 (0.3)
Pyelonephritis chronic	1 (0.3)	0 (0.0)
Sialoadenitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin candida	1 (0.3)	0 (0.0)
Spermatic cord funiculitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Stoma site infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Tinea cruris	0 (0.0)	1 (0.3)
Tracheobronchitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Varicella zoster virus infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Vascular device infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Viral pharyngitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Vulvitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Wound infection	1 (0.3)	0 (0.0)
<b>Injury, poisoning and procedural complications</b>	<b>50 (13.4)</b>	<b>38 (10.2)</b>
Fall	11 (2.9)	2 (0.5)
Contusion	4 (1.1)	4 (1.1)
Limb injury	4 (1.1)	4 (1.1)
Accidental overdose	5 (1.3)	2 (0.5)
Procedural pain	3 (0.8)	3 (0.8)
Arthropod bite	1 (0.3)	2 (0.5)
Muscle strain	1 (0.3)	2 (0.5)
Rib fracture	1 (0.3)	2 (0.5)
Head injury	1 (0.3)	1 (0.3)
Joint injury	1 (0.3)	1 (0.3)
Skin laceration	1 (0.3)	1 (0.3)
Skin wound	1 (0.3)	1 (0.3)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Thermal burn	1 (0.3)	1 (0.3)
Fibula fracture	0 (0.0)	2 (0.5)
Foot fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Hip fracture	2 (0.5)	0 (0.0)
Incisional hernia	0 (0.0)	2 (0.5)
Infusion related reaction	2 (0.5)	0 (0.0)
Tooth fracture	0 (0.0)	2 (0.5)
Anastomotic ulcer	1 (0.3)	0 (0.0)
Burn of internal organs	1 (0.3)	0 (0.0)
Carbon monoxide poisoning	0 (0.0)	1 (0.3)
Chemical burn of skin	0 (0.0)	1 (0.3)
Chemical eye injury	1 (0.3)	0 (0.0)
Comminuted fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Deafness traumatic	0 (0.0)	1 (0.3)
Femur fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Foreign body in eye	1 (0.3)	0 (0.0)
Fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Fractured sacrum	0 (0.0)	1 (0.3)
Gingival injury	1 (0.3)	0 (0.0)
Heat stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
Incision site pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Incision site rash	0 (0.0)	1 (0.3)
Injury	1 (0.3)	0 (0.0)
Ligament sprain	0 (0.0)	1 (0.3)
Lip injury	0 (0.0)	1 (0.3)
Lumbar vertebral fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Multiple fractures	1 (0.3)	0 (0.0)
Pelvic fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Post-traumatic pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Postoperative respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.3)
Procedural anxiety	1 (0.3)	0 (0.0)
Procedural vomiting	0 (0.0)	1 (0.3)
Radiation necrosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Radiation sickness syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin abrasion	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin injury	1 (0.3)	0 (0.0)
Sunburn	0 (0.0)	1 (0.3)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Tibia fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Tooth injury	0 (0.0)	1 (0.3)
Traumatic haemothorax	1 (0.3)	0 (0.0)
Wound complication	0 (0.0)	1 (0.3)
Wound dehiscence	1 (0.3)	0 (0.0)
Investigations	238 (63.6)	216 (57.9)
Aspartate aminotransferase increased	107 (28.6)	68 (18.2)
Alanine aminotransferase increased	111 (29.7)	63 (16.9)
Weight decreased	78 (20.9)	46 (12.3)
Blood creatinine increased	44 (11.8)	50 (13.4)
Platelet count decreased	16 (4.3)	75 (20.1)
Neutrophil count decreased	4 (1.1)	51 (13.7)
Blood bilirubin increased	30 (8.0)	25 (6.7)
Blood thyroid stimulating hormone increased	23 (6.1)	23 (6.2)
White blood cell count decreased	2 (0.5)	43 (11.5)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
	PT <sup>d</sup>	
Blood alkaline phosphatase increased	24 (6.4)	17 (4.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	16 (4.3)	19 (5.1)
Lymphocyte count decreased	13 (3.5)	17 (4.6)
Blood pressure increased	17 (4.5)	10 (2.7)
International normalised ratio increased	11 (2.9)	6 (1.6)
Weight increased	4 (1.1)	9 (2.4)
Blood urea increased	5 (1.3)	8 (2.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	8 (2.1)	4 (1.1)
Activated partial thromboplastin time prolonged	5 (1.3)	6 (1.6)
Lipase increased	4 (1.1)	4 (1.1)
Neutrophil count increased	7 (1.9)	1 (0.3)
Monocyte count increased	3 (0.8)	5 (1.3)
Bilirubin conjugated increased	3 (0.8)	4 (1.1)
Blood thyroid stimulating hormone decreased	6 (1.6)	1 (0.3)
Blood uric acid increased	4 (1.1)	3 (0.8)
Amylase increased	1 (0.3)	5 (1.3)
Blood phosphorus decreased	3 (0.8)	3 (0.8)
Blood potassium increased	6 (1.6)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	1 (0.3)	5 (1.3)
Haemoglobin increased	5 (1.3)	1 (0.3)
Liver function test increased	5 (1.3)	1 (0.3)
Blood glucose increased	4 (1.1)	1 (0.3)
Blood cholesterol increased	3 (0.8)	2 (0.5)
Blood potassium decreased	5 (1.3)	0 (0.0)
Blood creatine increased	4 (1.1)	0 (0.0)
Blood urine present	3 (0.8)	1 (0.3)
White blood cell count increased	4 (1.1)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	2 (0.5)	2 (0.5)
Transaminases increased	2 (0.5)	2 (0.5)
Blood magnesium decreased	2 (0.5)	1 (0.3)
Blood pressure abnormal	1 (0.3)	2 (0.5)
Eosinophil count increased	3 (0.8)	0 (0.0)
Glomerular filtration rate decreased	1 (0.3)	2 (0.5)
Lymphocyte count increased	2 (0.5)	1 (0.3)
Protein total increased	2 (0.5)	1 (0.3)
Protein urine present	2 (0.5)	1 (0.3)
Blood albumin decreased	1 (0.3)	1 (0.3)
Blood bilirubin unconjugated increased	1 (0.3)	1 (0.3)
Blood calcium increased	1 (0.3)	1 (0.3)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.3)	1 (0.3)
Body temperature increased	1 (0.3)	1 (0.3)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	1 (0.3)	1 (0.3)
Protein urine	1 (0.3)	1 (0.3)
Thyroxine free decreased	1 (0.3)	1 (0.3)
Vitamin D decreased	1 (0.3)	1 (0.3)
Blood pressure decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
C-reactive protein increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Carbon dioxide decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
Cortisol decreased	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastric pH decreased	0 (0.0)	2 (0.5)
Heart rate increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Red blood cell count decreased	0 (0.0)	2 (0.5)
Thyroxine increased	2 (0.5)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Aspartate aminotransferase	1 (0.3)	0 (0.0)
Band neutrophil count decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Bilirubin conjugated	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood chloride increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood electrolytes abnormal	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood electrolytes decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood glucose decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood pH increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood phosphorus increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood pressure systolic increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood sodium decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood uric acid decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood urine	0 (0.0)	1 (0.3)
Ejection fraction decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1 (0.3)	0 (0.0)
Electrocardiogram ST-T segment elevation	1 (0.3)	0 (0.0)
Glucose urine present	1 (0.3)	0 (0.0)
Haematocrit decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Haematocrit increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Intraocular pressure decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Intraocular pressure increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Myocardial necrosis marker increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Neutrophil percentage decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Pancreatic enzymes increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Parasite stool test positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Prostatic specific antigen increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Prothrombin time prolonged	1 (0.3)	0 (0.0)
Prothrombin time shortened	1 (0.3)	0 (0.0)
Red blood cells urine positive	1 (0.3)	0 (0.0)
Thyroid function test abnormal	0 (0.0)	1 (0.3)
Thyroid hormones decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Thyroid hormones increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Thyroxine decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Thyroxine free increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Tri-iodothyronine decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Tri-iodothyronine free decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Tri-iodothyronine free increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Tri-iodothyronine increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Troponin T increased	0 (0.0)	1 (0.3)
White blood cells urine	1 (0.3)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	198 (52.9)	185 (49.6)
Decreased appetite	122 (32.6)	118 (31.6)
Hyperglycaemia	34 (9.1)	21 (5.6)
Hyperkalaemia	32 (8.6)	16 (4.3)
Hypophosphataemia	12 (3.2)	31 (8.3)
Hyponatraemia	21 (5.6)	20 (5.4)
Hypokalaemia	24 (6.4)	13 (3.5)
Dehydration	24 (6.4)	12 (3.2)
Hypercalcaemia	19 (5.1)	12 (3.2)
Hypoalbuminaemia	16 (4.3)	10 (2.7)
Hyperuricaemia	10 (2.7)	10 (2.7)
Hypernatraemia	7 (1.9)	10 (2.7)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hypocalcaemia	6 (1.6)	9 (2.4)
Gout	9 (2.4)	5 (1.3)
Hypertriglyceridaemia	6 (1.6)	5 (1.3)
Hypomagnesaemia	2 (0.5)	8 (2.1)
Diabetes mellitus	6 (1.6)	2 (0.5)
Type 2 diabetes mellitus	6 (1.6)	2 (0.5)
Hypoglycaemia	6 (1.6)	0 (0.0)
Hyperproteinaemia	4 (1.1)	0 (0.0)
Hypercholesterolaemia	3 (0.8)	0 (0.0)
Acidosis	1 (0.3)	1 (0.3)
Electrolyte imbalance	1 (0.3)	1 (0.3)
Hyperchloraemia	1 (0.3)	1 (0.3)
Hyperlipasaemia	1 (0.3)	1 (0.3)
Increased appetite	1 (0.3)	1 (0.3)
Dyslipidaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Hyperlipidaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypermagnesaemia	2 (0.5)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Vitamin B12 deficiency	0 (0.0)	2 (0.5)
Diabetes mellitus inadequate control	1 (0.3)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Glucose tolerance impaired	1 (0.3)	0 (0.0)
Hyperamylasaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypercreatininaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hyperphosphataemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypochloraemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypovolaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Iron deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
Ketoacidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Kwashiorkor	0 (0.0)	1 (0.3)
Lactic acidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Obesity	1 (0.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	207 (55.3)	154 (41.3)
Arthralgia	77 (20.6)	26 (7.0)
Back pain	57 (15.2)	44 (11.8)
Pain in extremity	54 (14.4)	47 (12.6)
Myalgia	38 (10.2)	19 (5.1)
Musculoskeletal pain	26 (7.0)	16 (4.3)
Muscle spasms	20 (5.3)	12 (3.2)
Musculoskeletal chest pain	15 (4.0)	10 (2.7)
Neck pain	11 (2.9)	8 (2.1)
Flank pain	9 (2.4)	7 (1.9)
Bone pain	6 (1.6)	9 (2.4)
Muscular weakness	11 (2.9)	3 (0.8)
Arthritis	8 (2.1)	3 (0.8)
Pain in jaw	6 (1.6)	4 (1.1)
Groin pain	2 (0.5)	5 (1.3)
Joint swelling	3 (0.8)	3 (0.8)
Musculoskeletal discomfort	5 (1.3)	1 (0.3)
Hypercreatininaemia	0 (0.0)	5 (1.3)
Osteonecrosis of jaw	2 (0.5)	3 (0.8)
Spinal pain	0 (0.0)	5 (1.3)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.3)	3 (0.8)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Myositis	4 (1.1)	0 (0.0)
Osteoarthritis	3 (0.8)	1 (0.3)
Tendonitis	4 (1.1)	0 (0.0)
Joint stiffness	2 (0.5)	1 (0.3)
Limb discomfort	1 (0.3)	2 (0.5)
Bursitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Temporomandibular joint syndrome	1 (0.3)	1 (0.3)
Synovial cyst	2 (0.5)	0 (0.0)
Tenosynovitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Torticollis	2 (0.5)	0 (0.0)
Autoimmune arthritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Bone swelling	0 (0.0)	1 (0.3)
Coccydynia	1 (0.3)	0 (0.0)
Enthesopathy	1 (0.3)	0 (0.0)
Exostosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Femoroacetabular impingement	1 (0.3)	0 (0.0)
Foot deformity	1 (0.3)	0 (0.0)
Gouty arthritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Joint effusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Joint range of motion decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Lumbar spinal stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Mandibular mass	1 (0.3)	0 (0.0)
Muscle fatigue	1 (0.3)	0 (0.0)
Myopathy toxic	1 (0.3)	0 (0.0)
Neck mass	1 (0.3)	0 (0.0)
Osteitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Osteochondrosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Osteoporosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Osteoporotic fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Patellofemoral pain syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Pathological fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Periostitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.3)	0 (0.0)
Rheumatic disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Rotator cuff syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
Sjogren's syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
Soft tissue necrosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Spinal column stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Spinal osteoarthritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Tendon pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Trigger finger	0 (0.0)	1 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	13 (3.5)	14 (3.8)
Cancer pain	1 (0.3)	3 (0.8)
Skin papilloma	4 (1.1)	0 (0.0)
Colon cancer	1 (0.3)	1 (0.3)
Lipoma	1 (0.3)	1 (0.3)
Renal cancer metastatic	0 (0.0)	2 (0.5)
Tumour pain	2 (0.5)	0 (0.0)
Endometrial cancer	1 (0.3)	0 (0.0)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Lymphangiosis carcinomatosa	0 (0.0)	1 (0.3)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.3)
Melanocytic naevus	0 (0.0)	1 (0.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Paraneoplastic syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Peritumoural oedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Plasma cell myeloma	1 (0.3)	0 (0.0)
Prostate cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
Prostatic adenoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Seborrhoeic keratosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.3)	0 (0.0)
Nervous system disorders	175 (46.8)	206 (55.2)
Dysgeusia	50 (13.4)	122 (32.7)
Headache	68 (18.2)	65 (17.4)
Dizziness	20 (5.3)	25 (6.7)
Paraesthesia	16 (4.3)	10 (2.7)
Hypoesthesia	7 (1.9)	7 (1.9)
Lethargy	8 (2.1)	6 (1.6)
Neuropathy peripheral	4 (1.1)	8 (2.1)
Syncope	8 (2.1)	4 (1.1)
Peripheral sensory neuropathy	4 (1.1)	7 (1.9)
Tremor	9 (2.4)	2 (0.5)
Memory impairment	6 (1.6)	3 (0.8)
Hyperaesthesia	4 (1.1)	4 (1.1)
Ageusia	1 (0.3)	7 (1.9)
Cognitive disorder	6 (1.6)	1 (0.3)
Amnesia	3 (0.8)	3 (0.8)
Cerebrovascular accident	4 (1.1)	2 (0.5)
Presyncope	3 (0.8)	2 (0.5)
Aphonia	4 (1.1)	0 (0.0)
Balance disorder	3 (0.8)	1 (0.3)
Cerebral infarction	3 (0.8)	1 (0.3)
Dysaesthesia	1 (0.3)	3 (0.8)
Myasthenia gravis	4 (1.1)	0 (0.0)
Sciatica	2 (0.5)	2 (0.5)
Burning sensation	1 (0.3)	2 (0.5)
Neuralgia	1 (0.3)	2 (0.5)
Peripheral motor neuropathy	3 (0.8)	0 (0.0)
Somnolence	2 (0.5)	1 (0.3)
Transient ischaemic attack	1 (0.3)	2 (0.5)
Dysarthria	1 (0.3)	1 (0.3)
Paraparesis	1 (0.3)	1 (0.3)
Aphasia	0 (0.0)	2 (0.5)
Disturbance in attention	0 (0.0)	2 (0.5)
Dizziness postural	2 (0.5)	0 (0.0)
Epilepsy	0 (0.0)	2 (0.5)
Facial paresis	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypertonia	0 (0.0)	2 (0.5)
Hypotonia	2 (0.5)	0 (0.0)
Tension headache	2 (0.5)	0 (0.0)
Anosmia	0 (0.0)	1 (0.3)
Arachnoid cyst	0 (0.0)	1 (0.3)
Autonomic nervous system imbalance	1 (0.3)	0 (0.0)
Brain oedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Carotid artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Carpal tunnel syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.3)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Cerebral ischaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Cerebrovascular insufficiency	0 (0.0)	1 (0.3)
Cervical cord compression	1 (0.3)	0 (0.0)
Dementia with Lewy bodies	1 (0.3)	0 (0.0)
Depressed level of consciousness	1 (0.3)	0 (0.0)
Dyskinesia	1 (0.3)	0 (0.0)
Dyslalia	0 (0.0)	1 (0.3)
Dyspraxia	1 (0.3)	0 (0.0)
Encephalopathy	1 (0.3)	0 (0.0)
Fine motor skill dysfunction	1 (0.3)	0 (0.0)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.3)
Haemorrhagic stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
Head discomfort	1 (0.3)	0 (0.0)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypogeusia	0 (0.0)	1 (0.3)
Ischaemic stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
Lacunar infarction	1 (0.3)	0 (0.0)
Nervous system disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Occipital neuralgia	0 (0.0)	1 (0.3)
Orthostatic intolerance	0 (0.0)	1 (0.3)
Pachymeningitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Polyneuropathy	1 (0.3)	0 (0.0)
Poor quality sleep	1 (0.3)	0 (0.0)
Radicular pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Radiculopathy	0 (0.0)	1 (0.3)
Seizure	0 (0.0)	1 (0.3)
Sensory disturbance	0 (0.0)	1 (0.3)
Slow speech	1 (0.3)	0 (0.0)
Speech disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Trigeminal neuralgia	1 (0.3)	0 (0.0)
VIIth nerve paralysis	1 (0.3)	0 (0.0)
Vagus nerve disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Vocal cord paralysis	0 (0.0)	1 (0.3)
Psychiatric disorders	76 (20.3)	65 (17.4)
Insomnia	34 (9.1)	36 (9.7)
Depression	16 (4.3)	15 (4.0)
Anxiety	12 (3.2)	9 (2.4)
Confusional state	8 (2.1)	0 (0.0)
Sleep disorder	3 (0.8)	4 (1.1)
Depressed mood	4 (1.1)	0 (0.0)
Disorientation	3 (0.8)	1 (0.3)
Libido decreased	2 (0.5)	2 (0.5)
Agitation	2 (0.5)	1 (0.3)
Nervousness	3 (0.8)	0 (0.0)
Hallucination	1 (0.3)	1 (0.3)
Mood altered	1 (0.3)	1 (0.3)
Abnormal behaviour	2 (0.5)	0 (0.0)
Delirium	2 (0.5)	0 (0.0)
Mental fatigue	0 (0.0)	2 (0.5)
Restlessness	2 (0.5)	0 (0.0)
Abnormal dreams	0 (0.0)	1 (0.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Dependence	1 (0.3)	0 (0.0)
Dependent personality disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Depressive symptom	0 (0.0)	1 (0.3)
Emotional disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Irritability	0 (0.0)	1 (0.3)
Onychophagia	1 (0.3)	0 (0.0)
Persistent depressive disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Suicidal ideation	0 (0.0)	1 (0.3)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal and urinary disorders	133 (35.6)	90 (24.1)
Proteinuria	76 (20.3)	51 (13.7)
Haematuria	19 (5.1)	20 (5.4)
Acute kidney injury	16 (4.3)	9 (2.4)
Renal failure	9 (2.4)	2 (0.5)
Dysuria	7 (1.9)	3 (0.8)
Pollakiuria	4 (1.1)	4 (1.1)
Glycosuria	5 (1.3)	1 (0.3)
Leukocyturia	3 (0.8)	3 (0.8)
Renal impairment	4 (1.1)	1 (0.3)
Urinary retention	2 (0.5)	3 (0.8)
Nephritis	4 (1.1)	0 (0.0)
Azotaemia	2 (0.5)	2 (0.5)
Chronic kidney disease	1 (0.3)	2 (0.5)
Nocturia	1 (0.3)	2 (0.5)
Urinary incontinence	2 (0.5)	1 (0.3)
Nephropathy	1 (0.3)	1 (0.3)
Urinary hesitation	1 (0.3)	1 (0.3)
Calculus urinary	2 (0.5)	0 (0.0)
Haemoglobinuria	0 (0.0)	2 (0.5)
Micturition urgency	0 (0.0)	2 (0.5)
Renal colic	2 (0.5)	0 (0.0)
Albuminuria	1 (0.3)	0 (0.0)
Autoimmune nephritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Chromaturia	0 (0.0)	1 (0.3)
Cystitis haemorrhagic	0 (0.0)	1 (0.3)
Hydronephrosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Hyperphosphaturia	0 (0.0)	1 (0.3)
Nephropathy toxic	1 (0.3)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Oliguria	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal cyst	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	1 (0.3)	0 (0.0)
Urethral stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Urinary tract inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Urine odour abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	27 (7.2)	20 (5.4)
Balanoposthitis	5 (1.3)	0 (0.0)
Genital rash	3 (0.8)	1 (0.3)
Pelvic pain	0 (0.0)	3 (0.8)
Vaginal haemorrhage	2 (0.5)	1 (0.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
	PT <sup>d</sup>	
Vulvovaginal discomfort	1 (0.3)	2 (0.5)
Vulvovaginal inflammation	3 (0.8)	0 (0.0)
Breast pain	1 (0.3)	1 (0.3)
Erectile dysfunction	1 (0.3)	1 (0.3)
Penile erythema	1 (0.3)	1 (0.3)
Perineal rash	0 (0.0)	2 (0.5)
Pruritus genital	2 (0.5)	0 (0.0)
Scrotal erythema	0 (0.0)	2 (0.5)
Vulvovaginal dryness	0 (0.0)	2 (0.5)
Amenorrhoea	1 (0.3)	0 (0.0)
Metrorrhagia	1 (0.3)	0 (0.0)
Nipple pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Pelvic fluid collection	0 (0.0)	1 (0.3)
Penile blister	1 (0.3)	0 (0.0)
Penile discharge	0 (0.0)	1 (0.3)
Perineal pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Prostatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Scrotal inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Scrotal oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Testicular mass	1 (0.3)	0 (0.0)
Testicular pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Testicular swelling	1 (0.3)	0 (0.0)
Vaginal discharge	1 (0.3)	0 (0.0)
Vaginal prolapse	1 (0.3)	0 (0.0)
Vaginal ulceration	0 (0.0)	1 (0.3)
Vulval disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Vulvovaginal pruritus	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	233 (62.3)	155 (41.6)
Cough	89 (23.8)	56 (15.0)
Dysphonia	105 (28.1)	13 (3.5)
Dyspnoea	71 (19.0)	41 (11.0)
Epistaxis	25 (6.7)	38 (10.2)
Oropharyngeal pain	26 (7.0)	20 (5.4)
Nasal congestion	15 (4.0)	7 (1.9)
Productive cough	10 (2.7)	6 (1.6)
Pulmonary embolism	9 (2.4)	7 (1.9)
Rhinorrhoea	11 (2.9)	5 (1.3)
Pneumonitis	14 (3.7)	1 (0.3)
Dyspnoea exertional	6 (1.6)	8 (2.1)
Pleural effusion	4 (1.1)	7 (1.9)
Haemoptysis	3 (0.8)	8 (2.1)
Rhinitis allergic	2 (0.5)	5 (1.3)
Nasal dryness	2 (0.5)	4 (1.1)
Sinus congestion	3 (0.8)	2 (0.5)
Hiccups	1 (0.3)	3 (0.8)
Laryngeal inflammation	3 (0.8)	1 (0.3)
Upper-airway cough syndrome	4 (1.1)	0 (0.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.5)	2 (0.5)
Atelectasis	1 (0.3)	2 (0.5)
Hypoxia	2 (0.5)	1 (0.3)
Pleuritic pain	1 (0.3)	2 (0.5)
Pulmonary artery thrombosis	3 (0.8)	0 (0.0)
Sinus pain	0 (0.0)	3 (0.8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
	PT <sup>d</sup>	
Wheezing	3 (0.8)	0 (0.0)
Nasal discomfort	1 (0.3)	1 (0.3)
Pharyngeal erythema	1 (0.3)	1 (0.3)
Pneumonia aspiration	1 (0.3)	1 (0.3)
Sputum discoloured	1 (0.3)	1 (0.3)
Pleurisy	0 (0.0)	2 (0.5)
Pulmonary hypertension	2 (0.5)	0 (0.0)
Respiratory failure	2 (0.5)	0 (0.0)
Throat irritation	2 (0.5)	0 (0.0)
Bronchitis chronic	0 (0.0)	1 (0.3)
Bronchospasm	1 (0.3)	0 (0.0)
Epiglottic cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
Fibrinous bronchitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hydrothorax	0 (0.0)	1 (0.3)
Increased upper airway secretion	0 (0.0)	1 (0.3)
Interstitial lung disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Lower respiratory tract congestion	0 (0.0)	1 (0.3)
Nasal cavity toxicity	0 (0.0)	1 (0.3)
Nasal inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Nasal oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Painful respiration	0 (0.0)	1 (0.3)
Paranasal sinus hyposecretion	0 (0.0)	1 (0.3)
Pharyngeal disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Pharyngeal inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Pulmonary pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Respiratory symptom	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory tract inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)
Rhinalgia	0 (0.0)	1 (0.3)
Sinus disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Sleep apnoea syndrome	1 (0.3)	0 (0.0)
Sneezing	1 (0.3)	0 (0.0)
Upper respiratory tract congestion	1 (0.3)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	225 (60.2)	253 (67.8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	114 (30.5)	165 (44.2)
Rash	62 (16.6)	44 (11.8)
Pruritus	66 (17.6)	24 (6.4)
Dry skin	29 (7.8)	36 (9.7)
Alopecia	18 (4.8)	15 (4.0)
Erythema	13 (3.5)	11 (2.9)
Rash maculo-papular	18 (4.8)	6 (1.6)
Hair colour changes	2 (0.5)	16 (4.3)
Hyperhidrosis	11 (2.9)	6 (1.6)
Yellow skin	0 (0.0)	16 (4.3)
Skin discolouration	1 (0.3)	14 (3.8)
Dermatitis	8 (2.1)	7 (1.9)
Skin exfoliation	5 (1.3)	10 (2.7)
Dermatitis acneiform	7 (1.9)	6 (1.6)
Hyperkeratosis	3 (0.8)	9 (2.4)
Skin ulcer	7 (1.9)	4 (1.1)
Skin lesion	5 (1.3)	4 (1.1)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Skin hypopigmentation	1 (0.3)	8 (2.1)
Urticaria	5 (1.3)	3 (0.8)
Blister	1 (0.3)	6 (1.6)
Eczema	4 (1.1)	3 (0.8)
Nail disorder	5 (1.3)	1 (0.3)
Swelling face	1 (0.3)	4 (1.1)
Pruritus generalised	3 (0.8)	2 (0.5)
Skin toxicity	3 (0.8)	2 (0.5)
Acne	3 (0.8)	1 (0.3)
Dermatitis contact	3 (0.8)	1 (0.3)
Onychoclasia	4 (1.1)	0 (0.0)
Psoriasis	4 (1.1)	0 (0.0)
Rash generalised	3 (0.8)	1 (0.3)
Rash macular	3 (0.8)	1 (0.3)
Rash pruritic	4 (1.1)	0 (0.0)
Decubitus ulcer	3 (0.8)	0 (0.0)
Dermal cyst	1 (0.3)	2 (0.5)
Dermatitis bullous	1 (0.3)	2 (0.5)
Ecchymosis	2 (0.5)	1 (0.3)
Exfoliative rash	2 (0.5)	1 (0.3)
Nail discolouration	2 (0.5)	1 (0.3)
Night sweats	3 (0.8)	0 (0.0)
Pain of skin	1 (0.3)	2 (0.5)
Palmar erythema	1 (0.3)	2 (0.5)
Palmoplantar keratoderma	0 (0.0)	3 (0.8)
Papule	2 (0.5)	1 (0.3)
Rash papular	2 (0.5)	1 (0.3)
Skin disorder	2 (0.5)	1 (0.3)
Skin fissures	2 (0.5)	1 (0.3)
Skin irritation	0 (0.0)	3 (0.8)
Intertrigo	1 (0.3)	1 (0.3)
Petechiae	1 (0.3)	1 (0.3)
Plantar erythema	1 (0.3)	1 (0.3)
Rash erythematous	1 (0.3)	1 (0.3)
Skin burning sensation	1 (0.3)	1 (0.3)
Dermatitis atopic	2 (0.5)	0 (0.0)
Nail bed bleeding	0 (0.0)	2 (0.5)
Purpura	2 (0.5)	0 (0.0)
Actinic keratosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Angioedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Butterfly rash	1 (0.3)	0 (0.0)
Dermatitis allergic	1 (0.3)	0 (0.0)
Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.3)
Eczema asteatotic	1 (0.3)	0 (0.0)
Hair growth abnormal	1 (0.3)	0 (0.0)
Lichen sclerosus	0 (0.0)	1 (0.3)
Macule	0 (0.0)	1 (0.3)
Miliaria	1 (0.3)	0 (0.0)
Nail discomfort	0 (0.0)	1 (0.3)
Onychalgia	1 (0.3)	0 (0.0)
Onycholysis	1 (0.3)	0 (0.0)
Panniculitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Penile ulceration	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>c</sup> = 374	Sunitinib N <sup>c</sup> = 373
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Photosensitivity reaction	0 (0.0)	1 (0.3)
Pigmentation disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Seborrhoeic dermatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Sensitive skin	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin atrophy	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin depigmentation	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin erosion	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin hyperpigmentation	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin mass	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin plaque	1 (0.3)	0 (0.0)
Telangiectasia	1 (0.3)	0 (0.0)
Vitiligo	0 (0.0)	1 (0.3)
Xeroderma	1 (0.3)	0 (0.0)
Vascular disorders	196 (52.4)	199 (53.4)
Hypertension	176 (47.1)	177 (47.5)
Hypotension	19 (5.1)	7 (1.9)
Hot flush	5 (1.3)	5 (1.3)
Flushing	2 (0.5)	3 (0.8)
Orthostatic hypotension	3 (0.8)	1 (0.3)
Deep vein thrombosis	2 (0.5)	2 (0.5)
Haematoma	2 (0.5)	1 (0.3)
Vena cava thrombosis	2 (0.5)	1 (0.3)
Blood pressure fluctuation	1 (0.3)	1 (0.3)
Hypertensive crisis	1 (0.3)	1 (0.3)
Venous thrombosis	1 (0.3)	1 (0.3)
Arteriosclerosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Thrombosis	0 (0.0)	2 (0.5)
Venous thrombosis limb	2 (0.5)	0 (0.0)
Aortic arteriosclerosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Arterial disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Arterial stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Circulatory collapse	1 (0.3)	0 (0.0)
Embolism	1 (0.3)	0 (0.0)
Embolism arterial	0 (0.0)	1 (0.3)
Embolism venous	0 (0.0)	1 (0.3)
Haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Hyperaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Labile hypertension	1 (0.3)	0 (0.0)
Lymphoedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Pallor	0 (0.0)	1 (0.3)
Peripheral artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Peripheral venous disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Phlebitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Shock	0 (0.0)	1 (0.3)
Systolic hypertension	0 (0.0)	1 (0.3)
Thrombophlebitis superficial	1 (0.3)	0 (0.0)
Varicose ulceration	1 (0.3)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.		

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-12: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC und PT) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Subjects with one or more adverse events	52 (94.5)	52 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	5 (9.1)	22 (42.3)
Anaemia	2 (3.6)	13 (25.0)
Thrombocytopenia	1 (1.8)	8 (15.4)
Neutropenia	1 (1.8)	3 (5.8)
Iron deficiency anaemia	1 (1.8)	2 (3.8)
Leukopenia	0 (0.0)	2 (3.8)
Anaemia of malignant disease	0 (0.0)	1 (1.9)
Lymphopenia	0 (0.0)	1 (1.9)
Normocytic anaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac disorders	5 (9.1)	10 (19.2)
Cardiac arrest	0 (0.0)	2 (3.8)
Tachycardia	0 (0.0)	2 (3.8)
Bradycardia	1 (1.8)	1 (1.9)
Bundle branch block right	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac amyloidosis	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac failure	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (1.9)
Coronary artery disease	1 (1.8)	0 (0.0)
Myocardial infarction	1 (1.8)	0 (0.0)
Myocarditis	1 (1.8)	0 (0.0)
Sinus tachycardia	1 (1.8)	0 (0.0)
Supraventricular tachycardia	1 (1.8)	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	2 (3.8)
Ear pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Vertigo	0 (0.0)	1 (1.9)
Endocrine disorders	20 (36.4)	13 (25.0)
Hypothyroidism	18 (32.7)	12 (23.1)
Hyperthyroidism	7 (12.7)	1 (1.9)
Adrenal insufficiency	3 (5.5)	0 (0.0)
Eye disorders	2 (3.6)	4 (7.7)
Eyelid oedema	0 (0.0)	2 (3.8)
Keratitis	0 (0.0)	1 (1.9)
Lacrimation increased	0 (0.0)	1 (1.9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Ocular hyperaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Eyelid ptosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	1 (1.8)	0 (0.0)
Vision blurred	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	38 (69.1)	36 (69.2)
Diarrhoea	22 (40.0)	15 (28.8)
Nausea	15 (27.3)	21 (40.4)
Vomiting	10 (18.2)	16 (30.8)
Constipation	13 (23.6)	9 (17.3)
Stomatitis	10 (18.2)	11 (21.2)
Abdominal pain upper	3 (5.5)	5 (9.6)
Dyspepsia	1 (1.8)	6 (11.5)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.8)	5 (9.6)
Abdominal pain	4 (7.3)	2 (3.8)
Dry mouth	1 (1.8)	4 (7.7)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (3.8)
Oesophagitis	0 (0.0)	2 (3.8)
Abdominal distension	1 (1.8)	1 (1.9)
Abdominal mass	1 (1.8)	1 (1.9)
Flatulence	1 (1.8)	1 (1.9)
Gingival pain	1 (1.8)	1 (1.9)
Haemorrhoidal haemorrhage	1 (1.8)	1 (1.9)
Haemorrhoids	1 (1.8)	1 (1.9)
Mouth haemorrhage	1 (1.8)	1 (1.9)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (1.8)	1 (1.9)
Anal pruritus	0 (0.0)	1 (1.9)
Ascites	0 (0.0)	1 (1.9)
Gastrointestinal angiodysplasia	0 (0.0)	1 (1.9)
Gingival bleeding	0 (0.0)	1 (1.9)
Melaena	0 (0.0)	1 (1.9)
Mouth ulceration	0 (0.0)	1 (1.9)
Oral dysaesthesia	0 (0.0)	1 (1.9)
Oral pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Paraesthesia oral	0 (0.0)	1 (1.9)
Proctitis	0 (0.0)	1 (1.9)
Rectal haemorrhage	0 (0.0)	1 (1.9)
Abdominal discomfort	1 (1.8)	0 (0.0)
Abdominal pain lower	1 (1.8)	0 (0.0)
Anal inflammation	1 (1.8)	0 (0.0)
Chronic gastritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Colitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Dysphagia	1 (1.8)	0 (0.0)
Faeces soft	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastrointestinal perforation	1 (1.8)	0 (0.0)
Haematochezia	1 (1.8)	0 (0.0)
Inguinal hernia	1 (1.8)	0 (0.0)
Odynophagia	1 (1.8)	0 (0.0)
Oral hyperaesthesia	1 (1.8)	0 (0.0)
Pneumatosis intestinalis	1 (1.8)	0 (0.0)
Toothache	1 (1.8)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	33 (60.0)	36 (69.2)
Fatigue	19 (34.5)	20 (38.5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Asthenia	9 (16.4)	9 (17.3)
Pyrexia	8 (14.5)	5 (9.6)
Mucosal inflammation	5 (9.1)	7 (13.5)
Oedema peripheral	2 (3.6)	7 (13.5)
Pain	2 (3.6)	1 (1.9)
Oedema	0 (0.0)	2 (3.8)
Chills	1 (1.8)	1 (1.9)
Hyperthermia	1 (1.8)	1 (1.9)
Localised oedema	1 (1.8)	1 (1.9)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (1.8)	1 (1.9)
Face oedema	0 (0.0)	1 (1.9)
Gait disturbance	0 (0.0)	1 (1.9)
General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (1.9)
Swelling	0 (0.0)	1 (1.9)
Chest pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Feeling abnormal	1 (1.8)	0 (0.0)
Feeling cold	1 (1.8)	0 (0.0)
Influenza like illness	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	5 (9.1)	4 (7.7)
Hepatic function abnormal	1 (1.8)	1 (1.9)
Hepatocellular injury	1 (1.8)	1 (1.9)
Cholecystitis	0 (0.0)	1 (1.9)
Hepatic pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Jaundice	0 (0.0)	1 (1.9)
Autoimmune hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatotoxicity	1 (1.8)	0 (0.0)
Infections and infestations	20 (36.4)	14 (26.9)
Urinary tract infection	3 (5.5)	5 (9.6)
Upper respiratory tract infection	1 (1.8)	3 (5.8)
Pneumonia	1 (1.8)	2 (3.8)
Oral candidiasis	2 (3.6)	1 (1.9)
Respiratory tract infection viral	2 (3.6)	1 (1.9)
Cystitis	0 (0.0)	2 (3.8)
Skin infection	0 (0.0)	2 (3.8)
Bacteriuria	1 (1.8)	1 (1.9)
Influenza	2 (3.6)	0 (0.0)
Lower respiratory tract infection	2 (3.6)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	2 (3.6)	0 (0.0)
Bronchitis	0 (0.0)	1 (1.9)
Febrile infection	0 (0.0)	1 (1.9)
Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (1.9)
Klebsiella infection	0 (0.0)	1 (1.9)
Perihepatic abscess	0 (0.0)	1 (1.9)
Bursitis infective	1 (1.8)	0 (0.0)
Candida infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Clostridium difficile colitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Clostridium difficile infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Conjunctivitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Genital infection fungal	1 (1.8)	0 (0.0)
Infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Oral herpes	1 (1.8)	0 (0.0)
Paronychia	1 (1.8)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Postoperative wound infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Sepsis	1 (1.8)	0 (0.0)
Sputum purulent	1 (1.8)	0 (0.0)
Streptococcal infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Tooth infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Vulvovaginal mycotic infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	7 (12.7)	6 (11.5)
Procedural pain	1 (1.8)	1 (1.9)
Fall	2 (3.6)	0 (0.0)
Joint injury	0 (0.0)	1 (1.9)
Procedural nausea	0 (0.0)	1 (1.9)
Rib fracture	0 (0.0)	1 (1.9)
Subdural haematoma	0 (0.0)	1 (1.9)
Suture related complication	0 (0.0)	1 (1.9)
Toxicity to various agents	0 (0.0)	1 (1.9)
Upper limb fracture	0 (0.0)	1 (1.9)
Dental restoration failure	1 (1.8)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (1.8)	0 (0.0)
Limb injury	1 (1.8)	0 (0.0)
Post procedural contusion	1 (1.8)	0 (0.0)
Tendon rupture	1 (1.8)	0 (0.0)
Investigations	26 (47.3)	21 (40.4)
Weight decreased	9 (16.4)	4 (7.7)
Blood alkaline phosphatase increased	6 (10.9)	5 (9.6)
Alanine aminotransferase increased	9 (16.4)	2 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	7 (12.7)	3 (5.8)
Blood creatinine increased	5 (9.1)	3 (5.8)
Blood bilirubin increased	1 (1.8)	4 (7.7)
Platelet count decreased	0 (0.0)	4 (7.7)
Blood lactate dehydrogenase increased	3 (5.5)	0 (0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	2 (3.6)	1 (1.9)
Blood urea increased	2 (3.6)	1 (1.9)
International normalised ratio increased	2 (3.6)	1 (1.9)
Neutrophil count decreased	0 (0.0)	2 (3.8)
Heart rate increased	1 (1.8)	1 (1.9)
Activated partial thromboplastin time prolonged	0 (0.0)	1 (1.9)
Blood albumin decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
Prothrombin level	0 (0.0)	1 (1.9)
Tri-iodothyronine decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
Blood chloride decreased	1 (1.8)	0 (0.0)
Blood creatinine decreased	1 (1.8)	0 (0.0)
Blood glucose increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Blood pressure increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Blood uric acid increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Haemoglobin increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Prothrombin time prolonged	1 (1.8)	0 (0.0)
Urine protein/creatinine ratio increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Weight increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	28 (50.9)	28 (53.8)
Decreased appetite	16 (29.1)	12 (23.1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hypoalbuminaemia	5 (9.1)	5 (9.6)
Hypophosphataemia	1 (1.8)	7 (13.5)
Hypercalcaemia	1 (1.8)	6 (11.5)
Dehydration	2 (3.6)	5 (9.6)
Hypokalaemia	3 (5.5)	3 (5.8)
Hyponatraemia	3 (5.5)	2 (3.8)
Hypomagnesaemia	1 (1.8)	3 (5.8)
Hyperkalaemia	2 (3.6)	2 (3.8)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	3 (5.8)
Hyperuricaemia	1 (1.8)	1 (1.9)
Malnutrition	1 (1.8)	1 (1.9)
Cell death	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypochloraemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Vitamin B12 deficiency	0 (0.0)	1 (1.9)
Electrolyte imbalance	1 (1.8)	0 (0.0)
Failure to thrive	1 (1.8)	0 (0.0)
Hypercreatininaemia	1 (1.8)	0 (0.0)
Hyperglycaemia	1 (1.8)	0 (0.0)
Hypernatraemia	1 (1.8)	0 (0.0)
Hypoproteinaemia	1 (1.8)	0 (0.0)
Iron deficiency	1 (1.8)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (49.1)	19 (36.5)
Back pain	6 (10.9)	8 (15.4)
Pain in extremity	7 (12.7)	2 (3.8)
Musculoskeletal pain	5 (9.1)	3 (5.8)
Arthralgia	5 (9.1)	2 (3.8)
Flank pain	3 (5.5)	3 (5.8)
Spinal pain	3 (5.5)	2 (3.8)
Bone pain	2 (3.6)	2 (3.8)
Muscular weakness	2 (3.6)	1 (1.9)
Myalgia	3 (5.5)	0 (0.0)
Muscle spasms	1 (1.8)	1 (1.9)
Joint effusion	0 (0.0)	1 (1.9)
Joint instability	0 (0.0)	1 (1.9)
Pathological fracture	0 (0.0)	1 (1.9)
Coccydynia	1 (1.8)	0 (0.0)
Hypercreatininaemia	1 (1.8)	0 (0.0)
Joint swelling	1 (1.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Periarthritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Trismus	1 (1.8)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.8)	4 (7.7)
Cancer pain	0 (0.0)	3 (5.8)
Paraneoplastic syndrome	0 (0.0)	1 (1.9)
Tumour pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Nervous system disorders	21 (38.2)	27 (51.9)
Dysgeusia	2 (3.6)	11 (21.2)
Headache	6 (10.9)	7 (13.5)
Dizziness	3 (5.5)	3 (5.8)
Ageusia	0 (0.0)	3 (5.8)
Lethargy	1 (1.8)	2 (3.8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Paraesthesia	2 (3.6)	1 (1.9)
Sciatica	3 (5.5)	0 (0.0)
Tremor	0 (0.0)	2 (3.8)
Spinal cord compression	2 (3.6)	0 (0.0)
Anosmia	0 (0.0)	1 (1.9)
Dysaesthesia	0 (0.0)	1 (1.9)
Hyperaesthesia	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypoaesthesia	0 (0.0)	1 (1.9)
Monoplegia	0 (0.0)	1 (1.9)
Spinal epidural haematoma	0 (0.0)	1 (1.9)
Amnesia	1 (1.8)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident	1 (1.8)	0 (0.0)
Facial neuralgia	1 (1.8)	0 (0.0)
Hypotonia	1 (1.8)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	1 (1.8)	0 (0.0)
Peripheral sensory neuropathy	1 (1.8)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	9 (16.4)	11 (21.2)
Insomnia	6 (10.9)	7 (13.5)
Anxiety	2 (3.6)	4 (7.7)
Depression	1 (1.8)	1 (1.9)
Agitation	0 (0.0)	1 (1.9)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (1.9)
Mental fatigue	1 (1.8)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	17 (30.9)	13 (25.0)
Haematuria	7 (12.7)	4 (7.7)
Proteinuria	5 (9.1)	4 (7.7)
Urinary retention	1 (1.8)	2 (3.8)
Acute kidney injury	2 (3.6)	1 (1.9)
Renal failure	1 (1.8)	1 (1.9)
Renal impairment	1 (1.8)	1 (1.9)
Pollakiuria	2 (3.6)	0 (0.0)
Bladder dilatation	0 (0.0)	1 (1.9)
Chromaturia	0 (0.0)	1 (1.9)
Dysuria	0 (0.0)	1 (1.9)
Autoimmune nephritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Chronic kidney disease	1 (1.8)	0 (0.0)
Leukocyturia	1 (1.8)	0 (0.0)
Micturition urgency	1 (1.8)	0 (0.0)
Nephritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	3 (5.5)	1 (1.9)
Scrotal erythema	0 (0.0)	1 (1.9)
Scrotal oedema	0 (0.0)	1 (1.9)
Scrotal pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Genital pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Scrotal inflammation	1 (1.8)	0 (0.0)
Vulvovaginal dryness	1 (1.8)	0 (0.0)
Vulvovaginal pruritus	1 (1.8)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25 (45.5)	22 (42.3)
Cough	8 (14.5)	8 (15.4)
Dysphonia	9 (16.4)	2 (3.8)
Dyspnoea	2 (3.6)	7 (13.5)
Pleural effusion	1 (1.8)	3 (5.8)
Epistaxis	2 (3.6)	2 (3.8)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Oropharyngeal pain	4 (7.3)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	0 (0.0)	2 (3.8)
Dyspnoea exertional	2 (3.6)	0 (0.0)
Dry throat	0 (0.0)	1 (1.9)
Nasal inflammation	0 (0.0)	1 (1.9)
Productive cough	0 (0.0)	1 (1.9)
Pulmonary hypertension	0 (0.0)	1 (1.9)
Pulmonary pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (1.9)
Asthma	1 (1.8)	0 (0.0)
Chylothorax	1 (1.8)	0 (0.0)
Nasal congestion	1 (1.8)	0 (0.0)
Nasal dryness	1 (1.8)	0 (0.0)
Organising pneumonia	1 (1.8)	0 (0.0)
Pneumonitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Pulmonary thrombosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	23 (41.8)	28 (53.8)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	9 (16.4)	7 (13.5)
Rash	6 (10.9)	4 (7.7)
Dry skin	3 (5.5)	5 (9.6)
Pruritus	4 (7.3)	1 (1.9)
Hair colour changes	0 (0.0)	4 (7.7)
Yellow skin	0 (0.0)	4 (7.7)
Alopecia	1 (1.8)	3 (5.8)
Rash maculo-papular	4 (7.3)	0 (0.0)
Urticaria	1 (1.8)	2 (3.8)
Hyperhidrosis	2 (3.6)	1 (1.9)
Dermatitis bullous	0 (0.0)	2 (3.8)
Erythema	1 (1.8)	1 (1.9)
Hyperkeratosis	1 (1.8)	1 (1.9)
Ecchymosis	0 (0.0)	1 (1.9)
Nail disorder	0 (0.0)	1 (1.9)
Night sweats	0 (0.0)	1 (1.9)
Purpura	0 (0.0)	1 (1.9)
Rash follicular	0 (0.0)	1 (1.9)
Scar pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Skin discolouration	0 (0.0)	1 (1.9)
Skin exfoliation	0 (0.0)	1 (1.9)
Blister	1 (1.8)	0 (0.0)
Dermatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Drug eruption	1 (1.8)	0 (0.0)
Eczema	1 (1.8)	0 (0.0)
Lichenoid keratosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Papule	1 (1.8)	0 (0.0)
Pruritus generalised	1 (1.8)	0 (0.0)
Rash pruritic	1 (1.8)	0 (0.0)
Skin lesion	1 (1.8)	0 (0.0)
Vascular disorders	22 (40.0)	19 (36.5)
Hypertension	21 (38.2)	17 (32.7)
Hot flush	0 (0.0)	2 (3.8)
Hypotension	1 (1.8)	0 (0.0)
Thrombosis	1 (1.8)	0 (0.0)

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.		

## Anhang 4-G2.2: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-13: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 429	Sunitinib N <sup>e</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Subjects with one or more adverse events	196 (45.7)	148 (34.8)
Blood and lymphatic system disorders	3 (0.7)	11 (2.6)
Anaemia	2 (0.5)	5 (1.2)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	4 (0.9)
Anaemia of malignant disease	0 (0.0)	1 (0.2)
Cytopenia	1 (0.2)	0 (0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (0.2)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac disorders	21 (4.9)	14 (3.3)
Atrial fibrillation	4 (0.9)	1 (0.2)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	2 (0.5)
Cardiac arrest	2 (0.5)	2 (0.5)
Cardiac failure	2 (0.5)	2 (0.5)
Myocardial infarction	3 (0.7)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	2 (0.5)
Myocarditis	2 (0.5)	0 (0.0)
Atrial flutter	1 (0.2)	1 (0.2)
Angina unstable	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac amyloidosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac failure acute	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac tamponade	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac ventricular thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Sinus tachycardia	1 (0.2)	0 (0.0)
Endocrine disorders	13 (3.0)	2 (0.5)
Adrenal insufficiency	5 (1.2)	0 (0.0)
Hypophysitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Hypothyroidism	1 (0.2)	2 (0.5)
Hyperthyroidism	2 (0.5)	0 (0.0)
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	1 (0.2)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Secondary adrenocortical insufficiency	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye disorders	2 (0.5)	0 (0.0)
Glaucoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Vitreous floaters	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	34 (7.9)	28 (6.6)
Diarrhoea	16 (3.7)	4 (0.9)
Pancreatitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Vomiting	2 (0.5)	2 (0.5)
Abdominal pain	2 (0.5)	1 (0.2)
Colitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	2 (0.5)
Ascites	0 (0.0)	2 (0.5)
Enterocolitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastrointestinal toxicity	1 (0.2)	1 (0.2)
Haematochezia	1 (0.2)	1 (0.2)
Melaena	1 (0.2)	1 (0.2)
Abdominal adhesions	0 (0.0)	1 (0.2)
Abdominal wall haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Anal fistula	0 (0.0)	1 (0.2)
Anal inflammation	0 (0.0)	1 (0.2)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Constipation	1 (0.2)	0 (0.0)
Duodenal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Enteritis	0 (0.0)	1 (0.2)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal angiodysplasia	0 (0.0)	1 (0.2)
Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastroesophageal reflux disease	0 (0.0)	1 (0.2)
Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (0.2)
Ileus	1 (0.2)	0 (0.0)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Mouth haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Pneumatosis intestinalis	1 (0.2)	0 (0.0)
Small intestinal obstruction	1 (0.2)	0 (0.0)
Stomatitis	0 (0.0)	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	16 (3.7)	16 (3.8)
Asthenia	3 (0.7)	4 (0.9)
Pyrexia	3 (0.7)	1 (0.2)
Chest pain	2 (0.5)	1 (0.2)
Fatigue	0 (0.0)	3 (0.7)
Mucosal inflammation	1 (0.2)	2 (0.5)
General physical health deterioration	0 (0.0)	2 (0.5)
Oedema peripheral	2 (0.5)	0 (0.0)
Death	1 (0.2)	1 (0.2)
Non-cardiac chest pain	1 (0.2)	1 (0.2)
Condition aggravated	1 (0.2)	0 (0.0)
Gait disturbance	1 (0.2)	0 (0.0)
Malaise	1 (0.2)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Strangulated hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Sudden cardiac death	1 (0.2)	0 (0.0)
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	20 (4.7)	8 (1.9)
Hepatic function abnormal	5 (1.2)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	3 (0.7)	1 (0.2)
Hepatitis	3 (0.7)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Cholelithiasis	0 (0.0)	2 (0.5)
Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
Cholecystitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Cholecystitis acute	1 (0.2)	1 (0.2)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Hepatic cirrhosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatic pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.2)
Hepatotoxicity	1 (0.2)	0 (0.0)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	1 (0.2)
Immune system disorders	2 (0.5)	1 (0.2)
Anaphylactic reaction	1 (0.2)	0 (0.0)
Contrast media allergy	1 (0.2)	0 (0.0)
Contrast media reaction	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.2)
Infections and infestations	31 (7.2)	40 (9.4)
Pneumonia	5 (1.2)	13 (3.1)
Urinary tract infection	3 (0.7)	4 (0.9)
Sepsis	2 (0.5)	3 (0.7)
Gastroenteritis	3 (0.7)	1 (0.2)
Appendicitis	2 (0.5)	1 (0.2)
Cellulitis	2 (0.5)	1 (0.2)
Herpes zoster	2 (0.5)	1 (0.2)
Influenza	2 (0.5)	1 (0.2)
Lower respiratory tract infection	1 (0.2)	2 (0.5)
Lung infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Peritonitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Acute hepatitis C	0 (0.0)	1 (0.2)
Anal abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Bacterial sepsis	0 (0.0)	1 (0.2)
Bronchitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Clostridium difficile colitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Clostridium difficile infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Colonic abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Enterocolitis infectious	0 (0.0)	1 (0.2)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Fournier's gangrene	1 (0.2)	0 (0.0)
Infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Klebsiella infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Labyrinthitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Necrotising fasciitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral fungal infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Osteomyelitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Pancreas infection	1 (0.2)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Perihepatic abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Perineal abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Periodontitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Peritonsillar abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Upper respiratory tract infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Vascular device infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Wound infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (1.9)	7 (1.6)
Carbon monoxide poisoning	0 (0.0)	1 (0.2)
Comminuted fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Femur fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Fibula fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Head injury	0 (0.0)	1 (0.2)
Hip fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Incisional hernia	0 (0.0)	1 (0.2)
Multiple fractures	1 (0.2)	0 (0.0)
Pelvic fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Postoperative respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.2)
Radiation necrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Rib fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Tendon rupture	1 (0.2)	0 (0.0)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Tibia fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Traumatic haemothorax	1 (0.2)	0 (0.0)
Wound dehiscence	1 (0.2)	0 (0.0)
Investigations	13 (3.0)	4 (0.9)
Alanine aminotransferase increased	6 (1.4)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	5 (1.2)	0 (0.0)
Platelet count decreased	0 (0.0)	3 (0.7)
Hepatic enzyme increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Liver function test increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood electrolytes abnormal	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood pressure decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Transaminases increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	25 (5.8)	17 (4.0)
Dehydration	8 (1.9)	6 (1.4)
Hyponatraemia	2 (0.5)	5 (1.2)
Hyperkalaemia	2 (0.5)	2 (0.5)
Hyperglycaemia	3 (0.7)	0 (0.0)
Diabetes mellitus	2 (0.5)	0 (0.0)
Gout	2 (0.5)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	1 (0.2)	1 (0.2)
Hypercalcaemia	1 (0.2)	1 (0.2)
Hypoglycaemia	1 (0.2)	1 (0.2)
Hypokalaemia	1 (0.2)	1 (0.2)
Decreased appetite	1 (0.2)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Failure to thrive	1 (0.2)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hypophosphataemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	13 (3.0)	5 (1.2)
Back pain	2 (0.5)	1 (0.2)
Musculoskeletal chest pain	2 (0.5)	1 (0.2)
Myositis	2 (0.5)	0 (0.0)
Arthralgia	1 (0.2)	1 (0.2)
Pathological fracture	1 (0.2)	1 (0.2)
Arthritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Bone pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Muscular weakness	1 (0.2)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Myalgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Neck pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	1 (0.2)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.2)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (1.4)	9 (2.1)
Cancer pain	1 (0.2)	2 (0.5)
Colon cancer	1 (0.2)	1 (0.2)
Endometrial cancer	1 (0.2)	0 (0.0)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.2)
Paraneoplastic syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Plasma cell myeloma	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostate cancer	0 (0.0)	1 (0.2)
Prostatic adenoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Squamous cell carcinoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.2)	0 (0.0)
Tumour pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Nervous system disorders	20 (4.7)	11 (2.6)
Cerebrovascular accident	4 (0.9)	2 (0.5)
Myasthenia gravis	4 (0.9)	0 (0.0)
Headache	3 (0.7)	1 (0.2)
Cerebral infarction	2 (0.5)	1 (0.2)
Spinal cord compression	2 (0.5)	0 (0.0)
Aphasia	0 (0.0)	1 (0.2)
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.2)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Cervical cord compression	1 (0.2)	0 (0.0)
Epilepsy	0 (0.0)	1 (0.2)
Facial paresis	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.2)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.2)
Ischaemic stroke	1 (0.2)	0 (0.0)
Pachymeningitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Presyncope	0 (0.0)	1 (0.2)
Seizure	0 (0.0)	1 (0.2)
Transient ischaemic attack	1 (0.2)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	2 (0.5)	2 (0.5)
Suicide attempt	0 (0.0)	2 (0.5)
Confusional state	1 (0.2)	0 (0.0)
Dependence	1 (0.2)	0 (0.0)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Renal and urinary disorders	21 (4.9)	7 (1.6)
Acute kidney injury	9 (2.1)	3 (0.7)
Haematuria	1 (0.2)	2 (0.5)
Calculus urinary	2 (0.5)	0 (0.0)
Nephritis	2 (0.5)	0 (0.0)
Chronic kidney disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Nephropathy toxic	1 (0.2)	0 (0.0)
Proteinuria	1 (0.2)	0 (0.0)
Renal colic	1 (0.2)	0 (0.0)
Renal failure	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal impairment	1 (0.2)	0 (0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (5.6)	15 (3.5)
Pulmonary embolism	5 (1.2)	8 (1.9)
Pneumonitis	6 (1.4)	0 (0.0)
Dyspnoea	3 (0.7)	2 (0.5)
Haemoptysis	0 (0.0)	3 (0.7)
Pleural effusion	2 (0.5)	1 (0.2)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.5)	0 (0.0)
Pneumonia aspiration	1 (0.2)	1 (0.2)
Respiratory failure	1 (0.2)	1 (0.2)
Dyspnoea exertional	1 (0.2)	0 (0.0)
Epiglottic cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypoxia	1 (0.2)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Pulmonary artery thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Pulmonary thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (1.4)	2 (0.5)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (0.5)	1 (0.2)
Drug eruption	1 (0.2)	1 (0.2)
Angioedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin ulcer	1 (0.2)	0 (0.0)
Vascular disorders	7 (1.6)	4 (0.9)
Hypertension	2 (0.5)	2 (0.5)
Circulatory collapse	1 (0.2)	0 (0.0)
Deep vein thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypertensive crisis	0 (0.0)	1 (0.2)
Peripheral artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Shock	0 (0.0)	1 (0.2)
Venous thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Venous thrombosis limb	1 (0.2)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for 90 days for serious adverse event monitoring		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 429	Sunitinib N <sup>e</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
e: Number of patients: all-subjects-as-treated		
PT: Preferred terms.		

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-14: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Subjects with one or more adverse events	167 (44.7)	123 (33.0)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0.5)	8 (2.1)
Anaemia	1 (0.3)	4 (1.1)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	3 (0.8)
Cytopenia	1 (0.3)	0 (0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (0.3)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac disorders	19 (5.1)	9 (2.4)
Atrial fibrillation	4 (1.1)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	2 (0.5)
Cardiac failure	2 (0.5)	2 (0.5)
Atrial flutter	1 (0.3)	1 (0.3)
Cardiac arrest	2 (0.5)	0 (0.0)
Myocardial infarction	2 (0.5)	0 (0.0)
Angina unstable	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure acute	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac tamponade	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac ventricular thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Coronary artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Myocarditis	1 (0.3)	0 (0.0)
Sinus tachycardia	1 (0.3)	0 (0.0)
Endocrine disorders	12 (3.2)	1 (0.3)
Adrenal insufficiency	4 (1.1)	0 (0.0)
Hypophysitis	3 (0.8)	0 (0.0)
Hypothyroidism	1 (0.3)	1 (0.3)
Hyperthyroidism	2 (0.5)	0 (0.0)
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
Secondary adrenocortical insufficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
Eye disorders	2 (0.5)	0 (0.0)
Glaucoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Vitreous floaters	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	31 (8.3)	23 (6.2)
Diarrhoea	14 (3.7)	4 (1.1)
Pancreatitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Abdominal pain	2 (0.5)	1 (0.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Gastrointestinal toxicity	1 (0.3)	1 (0.3)
Haematochezia	1 (0.3)	1 (0.3)
Melaena	1 (0.3)	1 (0.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	1 (0.3)
Ascites	0 (0.0)	2 (0.5)
Colitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Enterocolitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
Vomiting	2 (0.5)	0 (0.0)
Abdominal adhesions	0 (0.0)	1 (0.3)
Abdominal wall haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Anal fistula	0 (0.0)	1 (0.3)
Anal inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Constipation	1 (0.3)	0 (0.0)
Duodenal perforation	1 (0.3)	0 (0.0)
Enteritis	0 (0.0)	1 (0.3)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastroesophageal reflux disease	0 (0.0)	1 (0.3)
Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (0.3)
Ileus	1 (0.3)	0 (0.0)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Small intestinal obstruction	1 (0.3)	0 (0.0)
Stomatitis	0 (0.0)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	15 (4.0)	11 (2.9)
Pyrexia	3 (0.8)	1 (0.3)
Asthenia	2 (0.5)	2 (0.5)
Chest pain	2 (0.5)	1 (0.3)
Death	1 (0.3)	1 (0.3)
Mucosal inflammation	1 (0.3)	1 (0.3)
Non-cardiac chest pain	1 (0.3)	1 (0.3)
Fatigue	0 (0.0)	2 (0.5)
Oedema peripheral	2 (0.5)	0 (0.0)
Condition aggravated	1 (0.3)	0 (0.0)
Gait disturbance	1 (0.3)	0 (0.0)
General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (0.3)
Malaise	1 (0.3)	0 (0.0)
Strangulated hernia	1 (0.3)	0 (0.0)
Sudden cardiac death	1 (0.3)	0 (0.0)
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	15 (4.0)	7 (1.9)
Hepatic function abnormal	4 (1.1)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	2 (0.5)	1 (0.3)
Cholecystitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholecystitis acute	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholelithiasis	0 (0.0)	2 (0.5)
Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
Hepatitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.3)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hepatic cirrhosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.3)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	1 (0.3)
Immune system disorders	2 (0.5)	1 (0.3)
Anaphylactic reaction	1 (0.3)	0 (0.0)
Contrast media allergy	1 (0.3)	0 (0.0)
Contrast media reaction	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.3)
Infections and infestations	27 (7.2)	36 (9.7)
Pneumonia	5 (1.3)	12 (3.2)
Urinary tract infection	2 (0.5)	4 (1.1)
Sepsis	1 (0.3)	3 (0.8)
Appendicitis	2 (0.5)	1 (0.3)
Cellulitis	2 (0.5)	1 (0.3)
Gastroenteritis	3 (0.8)	0 (0.0)
Herpes zoster	2 (0.5)	1 (0.3)
Influenza	2 (0.5)	1 (0.3)
Lower respiratory tract infection	1 (0.3)	2 (0.5)
Lung infection	1 (0.3)	1 (0.3)
Peritonitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Acute hepatitis C	0 (0.0)	1 (0.3)
Anal abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Bacterial sepsis	0 (0.0)	1 (0.3)
Bronchitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Clostridium difficile colitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Colonic abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Enterocolitis infectious	0 (0.0)	1 (0.3)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Fournier's gangrene	1 (0.3)	0 (0.0)
Labyrinthitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Necrotising fasciitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Oral fungal infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Osteomyelitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Pancreas infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Perineal abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Periodontitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Peritonsillar abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Vascular device infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Wound infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (1.6)	7 (1.9)
Carbon monoxide poisoning	0 (0.0)	1 (0.3)
Comminuted fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Femur fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Fibula fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Head injury	0 (0.0)	1 (0.3)
Hip fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Incisional hernia	0 (0.0)	1 (0.3)
Multiple fractures	1 (0.3)	0 (0.0)
Pelvic fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Postoperative respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.3)
Radiation necrosis	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Rib fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Tibia fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Traumatic haemothorax	1 (0.3)	0 (0.0)
Wound dehiscence	1 (0.3)	0 (0.0)
Investigations	12 (3.2)	4 (1.1)
Alanine aminotransferase increased	5 (1.3)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	4 (1.1)	0 (0.0)
Platelet count decreased	0 (0.0)	3 (0.8)
Hepatic enzyme increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Liver function test increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood electrolytes abnormal	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood pressure decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Transaminases increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	21 (5.6)	13 (3.5)
Dehydration	7 (1.9)	5 (1.3)
Hyponatraemia	1 (0.3)	4 (1.1)
Hyperkalaemia	2 (0.5)	2 (0.5)
Hyperglycaemia	3 (0.8)	0 (0.0)
Hypokalaemia	1 (0.3)	1 (0.3)
Diabetes mellitus	2 (0.5)	0 (0.0)
Gout	2 (0.5)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypercalcaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypoglycaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypophosphataemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Ketoacidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	11 (2.9)	4 (1.1)
Back pain	2 (0.5)	1 (0.3)
Musculoskeletal chest pain	1 (0.3)	1 (0.3)
Myositis	2 (0.5)	0 (0.0)
Arthralgia	0 (0.0)	1 (0.3)
Arthritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Muscular weakness	1 (0.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Myalgia	1 (0.3)	0 (0.0)
Neck pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	1 (0.3)
Pathological fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.3)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (1.3)	7 (1.9)
Colon cancer	1 (0.3)	1 (0.3)
Cancer pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Endometrial cancer	1 (0.3)	0 (0.0)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.3)
Paraneoplastic syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Plasma cell myeloma	1 (0.3)	0 (0.0)
Prostate cancer	0 (0.0)	1 (0.3)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Prostatic adenoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Squamous cell carcinoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Squamous cell carcinoma of skin	1 (0.3)	0 (0.0)
Nervous system disorders	17 (4.5)	11 (2.9)
Cerebrovascular accident	3 (0.8)	2 (0.5)
Headache	3 (0.8)	1 (0.3)
Myasthenia gravis	4 (1.1)	0 (0.0)
Cerebral infarction	2 (0.5)	1 (0.3)
Aphasia	0 (0.0)	1 (0.3)
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.3)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Cervical cord compression	1 (0.3)	0 (0.0)
Epilepsy	0 (0.0)	1 (0.3)
Facial paresis	1 (0.3)	0 (0.0)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.3)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.3)
Ischaemic stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
Pachymeningitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Presyncope	0 (0.0)	1 (0.3)
Seizure	0 (0.0)	1 (0.3)
Transient ischaemic attack	1 (0.3)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	2 (0.5)	1 (0.3)
Confusional state	1 (0.3)	0 (0.0)
Dependence	1 (0.3)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal and urinary disorders	19 (5.1)	5 (1.3)
Acute kidney injury	8 (2.1)	2 (0.5)
Haematuria	1 (0.3)	1 (0.3)
Calculus urinary	2 (0.5)	0 (0.0)
Chronic kidney disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Nephritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Nephropathy toxic	1 (0.3)	0 (0.0)
Proteinuria	1 (0.3)	0 (0.0)
Renal colic	1 (0.3)	0 (0.0)
Renal failure	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal impairment	1 (0.3)	0 (0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	1 (0.3)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	1 (0.3)	0 (0.0)
Prostatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	22 (5.9)	10 (2.7)
Pulmonary embolism	5 (1.3)	6 (1.6)
Pneumonitis	6 (1.6)	0 (0.0)
Dyspnoea	3 (0.8)	0 (0.0)
Haemoptysis	0 (0.0)	3 (0.8)
Pleural effusion	1 (0.3)	1 (0.3)
Pneumonia aspiration	1 (0.3)	1 (0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.5)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	1 (0.3)	0 (0.0)
Epiglottic cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypoxia	1 (0.3)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.3)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Pulmonary artery thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory failure	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (1.3)	1 (0.3)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	2 (0.5)	0 (0.0)
Angioedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.3)
Rash maculo-papular	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin ulcer	1 (0.3)	0 (0.0)
Vascular disorders	5 (1.3)	4 (1.1)
Hypertension	0 (0.0)	2 (0.5)
Circulatory collapse	1 (0.3)	0 (0.0)
Deep vein thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypertensive crisis	0 (0.0)	1 (0.3)
Peripheral artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Shock	0 (0.0)	1 (0.3)
Venous thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Venous thrombosis limb	1 (0.3)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for 90 days for serious adverse event monitoring		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.		

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-15: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Subjects with one or more adverse events	29 (52.7)	25 (48.1)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.8)	3 (5.8)
Anaemia	1 (1.8)	1 (1.9)
Anaemia of malignant disease	0 (0.0)	1 (1.9)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac disorders	2 (3.6)	5 (9.6)
Cardiac arrest	0 (0.0)	2 (3.8)
Cardiac amyloidosis	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (1.9)
Myocardial infarction	1 (1.8)	0 (0.0)
Myocarditis	1 (1.8)	0 (0.0)
Endocrine disorders	1 (1.8)	1 (1.9)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hypothyroidism	0 (0.0)	1 (1.9)
Adrenal insufficiency	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	3 (5.5)	5 (9.6)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (3.8)
Vomiting	0 (0.0)	2 (3.8)
Diarrhoea	2 (3.6)	0 (0.0)
Gastrointestinal angiodysplasia	0 (0.0)	1 (1.9)
Mouth haemorrhage	0 (0.0)	1 (1.9)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	1 (1.9)
Colitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastrointestinal perforation	1 (1.8)	0 (0.0)
Pneumatosis intestinalis	1 (1.8)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	1 (1.8)	5 (9.6)
Asthenia	1 (1.8)	2 (3.8)
Fatigue	0 (0.0)	1 (1.9)
General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (1.9)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	1 (1.9)
Hepatobiliary disorders	5 (9.1)	1 (1.9)
Hepatic pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Autoimmune hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatotoxicity	1 (1.8)	0 (0.0)
Infections and infestations	4 (7.3)	4 (7.7)
Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (1.9)
Klebsiella infection	0 (0.0)	1 (1.9)
Perihepatic abscess	0 (0.0)	1 (1.9)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (1.9)
Clostridium difficile infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Sepsis	1 (1.8)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Urinary tract infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (3.6)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (1.8)	0 (0.0)
Tendon rupture	1 (1.8)	0 (0.0)
Investigations	1 (1.8)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	4 (7.3)	4 (7.7)
Dehydration	1 (1.8)	1 (1.9)
Hyponatraemia	1 (1.8)	1 (1.9)
Hypercalcaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Decreased appetite	1 (1.8)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	1 (1.8)	0 (0.0)
Failure to thrive	1 (1.8)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (3.6)	1 (1.9)
Pathological fracture	0 (0.0)	1 (1.9)
Arthralgia	1 (1.8)	0 (0.0)
Bone pain	1 (1.8)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> System Organ Class <sup>c</sup> PT <sup>d</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
Muskuloskeletal chest pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.8)	2 (3.8)
Cancer pain	0 (0.0)	2 (3.8)
Tumour pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Nervous system disorders	3 (5.5)	0 (0.0)
Spinal cord compression	2 (3.6)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident	1 (1.8)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (1.9)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (1.9)
Renal and urinary disorders	2 (3.6)	2 (3.8)
Acute kidney injury	1 (1.8)	1 (1.9)
Haematuria	0 (0.0)	1 (1.9)
Nephritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.6)	5 (9.6)
Dyspnoea	0 (0.0)	2 (3.8)
Pulmonary embolism	0 (0.0)	2 (3.8)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (1.9)
Pleural effusion	1 (1.8)	0 (0.0)
Pulmonary thrombosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.8)	1 (1.9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0 (0.0)	1 (1.9)
Drug eruption	1 (1.8)	0 (0.0)
Vascular disorders	2 (3.6)	0 (0.0)
Hypertension	2 (3.6)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for 90 days for serious adverse event monitoring		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.		

**Anhang 4-G2.3: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT)**

Tabelle 4G-16: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> System Organ Class <sup>c</sup> PT <sup>d</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 429	Sunitinib N <sup>e</sup> = 425
Subjects with one or more adverse events	340 (79.3)	315 (74.1)
Blood and lymphatic system disorders	7 (1.6)	83 (19.5)
Neutropenia	1 (0.2)	29 (6.8)
Anaemia	3 (0.7)	25 (5.9)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	25 (5.9)
Leukopenia	0 (0.0)	6 (1.4)
Lymphopenia	1 (0.2)	2 (0.5)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Anaemia macrocytic	0 (0.0)	1 (0.2)
Anaemia of malignant disease	0 (0.0)	1 (0.2)
Cytopenia	1 (0.2)	0 (0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (0.2)
Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Leukocytosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Normocytic anaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac disorders	22 (5.1)	15 (3.5)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	3 (0.7)
Atrial fibrillation	4 (0.9)	1 (0.2)
Cardiac arrest	2 (0.5)	2 (0.5)
Cardiac failure	2 (0.5)	2 (0.5)
Myocardial infarction	4 (0.9)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	2 (0.5)
Cardiac ventricular thrombosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Myocarditis	2 (0.5)	0 (0.0)
Atrial flutter	1 (0.2)	1 (0.2)
Angina unstable	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrial thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac amyloidosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac failure acute	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac tamponade	0 (0.0)	1 (0.2)
Coronary artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Endocrine disorders	16 (3.7)	1 (0.2)
Hyperthyroidism	5 (1.2)	0 (0.0)
Hypophysitis	5 (1.2)	0 (0.0)
Adrenal insufficiency	4 (0.9)	0 (0.0)
Hypothyroidism	1 (0.2)	1 (0.2)
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	1 (0.2)	0 (0.0)
Glucocorticoid deficiency	1 (0.2)	0 (0.0)
Thyroiditis	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye disorders	3 (0.7)	1 (0.2)
Cataract	0 (0.0)	1 (0.2)
Diplopia	1 (0.2)	0 (0.0)
Glaucoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Strabismus	1 (0.2)	0 (0.0)
Vitreous floaters	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	75 (17.5)	64 (15.1)
Diarrhoea	49 (11.4)	22 (5.2)
Stomatitis	5 (1.2)	9 (2.1)
Nausea	4 (0.9)	4 (0.9)
Vomiting	1 (0.2)	5 (1.2)
Colitis	5 (1.2)	0 (0.0)
Abdominal pain	4 (0.9)	1 (0.2)
Pancreatitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Abdominal pain upper	3 (0.7)	1 (0.2)
Ascites	1 (0.2)	3 (0.7)
Gastritis	2 (0.5)	1 (0.2)
Gastroesophageal reflux disease	0 (0.0)	3 (0.7)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	2 (0.5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Dysphagia	2 (0.5)	0 (0.0)
Enterocolitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Mouth haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Abdominal pain lower	1 (0.2)	1 (0.2)
Constipation	1 (0.2)	1 (0.2)
Haematochezia	1 (0.2)	1 (0.2)
Abdominal adhesions	0 (0.0)	1 (0.2)
Abdominal wall haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Anal fistula	0 (0.0)	1 (0.2)
Anal inflammation	0 (0.0)	1 (0.2)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	1 (0.2)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dental caries	0 (0.0)	1 (0.2)
Duodenal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyspepsia	0 (0.0)	1 (0.2)
Enteritis	0 (0.0)	1 (0.2)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.2)	0 (0.0)
Eructation	0 (0.0)	1 (0.2)
Gastrointestinal angiodysplasia	0 (0.0)	1 (0.2)
Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal toxicity	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (0.2)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Mouth ulceration	0 (0.0)	1 (0.2)
Odynophagia	1 (0.2)	0 (0.0)
Oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Pneumatosis intestinalis	1 (0.2)	0 (0.0)
Small intestinal obstruction	1 (0.2)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	41 (9.6)	58 (13.6)
Fatigue	14 (3.3)	28 (6.6)
Asthenia	11 (2.6)	14 (3.3)
Mucosal inflammation	4 (0.9)	8 (1.9)
Chest pain	1 (0.2)	7 (1.6)
General physical health deterioration	1 (0.2)	3 (0.7)
Oedema peripheral	3 (0.7)	1 (0.2)
Gait disturbance	2 (0.5)	0 (0.0)
Death	1 (0.2)	1 (0.2)
Non-cardiac chest pain	1 (0.2)	1 (0.2)
Catheter site inflammation	1 (0.2)	0 (0.0)
Chills	0 (0.0)	1 (0.2)
Condition aggravated	1 (0.2)	0 (0.0)
Face oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Influenza like illness	1 (0.2)	0 (0.0)
Localised oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Malaise	1 (0.2)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Strangulated hernia	1 (0.2)	0 (0.0)
Sudden cardiac death	1 (0.2)	0 (0.0)
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	29 (6.8)	13 (3.1)
Hepatic function abnormal	7 (1.6)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Hepatitis	6 (1.4)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	3 (0.7)	3 (0.7)
Hepatotoxicity	4 (0.9)	0 (0.0)
Cholecystitis	1 (0.2)	2 (0.5)
Autoimmune hepatitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Cholelithiasis	0 (0.0)	2 (0.5)
Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
Cholecystitis acute	1 (0.2)	1 (0.2)
Hepatic pain	1 (0.2)	1 (0.2)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Cholestasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatic cirrhosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.2)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Jaundice	0 (0.0)	1 (0.2)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	1 (0.2)
Immune system disorders	2 (0.5)	2 (0.5)
Contrast media allergy	1 (0.2)	1 (0.2)
Anaphylactic reaction	1 (0.2)	0 (0.0)
Contrast media reaction	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.2)
Infections and infestations	37 (8.6)	50 (11.8)
Pneumonia	5 (1.2)	13 (3.1)
Urinary tract infection	5 (1.2)	5 (1.2)
Sepsis	2 (0.5)	3 (0.7)
Influenza	2 (0.5)	2 (0.5)
Lower respiratory tract infection	2 (0.5)	2 (0.5)
Gastroenteritis	3 (0.7)	1 (0.2)
Appendicitis	2 (0.5)	1 (0.2)
Cellulitis	1 (0.2)	2 (0.5)
Herpes zoster	2 (0.5)	1 (0.2)
Bronchitis	0 (0.0)	2 (0.5)
Diverticulitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Periodontitis	0 (0.0)	2 (0.5)
Osteomyelitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Peritonitis	1 (0.2)	1 (0.2)
Subcutaneous abscess	1 (0.2)	1 (0.2)
Upper respiratory tract infection	1 (0.2)	1 (0.2)
Abscess oral	0 (0.0)	1 (0.2)
Acute hepatitis C	0 (0.0)	1 (0.2)
Anal abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Bacterial sepsis	0 (0.0)	1 (0.2)
Clostridium difficile colitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Clostridium difficile infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Colonic abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Enterocolitis infectious	0 (0.0)	1 (0.2)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Fournier's gangrene	1 (0.2)	0 (0.0)
Infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Klebsiella infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Labyrinthitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Lung infection	0 (0.0)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Necrotising fasciitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral candidiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral fungal infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Pancreas infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Paronychia	1 (0.2)	0 (0.0)
Perihepatic abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Perineal abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Peritonsillar abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Postoperative wound infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Pulpitis dental	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Tooth abscess	0 (0.0)	1 (0.2)
Vascular device infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Wound infection	1 (0.2)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	8 (1.9)	7 (1.6)
Comminuted fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Femur fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Fibula fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Head injury	0 (0.0)	1 (0.2)
Hip fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Humerus fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Incisional hernia	0 (0.0)	1 (0.2)
Multiple fractures	1 (0.2)	0 (0.0)
Pelvic fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Post-traumatic pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Postoperative respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.2)
Procedural pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Radiation necrosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Rib fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Tendon rupture	1 (0.2)	0 (0.0)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.2)	0 (0.0)
Tibia fracture	0 (0.0)	1 (0.2)
Traumatic haemothorax	1 (0.2)	0 (0.0)
Wound dehiscence	1 (0.2)	0 (0.0)
Investigations	105 (24.5)	86 (20.2)
Alanine aminotransferase increased	57 (13.3)	13 (3.1)
Aspartate aminotransferase increased	30 (7.0)	10 (2.4)
Platelet count decreased	1 (0.2)	31 (7.3)
Neutrophil count decreased	1 (0.2)	30 (7.1)
Weight decreased	20 (4.7)	1 (0.2)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	12 (2.8)
Blood pressure increased	7 (1.6)	2 (0.5)
Lymphocyte count decreased	5 (1.2)	4 (0.9)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (0.7)	6 (1.4)
Blood bilirubin increased	4 (0.9)	4 (0.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (0.9)	2 (0.5)
Blood creatinine increased	2 (0.5)	3 (0.7)
Lipase increased	2 (0.5)	2 (0.5)
Amylase increased	0 (0.0)	3 (0.7)
Blood lactate dehydrogenase increased	3 (0.7)	0 (0.0)
Blood potassium increased	3 (0.7)	0 (0.0)
Blood pressure abnormal	1 (0.2)	2 (0.5)
Hepatic enzyme increased	3 (0.7)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Liver function test increased	3 (0.7)	0 (0.0)
Bilirubin conjugated increased	0 (0.0)	2 (0.5)
Blood phosphorus decreased	1 (0.2)	1 (0.2)
International normalised ratio increased	1 (0.2)	1 (0.2)
Aspartate aminotransferase	1 (0.2)	0 (0.0)
Band neutrophil count decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood electrolytes abnormal	0 (0.0)	1 (0.2)
Blood glucose decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood pressure decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Cortisol decreased	1 (0.2)	0 (0.0)
Haematocrit increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Haemoglobin increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Neutrophil percentage decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Protein urine present	0 (0.0)	1 (0.2)
Prothrombin level	0 (0.0)	1 (0.2)
Red blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (0.2)
Transaminases increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Weight increased	0 (0.0)	1 (0.2)
Metabolism and nutrition disorders	71 (16.6)	60 (14.1)
Hyponatraemia	12 (2.8)	13 (3.1)
Dehydration	10 (2.3)	8 (1.9)
Hypophosphataemia	2 (0.5)	15 (3.5)
Decreased appetite	13 (3.0)	3 (0.7)
Hypokalaemia	8 (1.9)	6 (1.4)
Hyperkalaemia	10 (2.3)	4 (0.9)
Hyperglycaemia	10 (2.3)	2 (0.5)
Hypercalcaemia	3 (0.7)	5 (1.2)
Hypertriglyceridaemia	2 (0.5)	4 (0.9)
Diabetes mellitus	4 (0.9)	1 (0.2)
Gout	4 (0.9)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	4 (0.9)
Hypoglycaemia	3 (0.7)	1 (0.2)
Electrolyte imbalance	2 (0.5)	1 (0.2)
Hypoalbuminaemia	1 (0.2)	2 (0.5)
Hyperuricaemia	1 (0.2)	1 (0.2)
Acidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Cell death	0 (0.0)	1 (0.2)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Failure to thrive	1 (0.2)	0 (0.0)
Hyperamylasaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Hyperlipasaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypermagnesaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypernatraemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (6.3)	21 (4.9)
Back pain	4 (0.9)	8 (1.9)
Pain in extremity	4 (0.9)	4 (0.9)
Arthralgia	4 (0.9)	3 (0.7)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Musculoskeletal pain	5 (1.2)	0 (0.0)
Bone pain	2 (0.5)	2 (0.5)
Musculoskeletal chest pain	1 (0.2)	2 (0.5)
Arthritis	2 (0.5)	0 (0.0)
Muscular weakness	2 (0.5)	0 (0.0)
Spinal pain	2 (0.5)	0 (0.0)
Pathological fracture	1 (0.2)	1 (0.2)
Groin pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypercreatinemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Myalgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Myositis	1 (0.2)	0 (0.0)
Neck pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	1 (0.2)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.2)	0 (0.0)
Soft tissue necrosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (0.9)	10 (2.4)
Cancer pain	1 (0.2)	3 (0.7)
Colon cancer	0 (0.0)	1 (0.2)
Endometrial cancer	1 (0.2)	0 (0.0)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.2)
Paraneoplastic syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Plasma cell myeloma	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostate cancer	0 (0.0)	1 (0.2)
Prostatic adenoma	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal cancer metastatic	0 (0.0)	1 (0.2)
Tumour pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Nervous system disorders	32 (7.5)	16 (3.8)
Syncope	6 (1.4)	3 (0.7)
Cerebrovascular accident	4 (0.9)	2 (0.5)
Headache	4 (0.9)	2 (0.5)
Presyncope	2 (0.5)	1 (0.2)
Myasthenia gravis	2 (0.5)	0 (0.0)
Spinal cord compression	2 (0.5)	0 (0.0)
Cerebral infarction	1 (0.2)	1 (0.2)
Aphasia	0 (0.0)	1 (0.2)
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.2)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Cervical cord compression	1 (0.2)	0 (0.0)
Dysgeusia	1 (0.2)	0 (0.0)
Epilepsy	0 (0.0)	1 (0.2)
Facial paresis	1 (0.2)	0 (0.0)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.2)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypertonia	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypotonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Ischaemic stroke	1 (0.2)	0 (0.0)
Lacunar infarction	1 (0.2)	0 (0.0)
Lethargy	0 (0.0)	1 (0.2)
Occipital neuralgia	0 (0.0)	1 (0.2)
Pachymeningitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Paraparesis	1 (0.2)	0 (0.0)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.2)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Seizure	0 (0.0)	1 (0.2)
Somnolence	1 (0.2)	0 (0.0)
Vlith nerve paralysis	1 (0.2)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	4 (0.9)	5 (1.2)
Depression	2 (0.5)	2 (0.5)
Mental fatigue	0 (0.0)	2 (0.5)
Suicide attempt	0 (0.0)	2 (0.5)
Confusional state	1 (0.2)	0 (0.0)
Dependence	1 (0.2)	0 (0.0)
Emotional disorder	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	35 (8.2)	16 (3.8)
Proteinuria	14 (3.3)	6 (1.4)
Acute kidney injury	9 (2.1)	5 (1.2)
Haematuria	3 (0.7)	3 (0.7)
Renal failure	2 (0.5)	1 (0.2)
Calculus urinary	2 (0.5)	0 (0.0)
Nephritis	2 (0.5)	0 (0.0)
Chronic kidney disease	1 (0.2)	1 (0.2)
Albuminuria	1 (0.2)	0 (0.0)
Azotaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Cystitis haemorrhagic	0 (0.0)	1 (0.2)
Nephropathy toxic	1 (0.2)	0 (0.0)
Renal colic	1 (0.2)	0 (0.0)
Renal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal impairment	1 (0.2)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	2 (0.5)	1 (0.2)
Balanoposthitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Prostatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Scrotal oedema	0 (0.0)	1 (0.2)
Scrotal pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	29 (6.8)	21 (4.9)
Pulmonary embolism	8 (1.9)	8 (1.9)
Dyspnoea	8 (1.9)	5 (1.2)
Pleural effusion	3 (0.7)	2 (0.5)
Cough	1 (0.2)	2 (0.5)
Haemoptysis	0 (0.0)	3 (0.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypoxia	2 (0.5)	0 (0.0)
Pneumonitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Pneumonia aspiration	1 (0.2)	1 (0.2)
Respiratory failure	1 (0.2)	1 (0.2)
Dysphonia	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	1 (0.2)	0 (0.0)
Epiglottic cyst	1 (0.2)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Pharyngeal erythema	1 (0.2)	0 (0.0)
Pulmonary artery thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Pulmonary thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	35 (8.2)	25 (5.9)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	22 (5.1)	17 (4.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 429	Sunitinib N <sup>e</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Rash	2 (0.5)	2 (0.5)
Pruritus	2 (0.5)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	2 (0.5)	0 (0.0)
Drug eruption	1 (0.2)	1 (0.2)
Alopecia	0 (0.0)	1 (0.2)
Angioedema	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis acneiform	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis bullous	0 (0.0)	1 (0.2)
Dry skin	1 (0.2)	0 (0.0)
Erythema	1 (0.2)	0 (0.0)
Penile ulceration	1 (0.2)	0 (0.0)
Purpura	0 (0.0)	1 (0.2)
Rash generalised	1 (0.2)	0 (0.0)
Scar pain	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin depigmentation	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin toxicity	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin ulcer	1 (0.2)	0 (0.0)
Vascular disorders	107 (24.9)	86 (20.2)
Hypertension	100 (23.3)	82 (19.3)
Hypotension	2 (0.5)	0 (0.0)
Venous thrombosis limb	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypertensive crisis	1 (0.2)	1 (0.2)
Vena cava thrombosis	1 (0.2)	1 (0.2)
Arterial stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Circulatory collapse	1 (0.2)	0 (0.0)
Deep vein thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Labile hypertension	1 (0.2)	0 (0.0)
Peripheral artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Shock	0 (0.0)	1 (0.2)
Thrombosis	0 (0.0)	1 (0.2)
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)</p> <p>c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding</p> <p>d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded</p> <p>e: Number of patients: all-subjects-as-treated</p> <p>PT: Preferred terms.</p>		

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-17: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> System Organ Class <sup>c</sup> PT <sup>d</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
Subjects with one or more adverse events	298 (79.7)	271 (72.7)
Blood and lymphatic system disorders	5 (1.3)	72 (19.3)
Neutropenia	1 (0.3)	28 (7.5)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	23 (6.2)
Anaemia	1 (0.3)	19 (5.1)
Leukopenia	0 (0.0)	6 (1.6)
Lymphopenia	1 (0.3)	2 (0.5)
Anaemia macrocytic	0 (0.0)	1 (0.3)
Cytopenia	1 (0.3)	0 (0.0)
Disseminated intravascular coagulation	0 (0.0)	1 (0.3)
Leukocytosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac disorders	20 (5.3)	10 (2.7)
Atrial fibrillation	4 (1.1)	1 (0.3)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	3 (0.8)
Cardiac failure	2 (0.5)	2 (0.5)
Myocardial infarction	3 (0.8)	0 (0.0)
Atrial flutter	1 (0.3)	1 (0.3)
Cardiac arrest	2 (0.5)	0 (0.0)
Cardiac ventricular thrombosis	2 (0.5)	0 (0.0)
Angina unstable	1 (0.3)	0 (0.0)
Atrial thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure acute	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac tamponade	0 (0.0)	1 (0.3)
Coronary artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Myocarditis	1 (0.3)	0 (0.0)
Endocrine disorders	15 (4.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	5 (1.3)	0 (0.0)
Hypophysitis	5 (1.3)	0 (0.0)
Adrenal insufficiency	3 (0.8)	0 (0.0)
Adrenocorticotrophic hormone deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
Glucocorticoid deficiency	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypothyroidism	1 (0.3)	0 (0.0)
Thyroiditis	1 (0.3)	0 (0.0)
Eye disorders	3 (0.8)	1 (0.3)
Cataract	0 (0.0)	1 (0.3)
Diplopia	1 (0.3)	0 (0.0)
Glaucoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Strabismus	1 (0.3)	0 (0.0)
Vitreous floaters	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	69 (18.4)	58 (15.5)
Diarrhoea	45 (12.0)	22 (5.9)
Stomatitis	4 (1.1)	9 (2.4)
Nausea	4 (1.1)	4 (1.1)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Abdominal pain	4 (1.1)	1 (0.3)
Ascites	1 (0.3)	3 (0.8)
Colitis	4 (1.1)	0 (0.0)
Pancreatitis	2 (0.5)	2 (0.5)
Abdominal pain upper	2 (0.5)	1 (0.3)
Gastritis	2 (0.5)	1 (0.3)
Gastroesophageal reflux disease	0 (0.0)	3 (0.8)
Vomiting	1 (0.3)	2 (0.5)
Abdominal pain lower	1 (0.3)	1 (0.3)
Constipation	1 (0.3)	1 (0.3)
Haematochezia	1 (0.3)	1 (0.3)
Dysphagia	2 (0.5)	0 (0.0)
Enterocolitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Abdominal adhesions	0 (0.0)	1 (0.3)
Abdominal wall haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Anal fistula	0 (0.0)	1 (0.3)
Anal inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Aphthous ulcer	0 (0.0)	1 (0.3)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Dental caries	0 (0.0)	1 (0.3)
Duodenal perforation	1 (0.3)	0 (0.0)
Dyspepsia	0 (0.0)	1 (0.3)
Enteritis	0 (0.0)	1 (0.3)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.3)	0 (0.0)
Eructation	0 (0.0)	1 (0.3)
Gastrointestinal toxicity	1 (0.3)	0 (0.0)
Haemorrhoids	0 (0.0)	1 (0.3)
Mallory-Weiss syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Mouth haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Mouth ulceration	0 (0.0)	1 (0.3)
Odynophagia	1 (0.3)	0 (0.0)
Oesophagitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Small intestinal obstruction	1 (0.3)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	38 (10.2)	46 (12.3)
Fatigue	12 (3.2)	23 (6.2)
Asthenia	10 (2.7)	12 (3.2)
Mucosal inflammation	4 (1.1)	6 (1.6)
Chest pain	1 (0.3)	7 (1.9)
General physical health deterioration	1 (0.3)	2 (0.5)
Oedema peripheral	3 (0.8)	0 (0.0)
Death	1 (0.3)	1 (0.3)
Non-cardiac chest pain	1 (0.3)	1 (0.3)
Gait disturbance	2 (0.5)	0 (0.0)
Catheter site inflammation	1 (0.3)	0 (0.0)
Chills	0 (0.0)	1 (0.3)
Condition aggravated	1 (0.3)	0 (0.0)
Face oedema	0 (0.0)	1 (0.3)
Influenza like illness	1 (0.3)	0 (0.0)
Malaise	1 (0.3)	0 (0.0)
Pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Strangulated hernia	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> System Organ Class <sup>c</sup> PT <sup>d</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
Sudden cardiac death	1 (0.3)	0 (0.0)
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	24 (6.4)	10 (2.7)
Hepatic function abnormal	6 (1.6)	0 (0.0)
Hepatitis	5 (1.3)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	2 (0.5)	2 (0.5)
Hepatotoxicity	3 (0.8)	0 (0.0)
Cholecystitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholecystitis acute	1 (0.3)	1 (0.3)
Cholelithiasis	0 (0.0)	2 (0.5)
Drug-induced liver injury	2 (0.5)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Cholangitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Cholestasis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatic cirrhosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatic pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.3)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Jaundice	0 (0.0)	1 (0.3)
Jaundice cholestatic	0 (0.0)	1 (0.3)
Immune system disorders	2 (0.5)	2 (0.5)
Contrast media allergy	1 (0.3)	1 (0.3)
Anaphylactic reaction	1 (0.3)	0 (0.0)
Contrast media reaction	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.3)
Infections and infestations	32 (8.6)	45 (12.1)
Pneumonia	5 (1.3)	12 (3.2)
Urinary tract infection	3 (0.8)	4 (1.1)
Sepsis	1 (0.3)	3 (0.8)
Influenza	2 (0.5)	2 (0.5)
Lower respiratory tract infection	2 (0.5)	2 (0.5)
Appendicitis	2 (0.5)	1 (0.3)
Cellulitis	1 (0.3)	2 (0.5)
Gastroenteritis	3 (0.8)	0 (0.0)
Herpes zoster	2 (0.5)	1 (0.3)
Osteomyelitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Peritonitis	1 (0.3)	1 (0.3)
Subcutaneous abscess	1 (0.3)	1 (0.3)
Bronchitis	0 (0.0)	2 (0.5)
Diverticulitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Periodontitis	0 (0.0)	2 (0.5)
Abscess oral	0 (0.0)	1 (0.3)
Acute hepatitis C	0 (0.0)	1 (0.3)
Anal abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Bacterial sepsis	0 (0.0)	1 (0.3)
Clostridium difficile colitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Colonic abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Enterocolitis infectious	0 (0.0)	1 (0.3)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Fournier's gangrene	1 (0.3)	0 (0.0)
Labyrinthitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Lung infection	0 (0.0)	1 (0.3)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Necrotising fasciitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Oral candidiasis	1 (0.3)	0 (0.0)
Oral fungal infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Pancreas infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Paronychia	1 (0.3)	0 (0.0)
Perineal abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Peritonsillar abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Pulpitis dental	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Tooth abscess	0 (0.0)	1 (0.3)
Upper respiratory tract infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Vascular device infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Wound infection	1 (0.3)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (1.6)	6 (1.6)
Comminuted fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Femur fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Fibula fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Head injury	0 (0.0)	1 (0.3)
Hip fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Incisional hernia	0 (0.0)	1 (0.3)
Multiple fractures	1 (0.3)	0 (0.0)
Pelvic fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Post-traumatic pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Postoperative respiratory failure	0 (0.0)	1 (0.3)
Radiation necrosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Rib fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Thoracic vertebral fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Tibia fracture	0 (0.0)	1 (0.3)
Traumatic haemothorax	1 (0.3)	0 (0.0)
Wound dehiscence	1 (0.3)	0 (0.0)
Investigations	97 (25.9)	80 (21.4)
Alanine aminotransferase increased	53 (14.2)	13 (3.5)
Aspartate aminotransferase increased	27 (7.2)	10 (2.7)
Neutrophil count decreased	1 (0.3)	30 (8.0)
Platelet count decreased	1 (0.3)	30 (8.0)
Weight decreased	20 (5.3)	1 (0.3)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	11 (2.9)
Blood pressure increased	6 (1.6)	2 (0.5)
Lymphocyte count decreased	5 (1.3)	3 (0.8)
Blood alkaline phosphatase increased	2 (0.5)	4 (1.1)
Blood bilirubin increased	3 (0.8)	3 (0.8)
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (1.1)	2 (0.5)
Blood creatinine increased	2 (0.5)	3 (0.8)
Lipase increased	2 (0.5)	2 (0.5)
Amylase increased	0 (0.0)	3 (0.8)
Blood potassium increased	3 (0.8)	0 (0.0)
Blood pressure abnormal	1 (0.3)	2 (0.5)
Liver function test increased	3 (0.8)	0 (0.0)
Blood phosphorus decreased	1 (0.3)	1 (0.3)
Bilirubin conjugated increased	0 (0.0)	2 (0.5)
Blood lactate dehydrogenase increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase	1 (0.3)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Band neutrophil count decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood electrolytes abnormal	0 (0.0)	1 (0.3)
Blood glucose decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood pressure decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Cortisol decreased	1 (0.3)	0 (0.0)
Haematocrit increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Haemoglobin decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
International normalised ratio increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Neutrophil percentage decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Protein urine present	0 (0.0)	1 (0.3)
Red blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (0.3)
Transaminases increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Weight increased	0 (0.0)	1 (0.3)
Metabolism and nutrition disorders	64 (17.1)	44 (11.8)
Hyponatraemia	10 (2.7)	11 (2.9)
Dehydration	9 (2.4)	6 (1.6)
Decreased appetite	11 (2.9)	3 (0.8)
Hyperkalaemia	9 (2.4)	4 (1.1)
Hypokalaemia	8 (2.1)	5 (1.3)
Hyperglycaemia	10 (2.7)	2 (0.5)
Hypophosphataemia	2 (0.5)	8 (2.1)
Hypertriglyceridaemia	2 (0.5)	4 (1.1)
Diabetes mellitus	4 (1.1)	1 (0.3)
Gout	4 (1.1)	0 (0.0)
Hypercalcaemia	3 (0.8)	1 (0.3)
Hypomagnesaemia	0 (0.0)	4 (1.1)
Hypoglycaemia	3 (0.8)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	1 (0.3)	1 (0.3)
Hyperuricaemia	1 (0.3)	1 (0.3)
Hypoalbuminaemia	1 (0.3)	1 (0.3)
Acidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hyperamylasaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Hyperlipasaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypermagnesaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypernatraemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypocalcaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Ketoacidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (4.5)	19 (5.1)
Back pain	3 (0.8)	7 (1.9)
Arthralgia	3 (0.8)	3 (0.8)
Pain in extremity	2 (0.5)	4 (1.1)
Bone pain	1 (0.3)	1 (0.3)
Arthritis	2 (0.5)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	2 (0.5)
Groin pain	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypercreatinaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Muscular weakness	1 (0.3)	0 (0.0)
Musculoskeletal pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Myalgia	1 (0.3)	0 (0.0)
Myositis	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Neck pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Osteonecrosis of jaw	0 (0.0)	1 (0.3)
Pathological fracture	1 (0.3)	0 (0.0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.3)	0 (0.0)
Soft tissue necrosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (0.8)	7 (1.9)
Cancer pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Colon cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
Endometrial cancer	1 (0.3)	0 (0.0)
Invasive ductal breast carcinoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.3)
Paraneoplastic syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Plasma cell myeloma	1 (0.3)	0 (0.0)
Prostate cancer	0 (0.0)	1 (0.3)
Prostatic adenoma	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal cancer metastatic	0 (0.0)	1 (0.3)
Nervous system disorders	28 (7.5)	15 (4.0)
Syncope	6 (1.6)	3 (0.8)
Headache	4 (1.1)	2 (0.5)
Cerebrovascular accident	3 (0.8)	2 (0.5)
Presyncope	2 (0.5)	1 (0.3)
Cerebral infarction	1 (0.3)	1 (0.3)
Myasthenia gravis	2 (0.5)	0 (0.0)
Aphasia	0 (0.0)	1 (0.3)
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.3)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Cervical cord compression	1 (0.3)	0 (0.0)
Dysgeusia	1 (0.3)	0 (0.0)
Epilepsy	0 (0.0)	1 (0.3)
Facial paresis	1 (0.3)	0 (0.0)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.3)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypertonia	0 (0.0)	1 (0.3)
Ischaemic stroke	1 (0.3)	0 (0.0)
Lacunar infarction	1 (0.3)	0 (0.0)
Occipital neuralgia	0 (0.0)	1 (0.3)
Pachymeningitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Paraparesis	1 (0.3)	0 (0.0)
Peripheral motor neuropathy	1 (0.3)	0 (0.0)
Seizure	0 (0.0)	1 (0.3)
Somnolence	1 (0.3)	0 (0.0)
Vlth nerve paralysis	1 (0.3)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	4 (1.1)	4 (1.1)
Depression	2 (0.5)	2 (0.5)
Mental fatigue	0 (0.0)	2 (0.5)
Confusional state	1 (0.3)	0 (0.0)
Dependence	1 (0.3)	0 (0.0)
Emotional disorder	0 (0.0)	1 (0.3)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal and urinary disorders	32 (8.6)	14 (3.8)
Proteinuria	14 (3.7)	6 (1.6)
Acute kidney injury	8 (2.1)	4 (1.1)
Haematuria	2 (0.5)	2 (0.5)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 374	N <sup>e</sup> = 373
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Renal failure	2 (0.5)	1 (0.3)
Chronic kidney disease	1 (0.3)	1 (0.3)
Calculus urinary	2 (0.5)	0 (0.0)
Albuminuria	1 (0.3)	0 (0.0)
Azotaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Cystitis haemorrhagic	0 (0.0)	1 (0.3)
Nephritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Nephropathy toxic	1 (0.3)	0 (0.0)
Renal colic	1 (0.3)	0 (0.0)
Renal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal impairment	1 (0.3)	0 (0.0)
Ureterolithiasis	1 (0.3)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	2 (0.5)	0 (0.0)
Balanoposthitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Prostatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27 (7.2)	16 (4.3)
Pulmonary embolism	8 (2.1)	6 (1.6)
Dyspnoea	8 (2.1)	3 (0.8)
Pleural effusion	2 (0.5)	2 (0.5)
Cough	1 (0.3)	2 (0.5)
Haemoptysis	0 (0.0)	3 (0.8)
Pneumonia aspiration	1 (0.3)	1 (0.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (0.5)	0 (0.0)
Hypoxia	2 (0.5)	0 (0.0)
Pneumonitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Dysphonia	1 (0.3)	0 (0.0)
Dyspnoea exertional	1 (0.3)	0 (0.0)
Epiglottic cyst	1 (0.3)	0 (0.0)
Interstitial lung disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Pharyngeal erythema	1 (0.3)	0 (0.0)
Pulmonary artery thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory failure	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	33 (8.8)	21 (5.6)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	21 (5.6)	16 (4.3)
Rash	2 (0.5)	1 (0.3)
Pruritus	2 (0.5)	0 (0.0)
Rash maculo-papular	2 (0.5)	0 (0.0)
Alopecia	0 (0.0)	1 (0.3)
Angioedema	1 (0.3)	0 (0.0)
Dermatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Dermatitis acneiform	1 (0.3)	0 (0.0)
Dermatitis bullous	0 (0.0)	1 (0.3)
Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.3)
Dry skin	1 (0.3)	0 (0.0)
Erythema	1 (0.3)	0 (0.0)
Penile ulceration	1 (0.3)	0 (0.0)
Rash generalised	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin depigmentation	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin toxicity	0 (0.0)	1 (0.3)
Skin ulcer	1 (0.3)	0 (0.0)
Vascular disorders	96 (25.7)	77 (20.6)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Hypertension	89 (23.8)	73 (19.6)
Hypertensive crisis	1 (0.3)	1 (0.3)
Vena cava thrombosis	1 (0.3)	1 (0.3)
Hypotension	2 (0.5)	0 (0.0)
Venous thrombosis limb	2 (0.5)	0 (0.0)
Arterial stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Circulatory collapse	1 (0.3)	0 (0.0)
Deep vein thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Labile hypertension	1 (0.3)	0 (0.0)
Peripheral artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Shock	0 (0.0)	1 (0.3)
Thrombosis	0 (0.0)	1 (0.3)

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)  
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding  
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded  
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate  
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-18: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC und PT) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Subjects with one or more adverse events	42 (76.4)	44 (84.6)
Blood and lymphatic system disorders	2 (3.6)	11 (21.2)
Anaemia	2 (3.6)	6 (11.5)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	2 (3.8)
Anaemia of malignant disease	0 (0.0)	1 (1.9)
Iron deficiency anaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Neutropenia	0 (0.0)	1 (1.9)
Normocytic anaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac disorders	2 (3.6)	5 (9.6)
Cardiac arrest	0 (0.0)	2 (3.8)
Cardiac amyloidosis	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (1.9)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (1.9)
Myocardial infarction	1 (1.8)	0 (0.0)
Myocarditis	1 (1.8)	0 (0.0)
Endocrine disorders	1 (1.8)	1 (1.9)
Hypothyroidism	0 (0.0)	1 (1.9)
Adrenal insufficiency	1 (1.8)	0 (0.0)

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Gastrointestinal disorders	6 (10.9)	6 (11.5)
Diarrhoea	4 (7.3)	0 (0.0)
Vomiting	0 (0.0)	3 (5.8)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	2 (3.8)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (1.8)	1 (1.9)
Gastrointestinal angiodysplasia	0 (0.0)	1 (1.9)
Mouth haemorrhage	0 (0.0)	1 (1.9)
Abdominal pain upper	1 (1.8)	0 (0.0)
Colitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastrointestinal perforation	1 (1.8)	0 (0.0)
Pneumatosis intestinalis	1 (1.8)	0 (0.0)
Stomatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	3 (5.5)	12 (23.1)
Fatigue	2 (3.6)	5 (9.6)
Asthenia	1 (1.8)	2 (3.8)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	2 (3.8)
General physical health deterioration	0 (0.0)	1 (1.9)
Localised oedema	0 (0.0)	1 (1.9)
Oedema peripheral	0 (0.0)	1 (1.9)
Hepatobiliary disorders	5 (9.1)	3 (5.8)
Hepatocellular injury	1 (1.8)	1 (1.9)
Cholecystitis	0 (0.0)	1 (1.9)
Hepatic pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Autoimmune hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatotoxicity	1 (1.8)	0 (0.0)
Infections and infestations	5 (9.1)	5 (9.6)
Urinary tract infection	2 (3.6)	1 (1.9)
Gastroenteritis	0 (0.0)	1 (1.9)
Klebsiella infection	0 (0.0)	1 (1.9)
Perihepatic abscess	0 (0.0)	1 (1.9)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (1.9)
Clostridium difficile infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Postoperative wound infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Sepsis	1 (1.8)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	1 (1.8)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	2 (3.6)	1 (1.9)
Procedural pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Humerus fracture	1 (1.8)	0 (0.0)
Tendon rupture	1 (1.8)	0 (0.0)
Investigations	8 (14.5)	6 (11.5)
Alanine aminotransferase increased	4 (7.3)	0 (0.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (1.8)	2 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.5)	0 (0.0)
Blood bilirubin increased	1 (1.8)	1 (1.9)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
Platelet count decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
Prothrombin level	0 (0.0)	1 (1.9)
White blood cell count decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Blood pressure increased	1 (1.8)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 55	N <sup>e</sup> = 52
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Haemoglobin increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	1 (1.8)	0 (0.0)
International normalised ratio increased	1 (1.8)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	7 (12.7)	16 (30.8)
Hypophosphataemia	0 (0.0)	7 (13.5)
Hypercalcaemia	0 (0.0)	4 (7.7)
Hyponatraemia	2 (3.6)	2 (3.8)
Dehydration	1 (1.8)	2 (3.8)
Decreased appetite	2 (3.6)	0 (0.0)
Cell death	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypoalbuminaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypoglycaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Hypokalaemia	0 (0.0)	1 (1.9)
Electrolyte imbalance	1 (1.8)	0 (0.0)
Failure to thrive	1 (1.8)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	1 (1.8)	0 (0.0)
Metabolic acidosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (18.2)	2 (3.8)
Musculoskeletal pain	4 (7.3)	0 (0.0)
Back pain	1 (1.8)	1 (1.9)
Bone pain	1 (1.8)	1 (1.9)
Pain in extremity	2 (3.6)	0 (0.0)
Spinal pain	2 (3.6)	0 (0.0)
Pathological fracture	0 (0.0)	1 (1.9)
Arthralgia	1 (1.8)	0 (0.0)
Muscular weakness	1 (1.8)	0 (0.0)
Musculoskeletal chest pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.8)	3 (5.8)
Cancer pain	0 (0.0)	3 (5.8)
Tumour pain	1 (1.8)	0 (0.0)
Nervous system disorders	4 (7.3)	1 (1.9)
Spinal cord compression	2 (3.6)	0 (0.0)
Lethargy	0 (0.0)	1 (1.9)
Cerebrovascular accident	1 (1.8)	0 (0.0)
Hypotonia	1 (1.8)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (1.9)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (1.9)
Renal and urinary disorders	3 (5.5)	2 (3.8)
Acute kidney injury	1 (1.8)	1 (1.9)
Haematuria	1 (1.8)	1 (1.9)
Nephritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	1 (1.9)
Scrotal oedema	0 (0.0)	1 (1.9)
Scrotal pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.6)	5 (9.6)
Dyspnoea	0 (0.0)	2 (3.8)
Pulmonary embolism	0 (0.0)	2 (3.8)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (1.9)
Pleural effusion	1 (1.8)	0 (0.0)
Pulmonary thrombosis	1 (1.8)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (3.6)	4 (7.7)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1 (1.8)	1 (1.9)
Purpura	0 (0.0)	1 (1.9)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Rash	0 (0.0)	1 (1.9)
Scar pain	0 (0.0)	1 (1.9)
Drug eruption	1 (1.8)	0 (0.0)
Vascular disorders	11 (20.0)	9 (17.3)
Hypertension	11 (20.0)	9 (17.3)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.		

#### Anhang 4-G2.4: Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT)

Tabelle 4G-19: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 429	Sunitinib N <sup>e</sup> = 425
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Subjects with one or more adverse events	142 (33.1)	63 (14.8)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.2)	3 (0.7)
Neutropenia	1 (0.2)	1 (0.2)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	1 (0.2)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac disorders	14 (3.3)	8 (1.9)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	2 (0.5)
Cardiac arrest	2 (0.5)	2 (0.5)
Myocardial infarction	3 (0.7)	0 (0.0)
Myocarditis	2 (0.5)	0 (0.0)
Angina unstable	1 (0.2)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac failure acute	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (0.2)
Cardiac ventricular thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.2)
Endocrine disorders	2 (0.5)	0 (0.0)
Endocrine disorder	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypothyroidism	1 (0.2)	0 (0.0)
Eye disorders	3 (0.7)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	2 (0.5)	0 (0.0)
Ocular hyperaemia	1 (0.2)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

System Organ Class <sup>c</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>e</sup> = 429	N <sup>e</sup> = 425
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Gastrointestinal disorders	14 (3.3)	6 (1.4)
Diarrhoea	5 (1.2)	1 (0.2)
Colitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
Vomiting	2 (0.5)	0 (0.0)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.2)	1 (0.2)
Abdominal wall haematoma	1 (0.2)	0 (0.0)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Duodenal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Dyspepsia	1 (0.2)	0 (0.0)
Dysphagia	1 (0.2)	0 (0.0)
Enterocolitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.2)	0 (0.0)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Gastrointestinal perforation	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Pancreatitis	0 (0.0)	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	9 (2.1)	13 (3.1)
Fatigue	4 (0.9)	4 (0.9)
Asthenia	2 (0.5)	2 (0.5)
Oedema peripheral	1 (0.2)	2 (0.5)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	2 (0.5)
General physical health deterioration	1 (0.2)	1 (0.2)
Death	0 (0.0)	1 (0.2)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (0.2)
Sudden cardiac death	1 (0.2)	0 (0.0)
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.2)
Hepatobiliary disorders	21 (4.9)	2 (0.5)
Hepatic function abnormal	6 (1.4)	0 (0.0)
Hepatitis	4 (0.9)	0 (0.0)
Hepatotoxicity	4 (0.9)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	3 (0.7)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	2 (0.5)	0 (0.0)
Drug-induced liver injury	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.2)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Immune system disorders	0 (0.0)	1 (0.2)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.2)
Infections and infestations	4 (0.9)	7 (1.6)
Pneumonia	0 (0.0)	3 (0.7)
Sepsis	0 (0.0)	2 (0.5)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Fournier's gangrene	1 (0.2)	0 (0.0)
Oral candidiasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Peritonitis	0 (0.0)	1 (0.2)
Sinusitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (0.2)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.2)	0 (0.0)
Multiple fractures	1 (0.2)	0 (0.0)
Investigations	39 (9.1)	2 (0.5)
Alanine aminotransferase increased	31 (7.2)	1 (0.2)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 429	N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Aspartate aminotransferase increased	19 (4.4)	1 (0.2)
Weight decreased	3 (0.7)	1 (0.2)
Liver function test increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Blood bilirubin unconjugated increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Transaminases increased	1 (0.2)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	8 (1.9)	5 (1.2)
Hyponatraemia	2 (0.5)	2 (0.5)
Decreased appetite	3 (0.7)	1 (0.2)
Diabetes mellitus	1 (0.2)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	0 (0.0)	1 (0.2)
Hyperglycaemia	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (1.6)	0 (0.0)
Arthritis	3 (0.7)	0 (0.0)
Arthralgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Back pain	1 (0.2)	0 (0.0)
Myalgia	1 (0.2)	0 (0.0)
Myositis	1 (0.2)	0 (0.0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.2)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.2)	1 (0.2)
Endometrial cancer	1 (0.2)	0 (0.0)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.2)
Nervous system disorders	10 (2.3)	7 (1.6)
Cerebrovascular accident	4 (0.9)	2 (0.5)
Myasthenia gravis	4 (0.9)	0 (0.0)
Cerebral infarction	2 (0.5)	1 (0.2)
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.2)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.2)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.2)
Psychiatric disorders	1 (0.2)	3 (0.7)
Mental fatigue	0 (0.0)	2 (0.5)
Confusional state	1 (0.2)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal and urinary disorders	13 (3.0)	4 (0.9)
Proteinuria	3 (0.7)	2 (0.5)
Acute kidney injury	3 (0.7)	0 (0.0)
Nephritis	2 (0.5)	0 (0.0)
Renal failure	2 (0.5)	0 (0.0)
Haematuria	1 (0.2)	1 (0.2)
Nephropathy toxic	1 (0.2)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	0 (0.0)	1 (0.2)
Renal colic	1 (0.2)	0 (0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.2)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (3.0)	3 (0.7)
Pneumonitis	5 (1.2)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	4 (0.9)	0 (0.0)
Respiratory failure	1 (0.2)	1 (0.2)
Haemoptysis	0 (0.0)	1 (0.2)
Interstitial lung disease	1 (0.2)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (0.2)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>c</sup> = 429	Sunitinib N <sup>c</sup> = 425
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Pulmonary artery thrombosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (1.6)	2 (0.5)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (0.7)	1 (0.2)
Dermatitis	1 (0.2)	0 (0.0)
Dermatitis bullous	1 (0.2)	0 (0.0)
Drug eruption	1 (0.2)	0 (0.0)
Psoriasis	1 (0.2)	0 (0.0)
Skin fissures	0 (0.0)	1 (0.2)
Vascular disorders	4 (0.9)	1 (0.2)
Arterial stenosis	1 (0.2)	0 (0.0)
Hypertension	1 (0.2)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	1 (0.2)	0 (0.0)
Peripheral artery occlusion	1 (0.2)	0 (0.0)
Shock	0 (0.0)	1 (0.2)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of patients: all-subjects-as-treated		
PT: Preferred terms.		

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-20: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>c</sup> = 374	Sunitinib N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Subjects with one or more adverse events	127 (34.0)	53 (14.2)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.3)	3 (0.8)
Neutropenia	1 (0.3)	1 (0.3)
Thrombocytopenia	0 (0.0)	1 (0.3)
Thrombocytopenic purpura	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac disorders	13 (3.5)	5 (1.3)
Acute myocardial infarction	2 (0.5)	2 (0.5)
Myocardial infarction	3 (0.8)	0 (0.0)
Cardiac arrest	2 (0.5)	0 (0.0)
Angina unstable	1 (0.3)	0 (0.0)
Atrial fibrillation	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac failure acute	1 (0.3)	0 (0.0)
Cardiac failure congestive	0 (0.0)	1 (0.3)
Cardiac ventricular thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Coronary artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Coronary artery stenosis	0 (0.0)	1 (0.3)
Myocarditis	1 (0.3)	0 (0.0)
Endocrine disorders	2 (0.5)	0 (0.0)
Endocrine disorder	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypothyroidism	1 (0.3)	0 (0.0)
Eye disorders	2 (0.5)	0 (0.0)
Ocular hyperaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	12 (3.2)	5 (1.3)
Diarrhoea	5 (1.3)	1 (0.3)
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (0.3)	1 (0.3)
Gastric haemorrhage	0 (0.0)	2 (0.5)
Nausea	2 (0.5)	0 (0.0)
Vomiting	2 (0.5)	0 (0.0)
Abdominal wall haematoma	1 (0.3)	0 (0.0)
Autoimmune pancreatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Colitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Duodenal perforation	1 (0.3)	0 (0.0)
Dyspepsia	1 (0.3)	0 (0.0)
Dysphagia	1 (0.3)	0 (0.0)
Enterocolitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Enterocolitis haemorrhagic	1 (0.3)	0 (0.0)
Oral pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Pancreatitis	0 (0.0)	1 (0.3)
General disorders and administration site conditions	9 (2.4)	10 (2.7)
Fatigue	4 (1.1)	3 (0.8)
Asthenia	2 (0.5)	2 (0.5)
General physical health deterioration	1 (0.3)	1 (0.3)
Oedema peripheral	1 (0.3)	1 (0.3)
Death	0 (0.0)	1 (0.3)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	1 (0.3)
Pyrexia	0 (0.0)	1 (0.3)
Sudden cardiac death	1 (0.3)	0 (0.0)
Sudden death	0 (0.0)	1 (0.3)
Hepatobiliary disorders	17 (4.5)	2 (0.5)
Hepatic function abnormal	6 (1.6)	0 (0.0)
Hepatitis	3 (0.8)	0 (0.0)
Hepatotoxicity	3 (0.8)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	2 (0.5)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Drug-induced liver injury	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatitis fulminant	0 (0.0)	1 (0.3)
Hyperbilirubinaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Immune-mediated hepatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Immune system disorders	0 (0.0)	1 (0.3)
Hypersensitivity	0 (0.0)	1 (0.3)
Infections and infestations	4 (1.1)	6 (1.6)
Pneumonia	0 (0.0)	2 (0.5)
Sepsis	0 (0.0)	2 (0.5)
Extrapulmonary tuberculosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Fournier's gangrene	1 (0.3)	0 (0.0)
Oral candidiasis	1 (0.3)	0 (0.0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>c</sup> = 374	N <sup>c</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Peritonitis	0 (0.0)	1 (0.3)
Sinusitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Urinary tract infection	0 (0.0)	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (0.3)	0 (0.0)
Multiple fractures	1 (0.3)	0 (0.0)
Investigations	36 (9.6)	1 (0.3)
Alanine aminotransferase increased	28 (7.5)	1 (0.3)
Aspartate aminotransferase increased	16 (4.3)	1 (0.3)
Weight decreased	3 (0.8)	0 (0.0)
Liver function test increased	2 (0.5)	0 (0.0)
Blood bilirubin unconjugated increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Hepatic enzyme increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Transaminases increased	1 (0.3)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	7 (1.9)	3 (0.8)
Decreased appetite	3 (0.8)	0 (0.0)
Hyponatraemia	1 (0.3)	1 (0.3)
Diabetes mellitus	1 (0.3)	0 (0.0)
Diabetic ketoacidosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Electrolyte imbalance	0 (0.0)	1 (0.3)
Hyperglycaemia	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	0 (0.0)	1 (0.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (1.9)	0 (0.0)
Arthritis	3 (0.8)	0 (0.0)
Arthralgia	1 (0.3)	0 (0.0)
Back pain	1 (0.3)	0 (0.0)
Myalgia	1 (0.3)	0 (0.0)
Myositis	1 (0.3)	0 (0.0)
Polymyalgia rheumatica	1 (0.3)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.3)	1 (0.3)
Endometrial cancer	1 (0.3)	0 (0.0)
Malignant neoplasm progression	0 (0.0)	1 (0.3)
Nervous system disorders	9 (2.4)	7 (1.9)
Cerebrovascular accident	3 (0.8)	2 (0.5)
Myasthenia gravis	4 (1.1)	0 (0.0)
Cerebral infarction	2 (0.5)	1 (0.3)
Cerebellar infarction	0 (0.0)	1 (0.3)
Cerebral haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Haemorrhage intracranial	0 (0.0)	1 (0.3)
Hydrocephalus	0 (0.0)	1 (0.3)
Psychiatric disorders	1 (0.3)	3 (0.8)
Mental fatigue	0 (0.0)	2 (0.5)
Confusional state	1 (0.3)	0 (0.0)
Suicide attempt	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal and urinary disorders	12 (3.2)	3 (0.8)
Proteinuria	3 (0.8)	2 (0.5)
Acute kidney injury	3 (0.8)	0 (0.0)
Renal failure	2 (0.5)	0 (0.0)
Haematuria	1 (0.3)	0 (0.0)
Nephritis	1 (0.3)	0 (0.0)
Nephropathy toxic	1 (0.3)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	0 (0.0)	1 (0.3)
Renal colic	1 (0.3)	0 (0.0)
Tubulointerstitial nephritis	1 (0.3)	0 (0.0)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 374	Sunitinib N <sup>e</sup> = 373
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	13 (3.5)	2 (0.5)
Pneumonitis	5 (1.3)	0 (0.0)
Pulmonary embolism	4 (1.1)	0 (0.0)
Haemoptysis	0 (0.0)	1 (0.3)
Interstitial lung disease	1 (0.3)	0 (0.0)
Pleural effusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Pulmonary artery thrombosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Pulmonary haemorrhage	0 (0.0)	1 (0.3)
Respiratory failure	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (1.6)	2 (0.5)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	3 (0.8)	1 (0.3)
Dermatitis	1 (0.3)	0 (0.0)
Dermatitis bullous	1 (0.3)	0 (0.0)
Psoriasis	1 (0.3)	0 (0.0)
Skin fissures	0 (0.0)	1 (0.3)
Vascular disorders	4 (1.1)	1 (0.3)
Arterial stenosis	1 (0.3)	0 (0.0)
Hypertension	1 (0.3)	0 (0.0)
Orthostatic hypotension	1 (0.3)	0 (0.0)
Peripheral artery occlusion	1 (0.3)	0 (0.0)
Shock	0 (0.0)	1 (0.3)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.		

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-21: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC und PT) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
<b>System Organ Class<sup>c</sup></b>		
<b>PT<sup>d</sup></b>		
Subjects with one or more adverse events	15 (27.3)	10 (19.2)
Cardiac disorders	1 (1.8)	3 (5.8)
Cardiac arrest	0 (0.0)	2 (3.8)
Cardiac failure chronic	0 (0.0)	1 (1.9)
Myocarditis	1 (1.8)	0 (0.0)
Eye disorders	1 (1.8)	0 (0.0)
Retinal vein occlusion	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	2 (3.6)	1 (1.9)
Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	1 (1.9)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Subjects with Event <sup>b</sup> n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>e</sup> = 55	Sunitinib N <sup>e</sup> = 52
System Organ Class <sup>c</sup>		
PT <sup>d</sup>		
Colitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Gastrointestinal perforation	1 (1.8)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	0 (0.0)	3 (5.8)
Fatigue	0 (0.0)	1 (1.9)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	1 (1.9)
Oedema peripheral	0 (0.0)	1 (1.9)
Hepatobiliary disorders	4 (7.3)	0 (0.0)
Autoimmune hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatitis	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatocellular injury	1 (1.8)	0 (0.0)
Hepatotoxicity	1 (1.8)	0 (0.0)
Infections and infestations	0 (0.0)	1 (1.9)
Pneumonia	0 (0.0)	1 (1.9)
Investigations	3 (5.5)	1 (1.9)
Alanine aminotransferase increased	3 (5.5)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (5.5)	0 (0.0)
Weight decreased	0 (0.0)	1 (1.9)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.8)	2 (3.8)
Hyponatraemia	1 (1.8)	1 (1.9)
Decreased appetite	0 (0.0)	1 (1.9)
Nervous system disorders	1 (1.8)	0 (0.0)
Cerebrovascular accident	1 (1.8)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (1.8)	1 (1.9)
Haematuria	0 (0.0)	1 (1.9)
Nephritis	1 (1.8)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (1.9)
Respiratory failure	0 (0.0)	1 (1.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (1.8)	0 (0.0)
Drug eruption	1 (1.8)	0 (0.0)
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019		
b: After the end of treatment, each subject is followed for a minimum of 30 days for adverse event monitoring (serious adverse events are collected for up to 90 days after the end of treatment)		
c: A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding		
d: MedDRA preferred terms 'Neoplasm Progression', 'Malignant Neoplasm Progression' and 'Disease Progression' not related to the drug are excluded		
e: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor		
IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PT: Preferred terms.		

### Anhang 4-G3: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ )

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3.2.2. die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, für die ein nicht signifikanter Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) vorliegt, für die Gesamtpopulation sowie für die Teilpopulationen a) und b) dargestellt.

Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf den zweiten Datenschnitt (02. Januar 2019).

**Anhang 4-G3.1: Mortalität****Anhang 4-G3.1.1: Gesamtüberleben**

Tabelle 4G-22: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
<b>Overall Survival</b>									
<b>Gender</b>									
Female	124	24 (19.4)	25.2 [25.2; -]	109	38 (34.9)	Not reached [20.4; -]	0.43 [0.25; 0.73]	0.002	0.204 (38.10 %)
Male	308	60 (19.5)	Not reached [-; -]	320	84 (26.3)	Not reached [-; -]	0.64 [0.46; 0.90]	0.010	
<b>Age Group</b>									
<65 years	260	46 (17.7)	25.2 [25.2; -]	278	74 (26.6)	Not reached [-; -]	0.55 [0.38; 0.80]	0.002	0.720 (0.00 %)
≥65 years	172	38 (22.1)	Not reached [-; -]	151	48 (31.8)	Not reached [22.4; -]	0.61 [0.40; 0.94]	0.026	
<b>Karnofsky Performance Status<sup>f</sup></b>									
90/100	347	52 (15.0)	Not reached [25.2; -]	341	76 (22.3)	Not reached [-; -]	0.60 [0.42; 0.85]	0.005	0.648 (0.00 %)
70/80	84	31 (36.9)	23.5 [17.5; -]	88	46 (52.3)	17.2 [8.8; -]	0.52 [0.33; 0.83]	0.006	
<b>Region</b>									
North America	104	18 (17.3)	25.2 [-; -]	103	23 (22.3)	Not reached [-; -]	0.75 [0.40; 1.39]	0.361	0.704 (0.00 %)
Western Europe	106	17 (16.0)	Not reached [-; -]	104	26 (25.0)	Not reached [-; -]	0.54 [0.29; 1.00]	0.052	
Rest of the World	222	49 (22.1)	Not reached [-; -]	222	73 (32.9)	Not reached [-; -]	0.56 [0.39; 0.81]	0.002	
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>									
CPS < 1	167	25 (15.0)	Not reached [-; -]	158	41 (25.9)	Not reached [-; -]	0.54 [0.32; 0.90]	0.017	0.611 (0.00 %)
CPS ≥ 1	242	50 (20.7)	Not reached [25.2; -]	254	75 (29.5)	Not reached [-; -]	0.63 [0.44; 0.91]	0.013	
<b>Race</b>									
White	343	67 (19.5)	25.2 [25.2; -]	341	101 (29.6)	Not reached [-; -]	0.56 [0.41; 0.77]	< 0.001	0.551 (0.00 %)
Non-White	80	15 (18.8)	Not reached [-; -]	83	21 (25.3)	Not reached [21.8; -]	0.71 [0.36; 1.41]	0.323	
<b>IMDC Risk Category 1</b>									
Favorable	138	13 (9.4)	Not reached [-; -]	131	12 (9.2)	Not reached [-; -]	0.94 [0.43; 2.07]	0.879	0.365 (0.68 %)
Intermediate	238	45 (18.9)	Not reached [-; -]	246	78 (31.7)	Not reached [-; -]	0.52 [0.36; 0.75]	< 0.001	
Poor	56	26 (46.4)	21.8 [14.7; 25.2]	52	32 (61.5)	10.1 [7.0; 17.6]	0.50 [0.29; 0.87]	0.015	

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Overall Survival	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
IMDC Risk Category 2									
Favorable or Intermediate	376	58 (15.4)	Not reached [-; -]	377	90 (23.9)	Not reached [-; -]	0.57 [0.41; 0.80]	0.001	0.679 (0.00 %)
Poor	56	26 (46.4)	21.8 [14.7; 25.2]	52	32 (61.5)	10.1 [7.0; 17.6]	0.50 [0.29; 0.87]	0.015	
Number of Metastatic Organs									
1	114	14 (12.3)	Not reached [-; -]	96	22 (22.9)	Not reached [22.4; -]	0.34 [0.17; 0.70]	0.003	0.117 (59.32 %)
≥ 2	315	69 (21.9)	25.2 [25.2; -]	331	100 (30.2)	Not reached [-; -]	0.64 [0.47; 0.87]	0.004	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019									
b: Number of subjects: intention-to-treat									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-23: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Overall Survival	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	112	17 (15.2)	Not reached [-; -]	94	26 (27.7)	Not reached [-; -]	0.43 [0.23; 0.81]	0.009	0.335 (0.00 %)
Male	264	41 (15.5)	Not reached [-; -]	283	64 (22.6)	Not reached [-; -]	0.62 [0.42; 0.92]	0.018	
Age Group									
<65 years	222	30 (13.5)	Not reached [-; -]	240	50 (20.8)	Not reached [-; -]	0.56 [0.35; 0.88]	0.013	0.969 (0.00 %)
≥65 years	154	28 (18.2)	Not reached [-; -]	137	40 (29.2)	Not reached [22.4; -]	0.55 [0.34; 0.90]	0.018	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	313	40 (12.8)	Not reached [-; -]	313	61 (19.5)	Not reached [-; -]	0.59 [0.40; 0.89]	0.011	0.418 (0.00 %)
70/80	62	17 (27.4)	23.5 [23.5; -]	64	29 (45.3)	21.8 [10.1; -]	0.44 [0.24; 0.81]	0.009	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Overall Survival	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Region									
North America	93	13 (14.0)	Not reached [-; -]	90	17 (18.9)	Not reached [-; -]	0.63 [0.30; 1.32]	0.220	0.948 (0.00 %)
Western Europe	87	9 (10.3)	Not reached [-; -]	89	16 (18.0)	Not reached [-; -]	0.52 [0.23; 1.19]	0.122	
Rest of the World	196	36 (18.4)	Not reached [-; -]	198	57 (28.8)	Not reached [-; -]	0.57 [0.38; 0.87]	0.008	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	148	20 (13.5)	Not reached [-; -]	143	29 (20.3)	Not reached [-; -]	0.61 [0.34; 1.08]	0.091	0.691 (0.00 %)
CPS ≥ 1	209	33 (15.8)	Not reached [-; -]	221	58 (26.2)	Not reached [-; -]	0.53 [0.34; 0.81]	0.004	
Race									
White	298	46 (15.4)	Not reached [-; -]	297	74 (24.9)	Not reached [-; -]	0.52 [0.36; 0.76]	< 0.001	0.392 (0.00 %)
Non-White	71	11 (15.5)	Not reached [-; -]	75	16 (21.3)	Not reached [21.8; -]	0.76 [0.35; 1.66]	0.496	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	138	13 (9.4)	Not reached [-; -]	131	12 (9.2)	Not reached [-; -]	0.94 [0.43; 2.07]	0.879	0.176 (45.47 %)
Intermediate	238	45 (18.9)	Not reached [-; -]	246	78 (31.7)	Not reached [-; -]	0.52 [0.36; 0.75]	< 0.001	
Number of Metastatic Organs									
1	109	14 (12.8)	Not reached [-; -]	88	19 (21.6)	Not reached [22.4; -]	0.38 [0.18; 0.80]	0.011	0.259 (21.65 %)
≥ 2	264	43 (16.3)	Not reached [-; -]	287	71 (24.7)	Not reached [-; -]	0.62 [0.42; 0.90]	0.012	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: intention-to-treat, IMDC risk favorable or intermediate</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)</p> <p>e: Two-sided p-value (Wald test)</p> <p>f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.</p>									

**Teilpopulation b)**Tabelle 4G-24: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
<b>Overall Survival</b>									
<b>Gender</b>									
Female	12	7 (58.3)	18.2 [3.5; 25.2]	15	12 (80.0)	5.4 [2.9; 11.5]	0.48 [0.15; 1.53]	0.217	0.941 (0.00 %)
Male	44	19 (43.2)	21.8 [16.1; -]	37	20 (54.1)	13.1 [7.1; -]	0.51 [0.25; 1.04]	0.063	
<b>Age Group</b>									
<65 years	38	16 (42.1)	25.2 [14.7; 25.2]	38	24 (63.2)	10.0 [7.0; 17.6]	0.41 [0.21; 0.81]	0.011	0.282 (13.50 %)
≥65 years	18	10 (55.6)	17.0 [4.1; -]	14	8 (57.1)	12.8 [4.1; -]	0.83 [0.28; 2.46]	0.736	
<b>Karnofsky Performance Status<sup>f</sup></b>									
90/100	34	12 (35.3)	25.2 [16.1; 25.2]	28	15 (53.6)	12.8 [7.6; -]	0.44 [0.20; 0.99]	0.048	0.472 (0.00 %)
70/80	22	14 (63.6)	14.7 [5.7; -]	24	17 (70.8)	5.8 [4.1; 17.2]	0.67 [0.30; 1.50]	0.330	
<b>Region</b>									
North America	11	5 (45.5)	25.2 [1.8; 25.2]	13	6 (46.2)	17.2 [4.7; -]	0.80 [0.22; 2.86]	0.725	0.735 (0.00 %)
Western Europe	19	8 (42.1)	21.8 [6.9; -]	15	10 (66.7)	5.8 [2.9; -]	0.47 [0.17; 1.27]	0.139	
Rest of the World	26	13 (50.0)	17.0 [12.6; -]	24	16 (66.7)	10.0 [7.0; 17.6]	0.44 [0.20; 0.96]	0.039	
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>									
CPS < 1	19	5 (26.3)	Not reached [11.3; -]	15	12 (80.0)	5.8 [2.9; 10.1]	0.45 [0.14; 1.48]	0.190	0.479 (0.00 %)
CPS ≥ 1	33	17 (51.5)	21.8 [14.2; 25.2]	33	17 (51.5)	17.2 [7.7; -]	0.75 [0.35; 1.60]	0.461	
<b>Race</b>									
White	45	21 (46.7)	25.2 [14.7; 25.2]	44	27 (61.4)	11.5 [7.0; 17.6]	0.55 [0.30; 1.00]	0.051	0.353 (0.00 %)
Non-White	9	4 (44.4)	17.0 [4.1; -]	8	5 (62.5)	7.7 [2.3; -]	0.23 [0.04; 1.32]	0.098	
<b>Number of Metastatic Organs</b>									
1	5	0 (0.0)	Not reached [-; -]	8	3 (37.5)	Not reached [3.1; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
≥ 2	51	26 (51.0)	17.5 [12.6; 25.2]	44	29 (65.9)	8.8 [5.4; 17.2]	0.52 [0.30; 0.93]	0.027	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019									
b: Number of subjects: intention-to-treat, IMDC risk Poor									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)									

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Overall Survival	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
e: Two-sided p-value (Wald test) f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; n.a. : not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.							

**Anhang 4-G3.2: Morbidität****Anhang 4-G3.2.1. Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod**

Tabelle 4G-25: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	124	43 (34.7)	Not reached [-; -]	109	68 (62.4)	12.1 [8.5; 16.2]	0.38 [0.25; 0.57]	< 0.001	0.060 (71.67 %)
Male	308	124 (40.3)	24.0 [20.7; -]	320	176 (55.0)	14.8 [11.7; 18.1]	0.59 [0.47; 0.75]	< 0.001	
Age Group									
<65 years	260	94 (36.2)	Not reached [23.5; -]	278	150 (54.0)	14.8 [12.0; 20.4]	0.52 [0.40; 0.68]	< 0.001	0.646 (0.00 %)
≥65 years	172	73 (42.4)	24.0 [17.1; -]	151	94 (62.3)	11.6 [8.7; 15.8]	0.47 [0.35; 0.65]	< 0.001	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	347	121 (34.9)	Not reached [24.0; -]	341	180 (52.8)	16.2 [12.8; 19.9]	0.51 [0.40; 0.64]	< 0.001	0.991 (0.00 %)
70/80	84	45 (53.6)	17.0 [10.4; -]	88	64 (72.7)	7.2 [5.5; 11.4]	0.51 [0.34; 0.76]	< 0.001	
Region									
North America	104	41 (39.4)	Not reached [16.2; -]	103	59 (57.3)	11.7 [8.7; 21.4]	0.57 [0.38; 0.85]	0.005	0.891 (0.00 %)
Western Europe	106	45 (42.5)	Not reached [15.9; -]	104	64 (61.5)	12.1 [7.3; 15.8]	0.49 [0.33; 0.73]	< 0.001	
Rest of the World	222	81 (36.5)	Not reached [23.5; -]	222	121 (54.5)	14.9 [12.2; 18.7]	0.53 [0.40; 0.70]	< 0.001	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	167	57 (34.1)	Not reached [24.0; -]	158	80 (50.6)	19.0 [13.1; -]	0.55 [0.39; 0.78]	< 0.001	0.760 (0.00 %)
CPS ≥ 1	242	99 (40.9)	23.5 [20.1; -]	254	154 (60.6)	11.8 [10.2; 14.8]	0.51 [0.40; 0.66]	< 0.001	
Race									
White	343	133 (38.8)	Not reached [23.5; -]	341	188 (55.1)	14.6 [11.9; 18.7]	0.56 [0.44; 0.70]	< 0.001	0.297 (8.07 %)
Non-White	80	32 (40.0)	24.0 [17.0; -]	83	55 (66.3)	11.3 [8.6; 14.9]	0.42 [0.27; 0.67]	< 0.001	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	138	35 (25.4)	Not reached [23.5; -]	131	50 (38.2)	22.6 [18.7; -]	0.54 [0.35; 0.84]	0.007	0.865 (0.00 %)
Intermediate	238	99 (41.6)	Not reached [18.2; -]	246	151 (61.4)	11.8 [9.3; 14.1]	0.52 [0.40; 0.68]	< 0.001	
Poor	56	33 (58.9)	11.8 [5.6; -]	52	43 (82.7)	4.4 [3.1; 7.6]	0.46 [0.28; 0.75]	0.002	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
IMDC Risk Category 2									
Favorable or Intermediate	376	134 (35.6)	Not reached [23.5; -]	377	201 (53.3)	16.2 [13.1; 19.0]	0.53 [0.43; 0.66]	< 0.001	0.582 (0.00 %)
Poor	56	33 (58.9)	11.8 [5.6; -]	52	43 (82.7)	4.4 [3.1; 7.6]	0.46 [0.28; 0.75]	0.002	
Number of Metastatic Organs									
1	114	35 (30.7)	Not reached [22.8; -]	96	45 (46.9)	21.4 [12.2; -]	0.49 [0.31; 0.78]	0.002	0.700 (0.00 %)
≥ 2	315	130 (41.3)	Not reached [18.3; -]	331	198 (59.8)	12.2 [10.3; 14.9]	0.54 [0.43; 0.68]	< 0.001	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019									
b: Number of subjects: intention-to-treat									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-26: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	112	36 (32.1)	Not reached [-; -]	94	54 (57.4)	13.2 [10.4; 20.4]	0.39 [0.25; 0.60]	< 0.001	0.109 (61.03 %)
Male	264	98 (37.1)	24.0 [22.8; -]	283	147 (51.9)	16.7 [13.9; 21.4]	0.59 [0.45; 0.76]	< 0.001	
Age Group									
<65 years	222	73 (32.9)	Not reached [23.5; -]	240	118 (49.2)	18.2 [14.3; -]	0.53 [0.40; 0.72]	< 0.001	0.564 (0.00 %)
≥65 years	154	61 (39.6)	24.0 [18.2; -]	137	83 (60.6)	12.2 [9.1; 16.4]	0.47 [0.33; 0.66]	< 0.001	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	313	104 (33.2)	Not reached [24.0; -]	313	157 (50.2)	18.1 [14.8; 21.6]	0.52 [0.41; 0.67]	< 0.001	0.748 (0.00 %)
70/80	62	29 (46.8)	23.5 [12.0; -]	64	44 (68.8)	9.6 [6.9; 14.1]	0.48 [0.29; 0.78]	0.003	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Region									
North America	93	33 (35.5)	Not reached [18.0; -]	90	49 (54.4)	12.7 [9.1; -]	0.50 [0.32; 0.78]	0.002	0.910 (0.00 %)
Western Europe	87	35 (40.2)	Not reached [15.9; -]	89	50 (56.2)	14.0 [11.5; 21.4]	0.57 [0.37; 0.88]	0.012	
Rest of the World	196	66 (33.7)	Not reached [23.5; -]	198	102 (51.5)	17.0 [14.1; 21.6]	0.53 [0.39; 0.72]	< 0.001	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	148	48 (32.4)	Not reached [24.0; -]	143	67 (46.9)	20.4 [15.6; -]	0.56 [0.39; 0.82]	0.003	0.633 (0.00 %)
CPS ≥ 1	209	79 (37.8)	Not reached [22.8; -]	221	127 (57.5)	13.9 [11.4; 17.0]	0.50 [0.38; 0.67]	< 0.001	
Race									
White	298	107 (35.9)	Not reached [23.5; -]	297	153 (51.5)	17.0 [13.4; 21.4]	0.57 [0.44; 0.73]	< 0.001	0.277 (15.29 %)
Non-White	71	26 (36.6)	24.0 [18.2; -]	75	47 (62.7)	13.2 [9.4; 16.4]	0.41 [0.25; 0.69]	< 0.001	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	138	35 (25.4)	Not reached [23.5; -]	131	50 (38.2)	22.6 [18.7; -]	0.54 [0.35; 0.84]	0.007	0.899 (0.00 %)
Intermediate	238	99 (41.6)	Not reached [18.2; -]	246	151 (61.4)	11.8 [9.3; 14.1]	0.52 [0.40; 0.68]	< 0.001	
Number of Metastatic Organs									
1	109	34 (31.2)	Not reached [22.8; -]	88	39 (44.3)	21.4 [16.2; -]	0.54 [0.34; 0.87]	0.012	0.977 (0.00 %)
≥ 2	264	98 (37.1)	Not reached [23.5; -]	287	161 (56.1)	14.3 [12.0; 18.1]	0.54 [0.42; 0.69]	< 0.001	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: intention-to-treat, IMDC risk favorable or intermediate</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)</p> <p>e: Two-sided p-value (Wald test)</p> <p>f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.</p>									

**Teilpopulation b)**Tabelle 4G-27: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	12	7 (58.3)	7.7 [3.1; -]	15	14 (93.3)	3.3 [2.3; 6.1]	0.26 [0.07; 0.98]	0.046	0.388 (0.00 %)
Male	44	26 (59.1)	14.7 [5.6; -]	37	29 (78.4)	5.1 [3.1; 7.7]	0.49 [0.27; 0.90]	0.022	
Age Group									
<65 years	38	21 (55.3)	14.7 [5.0; -]	38	32 (84.2)	4.4 [3.1; 7.6]	0.41 [0.23; 0.76]	0.004	0.459 (0.00 %)
≥65 years	18	12 (66.7)	10.9 [2.8; -]	14	11 (78.6)	3.9 [2.0; 12.8]	0.64 [0.24; 1.69]	0.365	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	34	17 (50.0)	16.2 [4.5; -]	28	23 (82.1)	5.6 [3.5; 7.7]	0.41 [0.21; 0.82]	0.011	0.447 (0.00 %)
70/80	22	16 (72.7)	9.0 [4.1; 18.4]	24	20 (83.3)	3.1 [2.0; 5.8]	0.61 [0.29; 1.28]	0.192	
Region									
North America	11	8 (72.7)	4.5 [1.6; -]	13	10 (76.9)	5.1 [2.3; 20.4]	1.02 [0.39; 2.67]	0.967	0.109 (54.89 %)
Western Europe	19	10 (52.6)	18.4 [3.4; -]	15	14 (93.3)	3.1 [2.0; 4.3]	0.24 [0.09; 0.62]	0.003	
Rest of the World	26	15 (57.7)	14.7 [6.4; -]	24	19 (79.2)	7.6 [3.3; 7.8]	0.45 [0.22; 0.90]	0.025	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	19	9 (47.4)	Not reached [3.5; -]	15	13 (86.7)	3.0 [2.3; 5.8]	0.60 [0.22; 1.60]	0.304	0.682 (0.00 %)
CPS ≥ 1	33	20 (60.6)	14.7 [4.9; -]	33	27 (81.8)	6.1 [3.3; 7.8]	0.46 [0.23; 0.92]	0.029	
Race									
White	45	26 (57.8)	14.7 [5.5; -]	44	35 (79.5)	4.8 [3.1; 7.6]	0.48 [0.28; 0.82]	0.008	0.625 (0.00 %)
Non-White	9	6 (66.7)	11.8 [2.4; -]	8	8 (100.0)	3.5 [2.1; 7.8]	0.32 [0.08; 1.38]	0.127	
Number of Metastatic Organs									
1	5	1 (20.0)	Not reached [15.5; -]	8	6 (75.0)	5.3 [2.0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
≥ 2	51	32 (62.7)	9.4 [4.9; 18.4]	44	37 (84.1)	4.3 [3.0; 7.6]	0.54 [0.33; 0.90]	0.018	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019									
b: Number of subjects: intention-to-treat, IMDC risk Poor									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]		Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>		
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; n.a. : not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

### Zeit bis zur ersten Folgetherapie

Tabelle 4G-28: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]		Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>		
Gender									
Female	124 32 (25.8)	Not reached [-; -]	109	47 (43.1)	18.2 [12.1; -]	0.39 [0.24; 0.64]	< 0.001	0.334 (0.00 %)	
Male	308 85 (27.6)	Not reached [24.0; -]	320	140 (43.8)	20.4 [15.8; -]	0.52 [0.39; 0.68]	< 0.001		
Age Group									
<65 years	260 71 (27.3)	Not reached [-; -]	278	115 (41.4)	22.6 [16.7; -]	0.51 [0.38; 0.70]	< 0.001	0.181 (44.06 %)	
≥65 years	172 46 (26.7)	Not reached [24.0; -]	151	72 (47.7)	15.8 [11.8; 19.0]	0.37 [0.25; 0.54]	< 0.001		
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	347 86 (24.8)	Not reached [-; -]	341	149 (43.7)	21.4 [16.7; -]	0.44 [0.33; 0.57]	< 0.001	0.205 (37.71 %)	
70/80	84 31 (36.9)	Not reached [17.0; -]	88	38 (43.2)	13.9 [7.6; -]	0.63 [0.38; 1.04]	0.070		
Region									
North America	104 33 (31.7)	Not reached [20.5; -]	103	54 (52.4)	16.2 [10.2; 22.6]	0.50 [0.32; 0.77]	0.002	0.978 (0.00 %)	
Western Europe	106 37 (34.9)	Not reached [18.2; -]	104	54 (51.9)	13.9 [8.5; 21.4]	0.48 [0.31; 0.74]	< 0.001		
Rest of the World	222 47 (21.2)	Not reached [24.0; -]	222	79 (35.6)	Not reached [18.2; -]	0.47 [0.33; 0.67]	< 0.001		
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	167 44 (26.3)	Not reached [24.0; -]	158	60 (38.0)	22.6 [18.7; -]	0.55 [0.37; 0.82]	0.003	0.409 (0.00 %)	
CPS ≥ 1	242 69 (28.5)	Not reached [-; -]	254	120 (47.2)	16.4 [12.2; 21.4]	0.44 [0.33; 0.60]	< 0.001		
Race									
White	343 92 (26.8)	Not reached [24.0; -]	341	134 (39.3)	21.6 [16.7; -]	0.53 [0.38; 0.74]	< 0.001	0.087	

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]		Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>		
Non-White	80 (26.8) 24 (30.0)	[-; -] 24.0 [22.8; -]		83 (39.3) 52 (62.7)	[18.1; -] 11.6 [8.7; 16.2]	[0.41; 0.70] 0.32 [0.19; 0.54]	< 0.001	(65.91 %)	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	138 (18.1)	25 Not reached [24.0; -]		131 (35.1)	46 22.6 [21.4; -]	0.44 [0.27; 0.72]	0.001	0.922 (0.00 %)	
Intermediate	238 (29.8)	71 Not reached [-; -]		246 (46.3)	114 16.2 [12.7; 22.6]	0.49 [0.36; 0.66]	< 0.001		
Poor	56 (37.5)	21 Not reached [11.8; -]		52 (51.9)	27 7.7 [4.1; 20.4]	0.50 [0.27; 0.94]	0.030		
IMDC Risk Category 2									
Favorable or Intermediate	376 (25.5)	96 Not reached [-; -]		377 (42.4)	160 21.4 [16.7; -]	0.48 [0.37; 0.62]	< 0.001	0.911 (0.00 %)	
Poor	56 (37.5)	21 Not reached [11.8; -]		52 (51.9)	27 7.7 [4.1; 20.4]	0.50 [0.27; 0.94]	0.030		
Number of Metastatic Organs									
1	114 (24.6)	28 Not reached [24.0; -]		96 (37.5)	36 21.6 [16.7; -]	0.51 [0.31; 0.85]	0.010	0.855 (0.00 %)	
≥ 2	315 (27.9)	88 Not reached [-; -]		331 (45.3)	150 17.7 [14.1; 22.6]	0.48 [0.37; 0.63]	< 0.001		
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019									
b: Number of subjects: intention-to-treat									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-29: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]		Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>		
Gender									
Female	112 (24.1)	27 Not reached [-; -]		94 (41.5)	39 22.2 [13.2; -]	0.40 [0.23; 0.67]	< 0.001	0.403 (0.00 %)	
Male	264 (26.1)	69 Not reached [24.0; -]		283 (42.8)	121 21.4 [16.4; -]	0.51 [0.38; 0.69]	< 0.001		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Age Group									
<65 years	222	58 (26.1)	Not reached [-; -]	240	95 (39.6)	22.6 [18.2; -]	0.53 [0.38; 0.74]	< 0.001	0.139 (54.32 %)
≥65 years	154	38 (24.7)	Not reached [24.0; -]	137	65 (47.4)	16.2 [12.2; 21.4]	0.36 [0.24; 0.54]	< 0.001	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	313	75 (24.0)	Not reached [-; -]	313	133 (42.5)	21.4 [17.7; -]	0.45 [0.34; 0.59]	< 0.001	0.514 (0.00 %)
70/80	62	21 (33.9)	Not reached [17.0; -]	64	27 (42.2)	16.2 [11.1; -]	0.56 [0.30; 1.03]	0.061	
Region									
North America	93	26 (28.0)	Not reached [20.5; -]	90	45 (50.0)	18.1 [10.4; -]	0.44 [0.27; 0.72]	< 0.001	0.861 (0.00 %)
Western Europe	87	30 (34.5)	Not reached [18.2; -]	89	46 (51.7)	14.9 [11.7; 22.2]	0.53 [0.33; 0.84]	0.007	
Rest of the World	196	40 (20.4)	Not reached [24.0; -]	198	69 (34.8)	Not reached [18.2; -]	0.47 [0.32; 0.70]	< 0.001	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	148	37 (25.0)	Not reached [24.0; -]	143	54 (37.8)	Not reached [19.0; -]	0.53 [0.35; 0.82]	0.004	0.465 (0.00 %)
CPS ≥ 1	209	55 (26.3)	Not reached [-; -]	221	101 (45.7)	17.7 [13.9; 22.6]	0.44 [0.31; 0.61]	< 0.001	
Race									
White	298	76 (25.5)	Not reached [-; -]	297	114 (38.4)	22.6 [19.0; -]	0.54 [0.40; 0.72]	< 0.001	0.124 (57.64 %)
Non-White	71	20 (28.2)	Not reached [22.8; -]	75	45 (60.0)	13.9 [10.2; 16.7]	0.33 [0.19; 0.57]	< 0.001	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	138	25 (18.1)	Not reached [24.0; -]	131	46 (35.1)	22.6 [21.4; -]	0.44 [0.27; 0.72]	0.001	0.707 (0.00 %)
Intermediate	238	71 (29.8)	Not reached [-; -]	246	114 (46.3)	16.2 [12.7; 22.6]	0.49 [0.36; 0.66]	< 0.001	
Number of Metastatic Organs									
1	109	27 (24.8)	Not reached [24.0; -]	88	31 (35.2)	21.6 [21.4; -]	0.56 [0.33; 0.96]	0.033	0.551 (0.00 %)
≥ 2	264	68 (25.8)	Not reached [-; -]	287	128 (44.6)	18.2 [14.9; 22.6]	0.47 [0.35; 0.63]	< 0.001	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019									
b: Number of subjects: intention-to-treat, IMDC risk favorable or intermediate									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation b)**Tabelle 4G-30: Subgruppenanalysen – Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	12	5 (41.7)	Not reached [3.1; -]	15	8 (53.3)	6.1 [2.8; -]	0.14 [0.02; 1.38]	0.093	0.277 (15.41 %)
Male	44	16 (36.4)	Not reached [11.8; -]	37	19 (51.4)	10.2 [3.5; -]	0.55 [0.25; 1.21]	0.137	
Age Group									
<65 years	38	13 (34.2)	Not reached [6.5; -]	38	20 (52.6)	7.7 [4.1; 20.4]	0.40 [0.18; 0.88]	0.023	0.385 (0.00 %)
≥65 years	18	8 (44.4)	18.4 [9.2; -]	14	7 (50.0)	5.1 [2.1; -]	0.74 [0.23; 2.37]	0.614	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	34	11 (32.4)	Not reached [15.5; -]	28	16 (57.1)	7.7 [4.1; -]	0.38 [0.16; 0.90]	0.027	0.216 (34.58 %)
70/80	22	10 (45.5)	18.4 [5.5; -]	24	11 (45.8)	11.7 [2.6; -]	0.88 [0.32; 2.44]	0.803	
Region									
North America	11	7 (63.6)	4.7 [1.6; -]	13	9 (69.2)	10.2 [2.6; 20.4]	1.01 [0.36; 2.83]	0.979	0.213 (35.42 %)
Western Europe	19	7 (36.8)	Not reached [5.5; -]	15	8 (53.3)	4.3 [2.8; -]	0.25 [0.07; 0.88]	0.030	
Rest of the World	26	7 (26.9)	Not reached [11.8; -]	24	10 (41.7)	10.2 [4.7; -]	0.42 [0.15; 1.18]	0.099	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	19	7 (36.8)	Not reached [4.5; -]	15	6 (40.0)	Not reached [2.6; -]	1.06 [0.27; 4.17]	0.936	0.288 (11.35 %)
CPS ≥ 1	33	14 (42.4)	18.4 [5.6; -]	33	19 (57.6)	7.8 [4.3; 11.7]	0.44 [0.19; 1.02]	0.057	
Race									
White	45	16 (35.6)	Not reached [9.9; -]	44	20 (45.5)	10.2 [4.3; -]	0.52 [0.25; 1.08]	0.078	0.327 (0.00 %)
Non-White	9	4 (44.4)	16.2 [2.4; -]	8	7 (87.5)	4.1 [2.1; 7.8]	0.21 [0.04; 1.11]	0.066	
Number of Metastatic Organs									
1	5	1 (20.0)	Not reached [15.5; -]	8	5 (62.5)	6.1 [2.0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
≥ 2	51	20 (39.2)	Not reached [9.2; -]	44	22 (50.0)	7.8 [3.5; 20.4]	0.65 [0.33; 1.25]	0.194	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019									
b: Number of subjects: intention-to-treat, IMDC risk Poor									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)									

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event N <sup>b</sup>	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Patients with Event N <sup>b</sup>	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
e: Two-sided p-value (Wald test) f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; n.a. : not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.							

### Anhang 4-G3.2.2: Endpunkt: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-31: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
<b>EORTC QLQ-C30 Fatigue</b>							
<b>Gender</b>							
Female							
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	24.0 (20.56)	9.4 (1.60)	-1.50	0.446	-
Sunitinib	106	95	21.5 (19.70)	10.9 (1.75)	[-5.37; 2.37]		[-;-]
Male							
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	20.6 (20.62)	8.6 (1.04)	-0.09	0.941	-
Sunitinib	317	291	22.8 (22.40)	8.7 (1.06)	[-2.50; 2.32]		[-;-]
<b>Age Group</b>							
<65 years							
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	22.2 (21.18)	7.8 (1.11)	-0.30	0.816	-
Sunitinib	276	263	23.1 (20.96)	8.1 (1.06)	[-2.84; 2.24]		[-;-]
≥65 years							
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	20.7 (19.83)	10.7 (1.44)	-1.12	0.523	-
Sunitinib	147	123	21.2 (23.38)	11.8 (1.66)	[-4.59; 2.34]		[-;-]
<b>Karnofsky Performance Status<sup>g</sup></b>							
90/100							
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	19.0 (18.73)	9.9 (1.02)	-0.07	0.951	-
Sunitinib	338	315	18.7 (18.73)	9.9 (1.06)	[-2.33; 2.19]		[-;-]
70/80							
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	32.6 (24.46)	3.5 (1.79)	-1.25	0.605	-
Sunitinib	85	71	39.4 (25.87)	4.8 (1.86)	[-6.03; 3.53]		[-;-]
<b>Region</b>							
North America							
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	20.4 (22.41)	10.0 (1.71)	-0.01	0.997	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Fatigue	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Sunitinib	102	93	24.7 (23.41)	10.0 (1.73)	[-4.15; 4.14]		[-;-]	(0.00%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	24.5 (23.26)	7.6 (1.76)	-1.19	0.613	-	
Sunitinib	100	88	25.1 (26.23)	8.8 (1.93)	[-5.84; 3.45]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	20.8 (18.54)	8.5 (1.15)	0.00	0.998	-	
Sunitinib	221	205	20.3 (18.49)	8.5 (1.17)	[-2.73; 2.74]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	20.9 (19.11)	8.6 (1.45)	0.35	0.835	-	0.670
Sunitinib	155	142	21.5 (21.55)	8.3 (1.54)	[-2.94; 3.64]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	21.9 (21.67)	8.8 (1.14)	-0.58	0.678	-	
Sunitinib	252	231	22.8 (21.51)	9.3 (1.15)	[-3.31; 2.16]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	22.7 (20.60)	8.4 (0.94)	0.13	0.915	-	0.785
Sunitinib	336	304	24.2 (22.31)	8.3 (0.98)	[-2.17; 2.42]		[-;-]	(0.00%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	16.6 (19.10)	12.5 (2.83)	-0.60	0.802	-	
Sunitinib	82	77	16.2 (17.98)	13.1 (2.79)	[-5.28; 4.09]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	13.2 (15.02)	9.3 (1.84)	1.35	0.521	-	0.329
Sunitinib	93	82	20.6 (17.64)	8.0 (2.18)	[-2.80; 5.51]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	24.7 (21.60)	8.4 (1.01)	-1.02	0.402	-	
Sunitinib	328	302	22.8 (22.65)	9.4 (1.01)	[-3.42; 1.37]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
EORTC QLQ-C30 Fatigue							
d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung – Teilpopulation a)

Tabelle 4G-32: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Gender							
Female							
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	23.8 (19.73)	7.9 (2.39)	-1.20	0.552	-
Sunitinib	92	84	21.7 (20.11)	9.1 (2.60)	[-5.19; 2.78]		[-;-]
Male							
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	18.5 (18.73)	12.8 (2.15)	1.69	0.178	-
Sunitinib	280	260	20.6 (20.72)	11.1 (2.19)	[-0.77; 4.16]		[-;-]
Age Group							
<65 years							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Fatigue	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	20.2 (19.54)	10.3 (2.19)	1.39	0.301	-	0.384 (0.00%)
Sunitinib	238	228	20.7 (18.76)	8.9 (2.14)	[-1.25; 4.03]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	19.9 (18.67)	10.3 (2.23)	-0.55	0.757	-	
Sunitinib	134	116	21.2 (23.76)	10.9 (2.44)	[-4.07; 2.96]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	17.9 (17.68)	12.7 (1.93)	1.08	0.353	-	0.816 (0.00%)
Sunitinib	310	291	18.1 (18.43)	11.7 (1.98)	[-1.21; 3.38]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	31.0 (22.59)	4.6 (2.34)	0.39	0.888	-	
Sunitinib	62	53	36.1 (24.74)	4.2 (2.51)	[-5.07; 5.84]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	18.9 (21.03)	15.5 (2.99)	0.07	0.974	-	0.840 (0.00%)
Sunitinib	89	83	21.8 (21.07)	15.4 (3.07)	[-4.38; 4.53]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	20.1 (18.47)	9.5 (2.62)	2.01	0.400	-	
Sunitinib	86	77	22.1 (24.88)	7.4 (2.78)	[-2.69; 6.70]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	20.5 (18.70)	9.9 (2.48)	1.01	0.481	-	
Sunitinib	197	184	19.9 (18.26)	8.9 (2.55)	[-1.80; 3.81]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	20.4 (19.33)	11.0 (2.58)	0.83	0.633	-	0.919 (0.00%)
Sunitinib	141	131	20.0 (19.94)	10.2 (2.64)	[-2.59; 4.25]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	19.4 (18.92)	12.0 (1.82)	1.06	0.454	-	
Sunitinib	219	203	21.3 (20.81)	10.9 (1.92)	[-1.72; 3.83]		[-;-]	
Race								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Fatigue	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	21.2 (19.12)	10.1 (1.66)	1.25	0.305	-	0.956 (0.00%)
Sunitinib	293	269	22.5 (21.31)	8.9 (1.75)	[-1.14; 3.63]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	15.5 (18.88)	16.7 (3.32)	1.10	0.644	-	
Sunitinib	74	70	15.2 (15.96)	15.6 (3.26)	[-3.60; 5.80]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	19.4 (19.51)	14.3 (1.99)	3.40	0.051	-	0.069 (69.69%)
Sunitinib	129	123	18.1 (18.07)	10.9 (1.91)	[-0.01; 6.81]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	20.5 (18.97)	9.1 (1.93)	-0.62	0.653	-	
Sunitinib	243	221	22.4 (21.68)	9.7 (1.93)	[-3.34; 2.10]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	12.3 (13.92)	9.0 (2.71)	2.06	0.327	-	0.511 (0.00%)
Sunitinib	85	77	19.0 (15.07)	6.9 (3.09)	[-2.08; 6.20]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	23.3 (20.15)	12.7 (1.92)	0.45	0.729	-	
Sunitinib	285	265	21.2 (21.76)	12.3 (1.95)	[-2.08; 2.97]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Erschöpfung – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-33: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Erschöpfung (Fatigue)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Fatigue	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	34.0 (26.37)	-4.6 (3.37)	-14.80	0.001	-0.70	0.980
Sunitinib	38	35	38.4 (27.53)	10.2 (3.52)	[-23.13; -6.47]		[-1.10; -0.31]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	29.4 (28.78)	7.4 (5.06)	-15.05	0.125	-	
Sunitinib	13	7	22.2 (16.97)	22.5 (8.04)	[-34.82; 4.73]		[;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	29.5 (25.07)	0.8 (4.58)	-14.81	0.005	-0.67	0.349
Sunitinib	28	24	25.5 (21.35)	15.6 (5.29)	[-24.88; -4.75]		[-1.13; -0.21]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	37.4 (29.45)	-0.2 (4.61)	-7.37	0.242	-	
Sunitinib	23	18	49.4 (27.28)	7.1 (5.24)	[-20.02; 5.27]		[;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	25.2 (17.04)	8.5 (5.06)	-5.60	0.378	-	0.228
Sunitinib	14	11	39.4 (31.57)	14.1 (4.92)	[-18.53; 7.33]		[;-]	(31.10%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	38.1 (30.28)	-6.2 (4.44)	-15.58	0.007	-0.66	
Sunitinib	33	28	33.7 (23.71)	9.4 (5.12)	[-26.64; -4.53]		[-1.13; -0.19]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Fatigue	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	31.1 (25.34)	-15.5 (12.66)	-26.86	0.238	-	0.518
Sunitinib	8	5	44.4 (35.14)	11.3 (13.00)	[-80.40; 26.69]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	32.8 (27.32)	0.4 (2.99)	-14.07	< 0.001	-0.65	
Sunitinib	43	37	34.5 (25.63)	14.5 (3.38)	[-21.50; -6.65]		[-0.99; -0.31]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen**

Tabelle 4G-34: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup>	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup>	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					[95 %-CI]		[95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	3.2 (7.65)	5.8 (1.01)	-2.68	0.032	-0.18	0.695 (0.00%)
Sunitinib	106	95	3.9 (9.86)	8.5 (1.12)	[-5.13; -0.23]		[-0.35; -0.02]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	3.3 (12.04)	3.7 (0.56)	-2.13	0.001	-0.18	
Sunitinib	317	291	2.3 (8.93)	5.8 (0.57)	[-3.43; -0.84]		[-0.29; -0.07]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	4.4 (13.45)	4.5 (0.66)	-1.95	0.011	-0.15	0.327 (0.00%)
Sunitinib	276	263	3.0 (9.80)	6.4 (0.63)	[-3.45; -0.45]		[-0.27; -0.03]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	1.6 (5.25)	3.6 (0.77)	-3.13	0.001	-0.25	
Sunitinib	147	123	2.2 (7.68)	6.7 (0.89)	[-4.99; -1.28]		[-0.40; -0.10]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	2.5 (9.14)	4.3 (0.55)	-2.50	< 0.001	-0.21	0.921 (0.00%)
Sunitinib	338	315	1.3 (5.33)	6.8 (0.56)	[-3.70; -1.31]		[-0.30; -0.11]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	6.2 (16.39)	2.1 (1.31)	-2.32	0.193	-	
Sunitinib	85	71	9.2 (16.85)	4.5 (1.35)	[-5.83; 1.19]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	3.9 (13.20)	3.3 (1.12)	-4.42	0.001	-0.32	0.165 (44.51%)
Sunitinib	102	93	2.7 (8.26)	7.7 (1.12)	[-7.11; -1.73]		[-0.52; -0.13]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	3.6 (10.95)	4.4 (0.85)	-2.25	0.050	-0.17	
Sunitinib	100	88	3.2 (8.70)	6.6 (0.94)	[-4.51; -0.00]		[-0.35; -0.00]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	2.8 (10.00)	3.8 (0.65)	-1.44	0.066	-	
Sunitinib	221	205	2.5 (9.78)	5.3 (0.67)	[-2.98; 0.09]		[;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	3.4 (9.09)	3.7 (0.81)	-2.73	0.003	-0.23	0.602 (0.00%)
Sunitinib	155	142	2.3 (8.56)	6.4 (0.85)	[-4.53; -0.92]		[-0.39; -0.08]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	3.0 (11.62)	4.3 (0.64)	-2.10	0.007	-0.16	
Sunitinib	252	231	3.1 (9.77)	6.4 (0.65)	[-3.63; -0.57]		[-0.28; -0.04]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	2.8 (9.38)	4.2 (0.55)	-2.30	0.001	-0.18	0.754 (0.00%)
Sunitinib	336	304	3.0 (9.30)	6.5 (0.58)	[-3.65; -0.95]		[-0.28; -0.07]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	4.4 (14.58)	4.5 (1.48)	-1.86	0.128	-	
Sunitinib	82	77	1.9 (8.96)	6.4 (1.45)	[-4.27; 0.54]		[;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	1.9 (6.79)	3.4 (1.04)	-1.51	0.096	-	0.082 (60.03%)
Sunitinib	129	123	2.3 (7.79)	4.9 (1.01)	[-3.28; 0.27]		[;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	3.0 (10.54)	3.3 (1.10)	-2.18	0.006	-0.17	
Sunitinib	243	221	1.9 (7.47)	5.5 (1.10)	[-3.73; -0.62]		[-0.29; -0.05]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	8.0 (18.51)	1.2 (2.26)	-7.83	0.005	-0.47	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	51	42	8.3 (16.56)	9.1 (2.47)	[-13.19; -2.47]		[-0.80; -0.15]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	1.6 (5.93)	4.2 (1.08)	-3.30	0.006	-0.28	0.381 (0.00%)
Sunitinib	93	82	1.2 (4.37)	7.5 (1.22)	[-5.65; -0.95]		[-0.48; -0.08]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	3.9 (12.30)	4.2 (0.58)	-2.09	0.003	-0.16	
Sunitinib	328	302	3.1 (10.06)	6.3 (0.58)	[-3.46; -0.73]		[-0.26; -0.06]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-35: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	2.8 (6.72)	4.9 (1.53)	-2.64	0.042	-0.18	0.457 (0.00%)
Sunitinib	92	84	3.8 (9.80)	7.5 (1.67)	[-5.18; -0.09]		[-0.36; -0.01]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	2.5 (10.20)	3.5 (1.13)	-1.56	0.019	-0.14	
Sunitinib	280	260	1.5 (6.63)	5.1 (1.15)	[-2.86; -0.26]		[-0.25; -0.02]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	1.8 (6.21)	3.9 (1.02)	-1.98	0.001	-0.17	0.838 (0.00%)
Sunitinib	310	291	1.1 (4.97)	5.9 (1.04)	[-3.18; -0.77]		[-0.27; -0.07]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	6.5 (17.89)	1.8 (1.62)	-2.39	0.211	-	
Sunitinib	62	53	7.2 (14.44)	4.2 (1.74)	[-6.16; 1.38]		[;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	3.5 (13.06)	4.4 (1.91)	-4.52	0.002	-0.32	0.070 (62.44%)
Sunitinib	89	83	2.0 (7.54)	8.9 (1.97)	[-7.40; -1.65]		[-0.53; -0.12]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	2.2 (7.81)	4.3 (1.10)	-0.49	0.638	-	
Sunitinib	86	77	2.6 (8.14)	4.7 (1.18)	[-2.54; 1.56]		[;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	2.4 (7.98)	3.2 (1.39)	-1.31	0.097	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	197	184	1.8 (7.37)	4.5 (1.42)	[-2.86; 0.24]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	2.8 (8.00)	2.2 (1.46)	-2.40	0.011	-0.21	0.431 (0.00%)
Sunitinib	141	131	1.8 (7.80)	4.6 (1.49)	[-4.25; -0.56]		[-0.37; -0.05]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	2.1 (9.25)	4.6 (0.98)	-1.45	0.059	-	
Sunitinib	219	203	2.3 (7.61)	6.1 (1.03)	[-2.96; 0.05]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	2.3 (8.65)	3.8 (0.96)	-1.61	0.022	-0.13	0.412 (0.00%)
Sunitinib	293	269	2.5 (8.40)	5.4 (1.01)	[-2.98; -0.24]		[-0.23; -0.02]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	3.8 (11.98)	4.0 (1.54)	-2.67	0.016	-0.25	
Sunitinib	74	70	0.5 (2.80)	6.7 (1.49)	[-4.82; -0.52]		[-0.46; -0.05]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	1.9 (6.79)	3.4 (1.04)	-1.51	0.096	-	0.575 (0.00%)
Sunitinib	129	123	2.3 (7.79)	4.9 (1.01)	[-3.28; 0.27]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	3.0 (10.54)	3.3 (1.10)	-2.18	0.006	-0.17	
Sunitinib	243	221	1.9 (7.47)	5.5 (1.10)	[-3.73; -0.62]		[-0.29; -0.05]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	1.3 (5.15)	3.3 (1.50)	-2.08	0.064	-	0.798 (0.00%)
Sunitinib	85	77	1.1 (4.13)	5.4 (1.66)	[-4.29; 0.13]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	3.1 (10.55)	4.7 (1.07)	-1.74	0.015	-0.14	
Sunitinib	285	265	2.3 (8.28)	6.5 (1.09)	[-3.15; -0.34]		[-0.25; -0.03]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
<b>EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning</b>							
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-36: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Übelkeit und Erbrechen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender							
Female							
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	6.7 (14.05)	5.7 (3.07)	0.50	0.922	-
Sunitinib	14	11	4.5 (10.78)	5.2 (4.43)	[-11.11; 12.10]		[-;-]
Male							
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	8.3 (19.66)	-0.5 (2.99)	-9.18	0.009	-0.56
Sunitinib	37	31	9.7 (18.14)	8.7 (3.19)	[-15.93; -2.44]		[-0.97; -0.15]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	10.8 (21.27)	-1.6 (2.60)	-10.42	0.002	-0.63	0.094 (64.24%)
Sunitinib	38	35	9.0 (17.78)	8.8 (2.65)	[-16.78; -4.06]		[-1.01; -0.24]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	1.2 (4.45)	6.8 (2.92)	0.19	0.974	-	[-;-]
Sunitinib	13	7	4.8 (8.13)	6.7 (4.74)	[-12.17; 12.55]			
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	9.8 (22.06)	2.1 (2.70)	-9.55	0.002	-0.64	0.535 (0.00%)
Sunitinib	28	24	3.5 (8.48)	11.6 (3.12)	[-15.42; -3.68]		[-1.03; -0.24]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	5.3 (11.18)	2.3 (4.74)	-5.16	0.431	-	[-;-]
Sunitinib	23	18	14.8 (22.06)	7.5 (5.17)	[-18.52; 8.19]			
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	7.4 (14.70)	-3.6 (3.09)	-4.12	0.227	-	0.082 (59.99%)
Sunitinib	13	10	8.3 (11.79)	0.5 (2.70)	[-11.07; 2.84]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	10.4 (19.12)	0.5 (5.09)	-20.06	0.009	-1.03	[-1.76; -0.29]
Sunitinib	14	11	7.6 (11.46)	20.5 (6.55)	[-34.40; -5.72]			
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	6.5 (19.94)	3.3 (2.49)	-3.77	0.284	-	[-;-]
Sunitinib	24	21	8.7 (20.83)	7.1 (2.92)	[-10.82; 3.28]			
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	8.9 (15.26)	0.9 (3.64)	-7.89	0.099	-	0.916 (0.00%)
Sunitinib	14	11	9.1 (13.67)	8.8 (3.30)	[-17.46; 1.67]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	8.3 (20.88)	-0.8 (3.34)	-8.54	0.048	-0.48	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	33	28	8.9 (18.42)	7.7 (3.85)	[-17.01; -0.08]		[-0.95; -0.00]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	6.3 (13.24)	0.6 (2.48)	-8.66	0.004	-0.57	0.963
Sunitinib	43	35	6.7 (14.12)	9.3 (2.58)	[-14.47; -2.85]		[-0.95; -0.19]	(0.00%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	9.3 (27.78)	4.8 (6.78)	-9.13	0.365	-	
Sunitinib	8	7	16.7 (25.46)	13.9 (7.34)	[-30.60; 12.34]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen*

Tabelle 4G-37: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schmerzen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	20.3 (23.93)	5.2 (1.69)	0.54	0.790	-	0.498
Sunitinib	106	95	15.8 (20.96)	4.7 (1.83)	[-3.46; 4.54]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	16.2 (21.91)	2.0 (1.04)	-1.07	0.387	-	
Sunitinib	317	291	19.6 (24.76)	3.1 (1.06)	[-3.49; 1.35]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	18.7 (23.48)	3.0 (1.16)	0.12	0.931	-	0.293
Sunitinib	276	263	18.9 (24.07)	2.8 (1.11)	[-2.54; 2.77]		[-;-]	(9.74%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	15.4 (20.99)	2.7 (1.38)	-2.16	0.202	-	
Sunitinib	147	123	18.2 (23.67)	4.9 (1.59)	[-5.49; 1.17]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	14.3 (20.24)	4.1 (0.99)	-0.20	0.859	-	0.503
Sunitinib	338	315	15.1 (21.22)	4.3 (1.03)	[-2.40; 2.00]		[-;-]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	30.2 (26.94)	-3.9 (2.17)	-2.29	0.433	-	
Sunitinib	85	71	34.5 (28.50)	-1.6 (2.23)	[-8.03; 3.46]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	16.1 (21.61)	0.7 (1.62)	-2.16	0.284	-	0.650 (0.00%)
Sunitinib	102	93	23.7 (25.69)	2.8 (1.64)	[-6.12; 1.81]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	23.1 (28.24)	1.0 (1.75)	-1.06	0.651	-	
Sunitinib	100	88	22.7 (28.05)	2.0 (1.90)	[-5.68; 3.56]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	15.3 (19.59)	4.1 (1.19)	0.11	0.941	-	
Sunitinib	221	205	14.6 (20.28)	4.0 (1.22)	[-2.73; 2.94]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	16.1 (19.48)	3.4 (1.45)	0.20	0.906	-	0.874 (0.00%)
Sunitinib	155	142	17.8 (23.62)	3.2 (1.55)	[-3.10; 3.49]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	17.8 (24.14)	2.9 (1.15)	-0.15	0.916	-	
Sunitinib	252	231	18.3 (23.02)	3.1 (1.16)	[-2.90; 2.60]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	17.8 (22.70)	2.3 (0.95)	-0.55	0.640	-	0.925 (0.00%)
Sunitinib	336	304	19.4 (24.10)	2.8 (0.99)	[-2.88; 1.77]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	14.2 (20.45)	7.7 (2.91)	-0.81	0.739	-	
Sunitinib	82	77	16.0 (23.33)	8.5 (2.90)	[-5.57; 3.96]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	16.3 (22.68)	4.3 (1.96)	-0.18	0.915	-	0.291 (19.07%)
Sunitinib	129	123	13.8 (18.69)	4.5 (1.89)	[-3.54; 3.18]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	16.0 (20.06)	3.3 (2.01)	-0.53	0.712	-	
Sunitinib	243	221	18.9 (23.71)	3.8 (2.00)	[-3.36; 2.30]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	26.4 (29.94)	-3.5 (3.02)	-6.34	0.086	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	51	42	31.7 (32.68)	2.9 (3.34)	[-13.59; 0.91]		[-;-]	
IMDC Risk Category 2								
Favorable or Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	16.1 (21.05)	5.3 (1.55)	-0.07	0.949	-	0.099
Sunitinib	372	344	17.1 (22.15)	5.4 (1.60)	[-2.22; 2.08]		[-;-]	(63.18%)
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	26.4 (29.94)	-3.5 (3.02)	-6.34	0.086	-	
Sunitinib	51	42	31.7 (32.68)	2.9 (3.34)	[-13.59; 0.91]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	9.9 (16.67)	2.6 (1.74)	-1.47	0.446	-	0.633
Sunitinib	93	82	12.8 (18.39)	4.1 (1.99)	[-5.28; 2.34]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	20.1 (23.82)	2.4 (1.03)	-0.38	0.765	-	
Sunitinib	328	302	20.1 (25.05)	2.7 (1.04)	[-2.84; 2.09]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-38: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schmerzen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	19.5 (21.98)	4.9 (2.50)	0.87	0.680	-	0.615
Sunitinib	92	84	15.5 (20.50)	4.0 (2.71)	[-3.27; 5.01]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	14.7 (20.54)	4.6 (2.19)	-0.37	0.774	-	
Sunitinib	280	260	17.6 (22.67)	4.9 (2.23)	[-2.90; 2.16]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	17.3 (22.09)	7.7 (2.34)	1.09	0.449	-	0.217
Sunitinib	238	228	16.2 (21.16)	6.7 (2.29)	[-1.74; 3.92]		[-;-]	(34.42%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	14.4 (19.47)	3.4 (2.13)	-1.68	0.330	-	
Sunitinib	134	116	18.7 (23.99)	5.1 (2.35)	[-5.07; 1.71]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	13.9 (19.99)	4.9 (1.92)	0.39	0.738	-	0.483
Sunitinib	310	291	14.4 (19.88)	4.5 (1.97)	[-1.89; 2.67]		[-;-]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	27.1 (23.04)	-0.8 (2.78)	-2.04	0.533	-	
Sunitinib	62	53	31.8 (27.79)	1.3 (2.98)	[-8.52; 4.44]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	16.7 (22.30)	4.4 (2.78)	-2.49	0.236	-	0.438 (0.00%)
Sunitinib	89	83	21.5 (23.36)	6.9 (2.84)	[-6.62; 1.65]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	17.7 (23.31)	5.4 (2.72)	0.31	0.902	-	
Sunitinib	86	77	20.1 (25.84)	5.1 (2.88)	[-4.62; 5.23]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	15.2 (19.58)	4.4 (2.61)	0.76	0.611	-	
Sunitinib	197	184	13.8 (19.34)	3.6 (2.68)	[-2.18; 3.71]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	16.1 (19.50)	4.3 (2.64)	0.53	0.760	-	0.961 (0.00%)
Sunitinib	141	131	16.4 (22.74)	3.7 (2.70)	[-2.90; 3.97]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	15.6 (21.54)	4.7 (1.87)	0.42	0.770	-	
Sunitinib	219	203	16.8 (20.85)	4.3 (1.96)	[-2.43; 3.27]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	17.0 (21.51)	3.4 (1.70)	-0.07	0.954	-	0.837 (0.00%)
Sunitinib	293	269	18.1 (22.97)	3.5 (1.79)	[-2.51; 2.36]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	12.4 (19.24)	13.2 (3.44)	0.49	0.840	-	
Sunitinib	74	70	13.3 (18.52)	12.7 (3.39)	[-4.35; 5.34]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	16.3 (22.68)	4.3 (1.96)	-0.18	0.915	-	0.875 (0.00%)
Sunitinib	129	123	13.8 (18.69)	4.5 (1.89)	[-3.54; 3.18]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	16.0 (20.06)	3.3 (2.01)	-0.53	0.712	-	
Sunitinib	243	221	18.9 (23.71)	3.8 (2.00)	[-3.36; 2.30]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	9.4 (15.82)	4.3 (2.66)	-1.14	0.565	-	0.525 (0.00%)
Sunitinib	85	77	11.3 (15.87)	5.4 (2.96)	[-5.06; 2.77]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	18.8 (22.34)	5.4 (1.98)	0.37	0.778	-	
Sunitinib	285	265	18.6 (23.47)	5.0 (2.01)	[-2.23; 2.97]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-39: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schmerzen) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup>	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup>	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					[95 %-CI]		[95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	28.3 (39.32)	2.1 (5.18)	-1.19	0.886	-	0.440 (0.00%)
Sunitinib	14	11	18.2 (25.23)	3.3 (7.29)	[-18.88; 16.50]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	25.9 (27.59)	-2.9 (3.90)	-8.36	0.068	-	
Sunitinib	37	31	36.6 (34.00)	5.5 (4.37)	[-17.36; 0.63]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	26.5 (29.62)	-4.2 (3.37)	-5.67	0.181	-	0.557 (0.00%)
Sunitinib	38	35	36.2 (33.45)	1.4 (3.47)	[-14.06; 2.72]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	26.2 (31.83)	-3.7 (4.76)	-11.42	0.216	-	
Sunitinib	13	7	9.5 (16.27)	7.7 (7.46)	[-30.25; 7.41]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	17.8 (22.68)	-3.5 (3.81)	-9.19	0.033	-0.45	0.445 (0.00%)
Sunitinib	28	24	23.6 (32.94)	5.6 (4.43)	[-17.59; -0.79]		[-0.87; -0.04]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	39.5 (35.23)	-6.3 (5.21)	-2.93	0.681	-	
Sunitinib	23	18	42.6 (29.83)	-3.3 (5.84)	[-17.37; 11.52]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	11.1 (14.43)	0.6 (6.70)	1.00	0.894	-	0.368 (0.02%)
Sunitinib	13	10	41.7 (37.06)	-0.4 (5.12)	[-15.06; 17.06]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	49.0 (35.73)	-16.7 (5.11)	-13.14	0.067	-	0.368 (0.02%)
Sunitinib	14	11	40.9 (36.79)	-3.5 (6.53)	[-27.27; 1.00]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	16.7 (20.10)	1.4 (3.92)	-7.64	0.169	-	0.368 (0.02%)
Sunitinib	24	21	22.2 (26.53)	9.0 (4.61)	[-18.66; 3.38]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	16.7 (19.92)	-0.9 (4.67)	-4.28	0.485	-	0.661 (0.00%)
Sunitinib	14	11	34.8 (28.34)	3.4 (4.97)	[-16.83; 8.28]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	32.2 (33.88)	-3.7 (4.35)	-7.83	0.156	-	0.661 (0.00%)
Sunitinib	33	28	29.2 (33.53)	4.1 (5.05)	[-18.74; 3.08]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	20.0 (29.81)	-8.9 (7.94)	-9.29	0.483	-	0.836 (0.00%)
Sunitinib	8	5	36.7 (36.13)	0.4 (7.36)	[-43.43; 24.84]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	27.1 (30.22)	-3.5 (3.23)	-6.68	0.103	-	0.836 (0.00%)
Sunitinib	43	37	31.1 (32.67)	3.1 (3.61)	[-14.75; 1.39]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Pain	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)

Tabelle 4G-40: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	12.4 (20.12)	4.2 (1.72)	-3.61 [-7.81; 0.59]	0.092	-	0.519 (0.00%)
Sunitinib	106	95	11.2 (17.94)	7.8 (1.89)				
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	12.5 (21.62)	5.5 (1.08)	-2.01 [-4.51; 0.50]	0.116	-	
Sunitinib	317	291	12.6 (21.48)	7.5 (1.09)				
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	12.9 (21.58)	4.3 (1.17)	-2.20 [-4.89; 0.48]	0.108	-	0.626 (0.00%)
Sunitinib	276	263	13.6 (21.55)	6.5 (1.12)				
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	11.8 (20.63)	6.5 (1.49)	-3.31	0.070	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Sunitinib	147	123	9.5 (18.37)	9.8 (1.70)	[-6.89; 0.27]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	11.3 (18.48)	5.4 (1.03)	-1.69	0.147	-	0.226
Sunitinib	338	315	10.4 (19.50)	7.1 (1.07)	[-3.98; 0.60]		[-;-]	(31.64%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	17.3 (29.69)	2.0 (2.11)	-5.38	0.059	-	
Sunitinib	85	71	20.7 (23.48)	7.4 (2.16)	[-10.97; 0.20]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	15.1 (26.40)	2.9 (1.80)	-3.47	0.115	-	0.353
Sunitinib	102	93	14.3 (22.20)	6.3 (1.79)	[-7.80; 0.85]		[-;-]	(3.92%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	13.6 (19.80)	4.9 (2.04)	-4.82	0.084	-	
Sunitinib	100	88	16.7 (24.76)	9.7 (2.21)	[-10.29; 0.65]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	10.8 (19.27)	5.2 (1.10)	-0.96	0.469	-	
Sunitinib	221	205	9.4 (17.40)	6.2 (1.12)	[-3.58; 1.65]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	12.1 (19.43)	4.4 (1.57)	-1.92	0.288	-	0.729
Sunitinib	155	142	12.9 (22.05)	6.4 (1.66)	[-5.47; 1.63]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	11.9 (21.54)	5.4 (1.16)	-2.71	0.055	-	
Sunitinib	252	231	11.8 (19.77)	8.1 (1.16)	[-5.48; 0.06]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	13.5 (21.21)	3.9 (0.98)	-2.16	0.075	-	0.709
Sunitinib	336	304	13.7 (21.63)	6.0 (1.01)	[-4.54; 0.22]		[-;-]	(0.00%)
Non-White								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	7.6 (20.19)	12.0 (2.77)	-3.15	0.179	-	
Sunitinib	82	77	6.5 (14.35)	15.1 (2.73)	[-7.76; 1.47]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	8.0 (14.31)	3.0 (1.88)	-5.07	0.015	-0.28	0.183
Sunitinib	93	82	9.3 (17.59)	8.1 (2.12)	[-9.13; -1.02]		[-0.50; -0.06]	(43.73%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	14.2 (23.04)	5.6 (1.05)	-1.85	0.147	-	
Sunitinib	328	302	12.8 (20.82)	7.4 (1.05)	[-4.35; 0.65]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-41: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	13.0 (20.59)	4.7 (2.53)	-3.39	0.117	-	0.249
Sunitinib	92	84	10.7 (18.04)	8.1 (2.76)	[-7.65; 0.86]		[-;-]	(24.60%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	11.8 (20.50)	6.4 (2.28)	-0.48	0.716	-	
Sunitinib	280	260	11.4 (20.35)	6.9 (2.31)	[-3.08; 2.12]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	12.4 (20.99)	2.7 (2.34)	-1.03	0.464	-	0.501
Sunitinib	238	228	12.3 (20.40)	3.8 (2.28)	[-3.81; 1.74]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	11.8 (19.89)	7.8 (2.32)	-2.61	0.163	-	
Sunitinib	134	116	9.2 (18.43)	10.4 (2.53)	[-6.27; 1.06]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	10.9 (17.54)	7.0 (1.97)	-0.88	0.461	-	0.299
Sunitinib	310	291	9.9 (18.63)	7.9 (2.01)	[-3.21; 1.46]		[-;-]	(7.48%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	18.5 (31.09)	1.7 (2.82)	-4.50	0.172	-	
Sunitinib	62	53	18.9 (24.03)	6.2 (3.00)	[-10.99; 2.00]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	13.9 (25.56)	6.0 (3.12)	-3.35 [-7.97; 1.28]	0.155	-	0.516 (0.00%)
Sunitinib	89	83	12.9 (21.98)	9.3 (3.19)				
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	13.9 (19.76)	2.7 (3.08)	-1.62 [-7.16; 3.92]	0.565	-	
Sunitinib	86	77	15.2 (23.29)	4.3 (3.25)				
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	10.8 (18.40)	7.0 (2.41)	-0.26 [-2.99; 2.47]	0.852	-	
Sunitinib	197	184	8.9 (16.70)	7.3 (2.48)				
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	12.3 (19.38)	4.3 (2.69)	-0.86 [-4.37; 2.64]	0.628	-	0.736 (0.00%)
Sunitinib	141	131	11.5 (20.58)	5.2 (2.74)				
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	11.3 (20.26)	7.1 (1.91)	-1.64 [-4.54; 1.26]	0.266	-	
Sunitinib	219	203	11.2 (19.51)	8.7 (2.00)				
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	13.4 (21.00)	4.5 (1.72)	-1.22 [-3.69; 1.25]	0.331	-	0.939 (0.00%)
Sunitinib	293	269	12.9 (20.94)	5.8 (1.81)				
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	7.1 (18.04)	14.4 (3.28)	-1.43 [-6.07; 3.22]	0.545	-	
Sunitinib	74	70	4.8 (11.75)	15.9 (3.21)				
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	11.9 (19.00)	8.0 (2.17)	0.34 [-3.38; 4.06]	0.856	-	0.223 (32.70%)
Sunitinib	129	123	10.3 (19.62)	7.7 (2.08)				
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	12.3 (21.41)	5.4 (1.95)	-2.52 [-5.26; 0.22]	0.071	-	
Sunitinib	243	221	11.8 (19.91)	8.0 (1.94)				
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	7.7 (14.15)	3.0 (2.72)	-3.83	0.060	-	0.212 (35.72%)
Sunitinib	85	77	9.5 (17.82)	6.9 (3.02)	[-7.82; 0.17]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	14.0 (22.42)	8.1 (2.00)	-0.79	0.557	-	
Sunitinib	285	265	11.4 (19.65)	8.9 (2.04)	[-3.44; 1.86]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-42: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	6.7 (14.05)	7.8 (7.73)	-4.60	0.733	-	0.473
Sunitinib	14	11	15.2 (17.41)	12.4 (10.99)	[-33.12; 23.93]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	16.7 (27.67)	-2.9 (4.17)	-14.63	0.003	-0.67	
Sunitinib	37	31	22.6 (27.74)	11.7 (4.45)	[-24.03; -5.23]		[-1.09; -0.24]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	15.7 (24.94)	-1.5 (3.96)	-13.08	0.009	-0.57	0.709
Sunitinib	38	35	21.9 (26.74)	11.6 (4.02)	[-22.77; -3.38]		[-0.99; -0.15]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	11.9 (28.06)	2.4 (5.17)	-17.10	0.104	-	
Sunitinib	13	7	14.3 (17.82)	19.5 (8.40)	[-38.30; 4.09]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	14.9 (26.10)	1.8 (5.05)	-15.66	0.007	-0.69	0.215
Sunitinib	28	24	16.7 (27.80)	17.5 (5.81)	[-26.88; -4.44]		[-1.19; -0.20]	(34.83%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	14.0 (25.62)	0.9 (4.50)	-5.47	0.379	-	
Sunitinib	23	18	25.9 (21.56)	6.4 (4.89)	[-18.16; 7.23]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	25.9 (32.39)	-4.4 (6.02)	-6.52	0.336	-	0.096 (57.39%)
Sunitinib	13	10	26.7 (21.08)	2.1 (5.28)	[-20.53; 7.48]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	12.5 (20.64)	3.6 (7.38)	-30.94	0.005	-1.19	0.005 (100%)
Sunitinib	14	11	27.3 (32.72)	34.5 (9.47)	[-51.77; -10.11]		[-1.98; -0.39]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	11.6 (25.84)	-0.3 (3.56)	-8.35	0.097	-	0.097 (57.39%)
Sunitinib	24	21	14.3 (22.54)	8.1 (4.10)	[-18.31; 1.62]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	11.1 (20.57)	-0.6 (8.65)	-19.40	0.118	-	0.548 (0.00%)
Sunitinib	14	11	30.3 (31.46)	18.8 (8.34)	[-44.24; 5.43]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	15.6 (28.68)	-1.9 (4.17)	-11.67	0.031	-0.52	0.031 (66.63%)
Sunitinib	33	28	16.7 (21.28)	9.8 (4.82)	[-22.21; -1.14]		[-1.00; -0.05]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	14.4 (22.96)	1.8 (3.74)	-10.61	0.020	-0.47	0.083 (66.63%)
Sunitinib	43	35	20.0 (25.82)	12.5 (3.92)	[-19.50; -1.73]		[-0.87; -0.08]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	11.1 (33.33)	-10.4 (10.18)	-36.03	0.028	-1.48	0.028 (66.63%)
Sunitinib	8	7	23.8 (25.20)	25.6 (10.92)	[-67.29; -4.76]		[-2.76; -0.20]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	13.3 (18.26)	-18.6 (10.92)	-40.05	0.054	-	0.064 (70.90%)
Sunitinib	8	5	6.7 (14.91)	21.4 (10.89)	[-81.28; 1.18]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	14.7 (26.53)	1.4 (3.36)	-11.40	0.009	-0.51	0.009 (66.63%)
Sunitinib	43	37	22.5 (26.12)	12.8 (3.75)	[-19.84; -2.96]		[-0.89; -0.13]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019								
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Dyspnea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit

Tabelle 4G-43: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schlaflosigkeit) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	23.0 (24.63)	1.3 (1.71)	-0.73	0.729	-	0.707
Sunitinib	106	95	21.8 (28.67)	2.0 (1.88)	[-4.88; 3.42]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	19.0 (24.63)	-0.4 (0.99)	-1.63	0.164	-	
Sunitinib	317	291	20.4 (26.78)	1.3 (1.01)	[-3.94; 0.67]		[-;-]	
Age Group								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
<b>&lt;65 years</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	21.9 (25.76)	-2.0 (1.09)	-1.77	0.162	-	0.717 (0.00%)
Sunitinib	276	263	20.9 (27.28)	-0.2 (1.04)	[-4.26; 0.72]		[-;-]	
<b>≥65 years</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	17.5 (22.79)	3.7 (1.46)	-2.57	0.153	-	
Sunitinib	147	123	20.3 (27.21)	6.2 (1.69)	[-6.09; 0.96]		[-;-]	
<b>Karnofsky Performance Status<sup>g</sup></b>								
<b>90/100</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	19.0 (24.45)	1.8 (0.96)	-1.20	0.264	-	0.300 (6.72%)
Sunitinib	338	315	18.1 (24.68)	3.0 (1.00)	[-3.31; 0.91]		[-;-]	
<b>70/80</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	24.9 (25.17)	-6.3 (2.20)	-4.46	0.134	-	
Sunitinib	85	71	32.4 (34.26)	-1.9 (2.27)	[-10.31; 1.39]		[-;-]	
<b>Region</b>								
<b>North America</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	20.9 (24.55)	0.7 (1.80)	-1.60	0.468	-	0.970 (0.00%)
Sunitinib	102	93	23.7 (26.73)	2.3 (1.82)	[-5.96; 2.75]		[-;-]	
<b>Western Europe</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	23.3 (26.37)	-3.2 (1.80)	-2.40	0.329	-	
Sunitinib	100	88	28.8 (33.21)	-0.8 (1.99)	[-7.26; 2.45]		[-;-]	
<b>Rest of the World</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	18.4 (23.90)	0.0 (1.08)	-1.85	0.157	-	
Sunitinib	221	205	15.9 (23.47)	1.9 (1.10)	[-4.41; 0.71]		[-;-]	
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>								
<b>CPS &lt; 1</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	19.0 (23.89)	0.9 (1.41)	-2.43	0.135	-	0.426 (0.00%)
Sunitinib	155	142	19.7 (26.38)	3.3 (1.51)	[-5.62; 0.76]		[-;-]	
<b>CPS ≥ 1</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	20.3 (24.76)	-0.0 (1.12)	-0.74	0.587	-	
Sunitinib	252	231	20.8 (27.30)	0.7 (1.13)	[-3.43; 1.94]		[-;-]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	20.3 (24.75)	-0.6 (0.97)	-1.59	0.185	-	0.984
Sunitinib	336	304	22.5 (28.19)	0.9 (1.01)	[-3.95; 0.77]		[-;-]	(0.00%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	17.8 (24.10)	4.8 (2.46)	-1.54	0.447	-	
Sunitinib	82	77	14.3 (22.57)	6.3 (2.42)	[-5.55; 2.46]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	19.4 (25.58)	-1.0 (2.00)	-2.18	0.212	-	0.206
Sunitinib	129	123	21.1 (25.70)	1.2 (1.93)	[-5.61; 1.25]		[-;-]	(36.68%)
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	20.1 (24.30)	1.4 (1.92)	-0.95	0.492	-	
Sunitinib	243	221	19.8 (27.09)	2.3 (1.92)	[-3.65; 1.76]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	22.2 (24.15)	-2.0 (2.98)	-7.71	0.034	-0.35	
Sunitinib	51	42	24.6 (32.14)	5.7 (3.26)	[-14.82; -0.60]		[-0.67; -0.03]	
IMDC Risk Category 2								
Favorable or Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	19.8 (24.76)	1.8 (1.53)	-1.17	0.277	-	0.079
Sunitinib	372	344	20.3 (26.58)	3.0 (1.58)	[-3.28; 0.94]		[-;-]	(67.59%)
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	22.2 (24.15)	-2.0 (2.98)	-7.71	0.034	-0.35	
Sunitinib	51	42	24.6 (32.14)	5.7 (3.26)	[-14.82; -0.60]		[-0.67; -0.03]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	17.9 (26.24)	-0.2 (1.86)	-0.33	0.871	-	0.395
Sunitinib	93	82	17.5 (24.13)	0.1 (2.10)	[-4.38; 3.71]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	21.1 (24.09)	-0.0 (1.00)	-2.36	0.052	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	328	302	21.5 (28.05)	2.3 (1.02)	[-4.75; 0.02]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019                      b: Number of subjects: full analysis set                      c: Number of subjects with data available for analysis                      d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis                      e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed                      f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05                      g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1                      CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit – Teilpopulation a)

Tabelle 4G-44: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schlaflosigkeit) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	23.3 (25.29)	1.4 (2.59)	-0.67	0.761	-	0.912
Sunitinib	92	84	21.8 (28.10)	2.1 (2.82)	[-5.01; 3.67]		[-;-]	(0.00%)
Male								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	18.4 (24.44)	1.7 (2.08)	-0.95	0.434	-	
Sunitinib	280	260	19.7 (26.10)	2.7 (2.12)	[-3.33; 1.43]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	21.3 (25.94)	-0.8 (2.12)	-0.93	0.475	-	0.498
Sunitinib	238	228	19.7 (26.09)	0.1 (2.07)	[-3.50; 1.63]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	17.8 (22.96)	4.0 (2.34)	-2.48	0.186	-	
Sunitinib	134	116	21.3 (27.59)	6.4 (2.56)	[-6.16; 1.21]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	18.6 (24.36)	2.9 (1.81)	-0.54	0.621	-	0.196
Sunitinib	310	291	18.1 (24.46)	3.4 (1.85)	[-2.68; 1.60]		[-;-]	(40.10%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	26.2 (25.99)	-7.0 (3.07)	-5.38	0.137	-	
Sunitinib	62	53	32.1 (33.94)	-1.6 (3.29)	[-12.50; 1.74]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	20.3 (24.87)	5.5 (3.07)	-2.17	0.352	-	0.897
Sunitinib	89	83	23.3 (25.89)	7.7 (3.15)	[-6.76; 2.42]		[-;-]	(0.00%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	22.1 (26.27)	-1.9 (2.77)	-0.57	0.825	-	
Sunitinib	86	77	28.1 (32.92)	-1.3 (2.94)	[-5.64; 4.50]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	18.7 (24.13)	-1.4 (2.36)	-1.35	0.315	-	
Sunitinib	197	184	15.6 (22.82)	-0.0 (2.41)	[-3.99; 1.29]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	19.1 (24.22)	0.2 (2.62)	-2.39	0.142	-	0.308
Sunitinib	141	131	18.3 (25.22)	2.6 (2.67)	[-5.58; 0.80]		[-;-]	(3.79%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	19.5 (24.56)	2.1 (1.85)	-0.18	0.899	-	
Sunitinib	219	203	21.0 (26.87)	2.2 (1.94)	[-3.00; 2.64]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	19.9 (24.78)	1.3 (1.71)	-1.21	0.333	-	0.854
Sunitinib	293	269	22.2 (27.46)	2.5 (1.80)	[-3.66; 1.24]		[-;-]	(0.00%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	18.2 (24.93)	7.0 (3.00)	-0.75	0.724	-	
Sunitinib	74	70	13.3 (22.27)	7.8 (2.93)	[-4.97; 3.46]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	19.4 (25.58)	-1.0 (2.00)	-2.18	0.212	-	0.579
Sunitinib	129	123	21.1 (25.70)	1.2 (1.93)	[-5.61; 1.25]		[-;-]	(0.00%)
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	20.1 (24.30)	1.4 (1.92)	-0.95	0.492	-	
Sunitinib	243	221	19.8 (27.09)	2.3 (1.92)	[-3.65; 1.76]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	17.2 (25.80)	2.7 (2.79)	0.32	0.878	-	0.345
Sunitinib	85	77	18.2 (24.51)	2.3 (3.09)	[-3.79; 4.43]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	21.1 (24.32)	1.8 (1.90)	-1.98	0.120	-	
Sunitinib	285	265	20.8 (27.24)	3.8 (1.94)	[-4.49; 0.52]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
EORTC QLQ-C30 Insomnia							
g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1							
CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit – Teilpopulation b)

Tabelle 4G-45: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Schlaflosigkeit) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	20.0 (17.21)	9.5 (5.20)	0.05	0.996	-	0.359
Sunitinib	14	11	21.2 (34.23)	9.4 (7.70)	[-19.86; 19.96]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	22.8 (25.83)	-6.9 (3.88)	-8.97	0.044	-0.40	
Sunitinib	37	31	25.8 (31.87)	2.1 (4.13)	[-17.68; -0.25]		[-0.80; -0.01]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	25.5 (24.70)	-7.2 (3.42)	-10.44	0.016	-0.47	0.318
Sunitinib	38	35	28.6 (33.47)	3.3 (3.51)	[-18.83; -2.04]		[-0.85; -0.09]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	14.3 (21.54)	8.6 (4.08)	-1.47	0.856	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	13	7	4.8 (12.60)	10.1 (6.80)	[-19.10; 16.16]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	23.0 (25.36)	3.3 (4.54)	-11.56	0.025	-0.53	0.217
Sunitinib	28	24	18.1 (27.77)	14.8 (5.24)	[-21.62; -1.51]		[-0.98; -0.07]	(34.41%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	21.1 (22.80)	-5.5 (4.27)	-2.09	0.723	-	
Sunitinib	23	18	33.3 (36.16)	-3.4 (4.59)	[-14.13; 9.95]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	25.9 (22.22)	-2.5 (6.07)	1.67	0.793	-	0.230
Sunitinib	13	10	26.7 (34.43)	-4.1 (5.24)	[-11.94; 15.28]		[-;-]	(31.93%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	29.2 (26.87)	-2.7 (6.23)	-15.68	0.084	-	
Sunitinib	14	11	33.3 (36.51)	12.9 (8.37)	[-33.61; 2.26]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	15.9 (22.18)	-3.0 (3.32)	-8.01	0.089	-	
Sunitinib	24	21	19.0 (29.00)	5.0 (3.89)	[-17.31; 1.29]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	17.8 (21.33)	-0.9 (8.03)	-9.22	0.401	-	0.729
Sunitinib	14	11	36.4 (34.82)	8.3 (7.64)	[-31.81; 13.37]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	25.6 (25.80)	-4.3 (3.54)	-5.19	0.255	-	
Sunitinib	33	28	19.0 (30.67)	0.9 (4.11)	[-14.26; 3.88]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	23.4 (24.68)	-0.8 (3.52)	-6.44	0.125	-	0.485
Sunitinib	43	35	24.8 (33.67)	5.6 (3.69)	[-14.73; 1.85]		[-;-]	(0.00%)
Non-White								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Insomnia	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	14.8 (17.57)	-1.1 (4.98)	-12.47	0.293	-	
Sunitinib	8	7	23.8 (25.20)	11.4 (5.37)	[-63.87; 38.93]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	33.3 (33.33)	-15.5 (11.44)	-23.61	0.225	-	0.313 (1.72%)
Sunitinib	8	5	6.7 (14.91)	8.1 (11.23)	[-70.59; 23.37]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	20.9 (23.03)	-1.4 (3.14)	-6.86	0.086	-	
Sunitinib	43	37	27.0 (33.18)	5.4 (3.50)	[-14.74; 1.01]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust**

Tabelle 4G-46: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Appetitverlust) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	9.4 (18.14)	10.6 (1.98)	-4.75	0.052	-	0.360 (0.00%)
Sunitinib	106	95	8.1 (15.92)	15.3 (2.17)	[-9.54; 0.05]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	9.7 (21.28)	8.6 (1.17)	-2.19	0.110	-	
Sunitinib	317	291	12.1 (23.27)	10.8 (1.20)	[-4.88; 0.50]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	10.9 (22.23)	6.8 (1.26)	-2.96	0.044	-0.13	0.676 (0.00%)
Sunitinib	276	263	12.3 (23.04)	9.8 (1.22)	[-5.84; -0.09]		[-0.25; -0.00]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	7.8 (17.31)	12.3 (1.65)	-3.99	0.046	-0.16	
Sunitinib	147	123	8.7 (18.52)	16.3 (1.91)	[-7.92; -0.07]		[-0.31; -0.00]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	8.1 (18.99)	9.6 (1.17)	-2.44	0.061	-	0.632 (0.00%)
Sunitinib	338	315	8.4 (17.77)	12.1 (1.22)	[-5.00; 0.11]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	16.0 (24.73)	7.1 (2.14)	-3.95	0.171	-	
Sunitinib	85	71	23.5 (31.57)	11.0 (2.22)	[-9.64; 1.73]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	10.9 (21.35)	8.1 (2.08)	-3.78	0.138	-	0.488 (0.00%)
Sunitinib	102	93	14.3 (22.73)	11.9 (2.11)	[-8.79; 1.23]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	12.5 (25.02)	9.8 (1.94)	-0.25	0.923	-	
Sunitinib	100	88	11.7 (23.73)	10.1 (2.10)	[-5.28; 4.79]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	7.9 (17.51)	7.8 (1.31)	-3.66	0.021	-0.15	[-0.28; -0.02]
Sunitinib	221	205	9.4 (20.29)	11.5 (1.35)	[-6.77; -0.55]			
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	7.3 (14.85)	11.1 (1.73)	-3.37	0.090	-	0.510 (0.00%)
Sunitinib	155	142	9.6 (21.95)	14.5 (1.86)	[-7.27; 0.52]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	11.1 (23.36)	8.2 (1.30)	-1.71	0.276	-	[-;-]
Sunitinib	252	231	12.1 (21.47)	9.9 (1.32)	[-4.79; 1.37]			
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	9.1 (19.50)	9.3 (1.10)	-2.09	0.123	-	0.614 (0.00%)
Sunitinib	336	304	11.7 (22.44)	11.3 (1.15)	[-4.75; 0.57]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	11.6 (22.26)	12.3 (3.26)	-3.60	0.178	-	[-;-]
Sunitinib	82	77	9.5 (19.39)	15.9 (3.20)	[-8.85; 1.66]			
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	5.7 (15.66)	9.9 (2.22)	-0.15	0.939	-	0.189 (40.05%)
Sunitinib	129	123	5.4 (13.75)	10.0 (2.15)	[-3.95; 3.66]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	8.7 (17.89)	6.8 (2.31)	-4.35	0.009	-0.18	[-0.31; -0.05]
Sunitinib	243	221	10.9 (20.42)	11.2 (2.30)	[-7.60; -1.10]			
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	24.3 (32.79)	-0.0 (3.53)	-6.01	0.159	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	51	42	29.4 (34.69)	6.0 (3.87)	[-14.41; 2.40]		[-;-]	
IMDC Risk Category 2								
Favorable or Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	7.6 (17.12)	10.1 (1.76)	-2.40	0.054	-	0.412
Sunitinib	372	344	8.9 (18.48)	12.5 (1.82)	[-4.84; 0.04]		[-;-]	(0.00%)
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	24.3 (32.79)	-0.0 (3.53)	-6.01	0.159	-	
Sunitinib	51	42	29.4 (34.69)	6.0 (3.87)	[-14.41; 2.40]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	5.4 (13.23)	8.8 (2.08)	-2.52	0.274	-	0.823
Sunitinib	93	82	8.9 (18.92)	11.3 (2.38)	[-7.04; 2.01]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	11.2 (22.35)	9.0 (1.18)	-3.12	0.028	-0.13	
Sunitinib	328	302	11.7 (22.47)	12.2 (1.19)	[-5.90; -0.34]		[-0.24; -0.01]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-47: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Appetitverlust) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
<b>EORTC QLQ-C30 Appetite Loss</b>								
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	8.7 (17.48)	9.9 (2.94)	-5.26	0.036	-0.21	0.205
Sunitinib	92	84	6.7 (14.43)	15.1 (3.21)	[-10.19; -0.34]		[-0.41; -0.01]	(37.88%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	7.1 (16.99)	8.4 (2.46)	-1.61	0.266	-	
Sunitinib	280	260	9.6 (19.58)	10.0 (2.52)	[-4.44; 1.23]		[;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	8.5 (18.64)	7.1 (2.49)	-1.89	0.218	-	0.291
Sunitinib	238	228	9.4 (18.51)	9.0 (2.43)	[-4.90; 1.12]		[;-]	(10.38%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	6.3 (14.73)	13.9 (2.60)	-4.62	0.028	-0.18	
Sunitinib	134	116	8.0 (18.45)	18.5 (2.86)	[-8.72; -0.51]		[-0.34; -0.02]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	6.4 (15.58)	10.4 (2.23)	-1.62	0.228	-	0.109
Sunitinib	310	291	7.7 (17.24)	12.0 (2.29)	[-4.26; 1.02]		[;-]	(61.13%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	13.7 (22.72)	5.7 (2.81)	-7.31	0.028	-0.29	
Sunitinib	62	53	15.7 (23.21)	13.0 (3.01)	[-13.83; -0.79]		[-0.55; -0.03]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	9.1 (19.22)	12.4 (3.57)	-5.20	0.055	-	0.171 (43.35%)
Sunitinib	89	83	11.2 (20.35)	17.6 (3.67)	[-10.51; 0.12]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	8.2 (18.85)	10.9 (2.79)	1.56	0.547	-	
Sunitinib	86	77	7.8 (16.13)	9.3 (2.95)	[-3.57; 6.69]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	6.7 (15.44)	6.6 (2.90)	-2.96	0.075	-	
Sunitinib	197	184	8.3 (18.52)	9.6 (2.97)	[-6.21; 0.30]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	6.1 (14.17)	9.5 (3.15)	-4.29	0.038	-0.18	0.208 (37.03%)
Sunitinib	141	131	7.4 (18.62)	13.8 (3.22)	[-8.32; -0.25]		[-0.34; -0.01]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	8.2 (18.57)	10.1 (2.09)	-0.99	0.541	-	
Sunitinib	219	203	10.0 (18.27)	11.1 (2.20)	[-4.18; 2.19]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	7.1 (16.43)	9.8 (1.95)	-1.78	0.212	-	0.779 (0.00%)
Sunitinib	293	269	9.5 (19.42)	11.6 (2.06)	[-4.58; 1.02]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	10.1 (20.23)	15.5 (3.80)	-2.63	0.323	-	
Sunitinib	74	70	7.1 (14.90)	18.2 (3.70)	[-7.87; 2.62]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	5.7 (15.66)	9.9 (2.22)	-0.15	0.939	-	0.099 (63.33%)
Sunitinib	129	123	5.4 (13.75)	10.0 (2.15)	[-3.95; 3.66]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	8.7 (17.89)	6.8 (2.31)	-4.35	0.009	-0.18	
Sunitinib	243	221	10.9 (20.42)	11.2 (2.30)	[-7.60; -1.10]		[-0.31; -0.05]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
1	Pembrolizumab + Axitinib	109	99	4.7 (11.67)	7.3 (3.06)	-2.07	0.368	-	0.843 (0.00%)
	Sunitinib	85	77	7.4 (15.88)	9.4 (3.40)	[-6.61; 2.46]		[-;-]	
≥ 2	Pembrolizumab + Axitinib	262	242	8.8 (18.85)	11.6 (2.25)	-2.61	0.082	-	
	Sunitinib	285	265	9.3 (19.17)	14.3 (2.29)	[-5.56; 0.33]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-48: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Appetitverlust) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Gender									
Female									
Pembrolizumab + Axitinib		12	10	16.7 (23.57)	11.3 (7.06)	7.49	0.512	-	0.207 (37.31%)
Sunitinib		14	11	18.2 (22.92)	3.8 (9.41)	[-16.36; 31.33]		[-;-]	
Male									
Pembrolizumab + Axitinib		43	38	26.3 (34.79)	-3.9 (4.30)	-7.81	0.111	-	
Sunitinib		37	31	33.3 (37.52)	3.9 (4.61)	[-17.47; 1.85]		[-;-]	
Region									
North America									
Pembrolizumab + Axitinib		10	9	25.9 (32.39)	3.6 (6.72)	11.27	0.155	-	0.057 (65.07%)
Sunitinib		13	10	40.0 (26.29)	-7.7 (6.12)	[-4.73; 27.26]		[-;-]	
Western Europe									
Pembrolizumab + Axitinib		19	16	33.3 (38.49)	-0.5 (7.13)	-12.41	0.212	-	
Sunitinib		14	11	39.4 (44.27)	11.9 (9.43)	[-32.43; 7.60]		[-;-]	
Rest of the World									
Pembrolizumab + Axitinib		26	23	17.4 (28.19)	-0.1 (4.03)	-9.20	0.106	-	
Sunitinib		24	21	19.0 (30.86)	9.1 (4.67)	[-20.47; 2.07]		[-;-]	
Race									
White									
Pembrolizumab + Axitinib		44	37	23.4 (31.29)	1.9 (3.55)	-3.93	0.349	-	0.148 (52.19%)
Sunitinib		43	35	28.6 (34.44)	5.8 (3.74)	[-12.26; 4.40]		[-;-]	
Non-White									
Pembrolizumab + Axitinib		9	9	22.2 (33.33)	-9.0 (9.74)	-24.40	0.104	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	8	7	33.3 (38.49)	15.4 (10.51)	[-54.93; 6.14]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	20.0 (29.81)	3.8 (17.61)	-11.85	0.657	-	0.824
Sunitinib	8	5	33.3 (40.82)	15.6 (16.63)	[-81.15; 57.45]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	24.8 (33.41)	-0.9 (3.53)	-6.27	0.159	-	
Sunitinib	43	37	28.8 (34.39)	5.4 (3.94)	[-15.07; 2.52]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>CI: confidence interval; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MMRM: mixed-effect model repeated measures; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*

Tabelle 4G-49: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Verstopfung) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Gender									
Female									
Pembrolizumab + Axitinib		123	110	13.3 (23.55)	2.2 (1.60)	0.52	0.795	-	0.471
Sunitinib		106	95	11.2 (19.82)	1.7 (1.77)	[-3.41; 4.44]		[-;-]	(0.00%)
Male									
Pembrolizumab + Axitinib		305	281	10.2 (22.33)	1.3 (0.88)	-1.10	0.290	-	
Sunitinib		317	291	9.3 (19.42)	2.4 (0.89)	[-3.14; 0.94]		[-;-]	
Age Group									
<65 years									
Pembrolizumab + Axitinib		256	233	11.2 (22.73)	1.9 (0.95)	-0.14	0.901	-	0.549
Sunitinib		276	263	8.7 (18.75)	2.1 (0.90)	[-2.31; 2.04]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years									
Pembrolizumab + Axitinib		172	158	11.0 (22.71)	0.7 (1.36)	-1.33	0.423	-	
Sunitinib		147	123	11.9 (20.96)	2.0 (1.56)	[-4.61; 1.94]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>									
90/100									
Pembrolizumab + Axitinib		344	316	9.2 (20.66)	1.7 (0.87)	-0.09	0.930	-	0.570
Sunitinib		338	315	9.0 (17.85)	1.8 (0.91)	[-2.00; 1.83]		[-;-]	(0.00%)
70/80									
Pembrolizumab + Axitinib		84	75	19.1 (28.57)	-0.9 (1.95)	-1.66	0.524	-	
Sunitinib		85	71	13.1 (25.50)	0.7 (1.98)	[-6.82; 3.49]		[-;-]	
Region									
North America									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	8.5 (21.20)	-0.6 (1.45)	-2.57	0.149	-	0.423 (0.00%)
Sunitinib	102	93	11.1 (19.86)	1.9 (1.46)	[-6.07; 0.93]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	14.0 (26.16)	3.9 (1.68)	-0.23	0.918	-	
Sunitinib	100	88	9.1 (20.04)	4.2 (1.80)	[-4.71; 4.24]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	10.8 (21.59)	0.4 (1.00)	0.22	0.857	-	
Sunitinib	221	205	9.4 (19.19)	0.2 (1.03)	[-2.15; 2.59]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	11.0 (20.98)	0.3 (1.27)	-1.43	0.329	-	0.437 (0.00%)
Sunitinib	155	142	10.1 (19.03)	1.7 (1.35)	[-4.30; 1.45]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	10.8 (23.50)	1.9 (1.02)	0.06	0.961	-	
Sunitinib	252	231	9.7 (19.85)	1.9 (1.02)	[-2.37; 2.49]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	9.8 (21.02)	0.9 (0.81)	-1.02	0.314	-	0.321 (0.00%)
Sunitinib	336	304	9.8 (19.80)	1.9 (0.85)	[-3.00; 0.97]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	14.7 (26.42)	5.9 (2.65)	1.40	0.529	-	
Sunitinib	82	77	10.4 (18.93)	4.5 (2.62)	[-2.98; 5.78]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	10.6 (22.04)	1.7 (1.76)	0.15	0.922	-	0.309 (14.96%)
Sunitinib	129	123	6.8 (14.76)	1.5 (1.70)	[-2.86; 3.16]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	9.0 (19.42)	-1.1 (1.70)	-0.48	0.690	-	
Sunitinib	243	221	10.7 (21.10)	-0.6 (1.69)	[-2.87; 1.90]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	21.5 (33.33)	-3.2 (3.15)	-6.03	0.111	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	51	42	13.5 (22.16)	2.9 (3.42)	[-13.49; 1.43]		[-;-]	
IMDC Risk Category 2								
Favorable or Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	9.6 (20.43)	1.4 (1.34)	0.10	0.913	-	0.112 (60.34%)
Sunitinib	372	344	9.3 (19.15)	1.3 (1.39)	[-1.76; 1.96]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	21.5 (33.33)	-3.2 (3.15)	-6.03	0.111	-	
Sunitinib	51	42	13.5 (22.16)	2.9 (3.42)	[-13.49; 1.43]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	9.9 (22.22)	-0.6 (1.77)	-3.49	0.074	-	0.083 (66.69%)
Sunitinib	93	82	8.1 (16.20)	2.9 (1.98)	[-7.32; 0.34]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	11.6 (22.95)	2.1 (0.89)	0.35	0.742	-	
Sunitinib	328	302	10.3 (20.37)	1.7 (0.89)	[-1.76; 2.47]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-50: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Verstopfung) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Gender									
Female									
	Pembrolizumab + Axitinib	111	100	14.0 (24.24)	-0.3 (2.37)	1.10	0.583	-	0.535 (0.00%)
	Sunitinib	92	84	11.9 (20.47)	-1.4 (2.58)	[-2.86; 5.06]		[-;-]	
Male									
	Pembrolizumab + Axitinib	262	243	7.8 (18.39)	1.8 (1.81)	-0.31	0.773	-	
	Sunitinib	280	260	8.5 (18.67)	2.2 (1.85)	[-2.40; 1.78]		[-;-]	
Age Group									
<65 years									
	Pembrolizumab + Axitinib	219	199	8.5 (18.34)	1.2 (1.81)	0.99	0.375	-	0.202 (38.67%)
	Sunitinib	238	228	8.2 (18.01)	0.2 (1.77)	[-1.20; 3.18]		[-;-]	
≥65 years									
	Pembrolizumab + Axitinib	154	144	11.1 (22.99)	1.6 (2.13)	-1.61	0.346	-	
	Sunitinib	134	116	11.5 (21.13)	3.2 (2.33)	[-4.96; 1.75]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>									
90/100									
	Pembrolizumab + Axitinib	311	287	7.7 (18.15)	1.7 (1.67)	0.70	0.489	-	0.435 (0.00%)
	Sunitinib	310	291	8.6 (17.69)	1.0 (1.70)	[-1.28; 2.67]		[-;-]	
70/80									
	Pembrolizumab + Axitinib	62	56	19.6 (27.54)	-1.9 (2.37)	-1.62	0.563	-	
	Sunitinib	62	53	13.2 (25.60)	-0.3 (2.52)	[-7.15; 3.92]		[-;-]	
Region									
North America									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	8.7 (21.90)	-0.1 (2.44)	-2.44	0.187	-	0.318 (12.72%)
Sunitinib	89	83	10.0 (19.29)	2.3 (2.50)	[-6.09; 1.20]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	8.2 (16.36)	4.4 (2.36)	0.66	0.764	-	
Sunitinib	86	77	9.1 (20.69)	3.7 (2.49)	[-3.67; 4.99]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	10.6 (21.33)	-0.4 (2.20)	0.84	0.505	-	
Sunitinib	197	184	9.1 (18.51)	-1.2 (2.26)	[-1.63; 3.31]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	10.8 (21.04)	-0.5 (2.36)	-0.72	0.627	-	0.420 (0.00%)
Sunitinib	141	131	9.9 (19.26)	0.2 (2.42)	[-3.64; 2.20]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	8.2 (19.17)	1.9 (1.62)	0.84	0.501	-	
Sunitinib	219	203	9.0 (19.07)	1.1 (1.70)	[-1.62; 3.31]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	8.7 (19.07)	0.3 (1.39)	-0.26	0.801	-	0.495 (0.00%)
Sunitinib	293	269	9.7 (20.30)	0.6 (1.47)	[-2.26; 1.74]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	13.6 (25.47)	7.6 (3.25)	1.48	0.526	-	
Sunitinib	74	70	8.6 (14.67)	6.1 (3.20)	[-3.13; 6.09]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	10.6 (22.04)	1.7 (1.76)	0.15	0.922	-	0.746 (0.00%)
Sunitinib	129	123	6.8 (14.76)	1.5 (1.70)	[-2.86; 3.16]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	9.0 (19.42)	-1.1 (1.70)	-0.48	0.690	-	
Sunitinib	243	221	10.7 (21.10)	-0.6 (1.69)	[-2.87; 1.90]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
1	Pembrolizumab + Axitinib	109	99	8.8 (19.97)	-0.7 (2.59)	-2.26	0.244	-	0.163 (48.56%)
	Sunitinib	85	77	8.2 (16.36)	1.6 (2.86)	[-6.08; 1.56]		[-;-]	
≥ 2	Pembrolizumab + Axitinib	262	242	10.1 (20.70)	2.7 (1.65)	0.85	0.444	-	
	Sunitinib	285	265	9.7 (19.96)	1.9 (1.68)	[-1.32; 3.02]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-51: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Verstopfung) des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Gender									
Female									
	Pembrolizumab + Axitinib	12	10	6.7 (14.05)	10.9 (3.58)	-1.34	0.818	-	0.344 (0.00%)
	Sunitinib	14	11	6.1 (13.48)	12.3 (5.04)	[-14.45; 11.77]		[-;-]	
Male									
	Pembrolizumab + Axitinib	43	38	25.4 (35.88)	-6.5 (3.68)	-7.91	0.059	-	
	Sunitinib	37	31	16.1 (24.15)	1.4 (3.91)	[-16.13; 0.31]		[-;-]	
Age Group									
<65 years									
	Pembrolizumab + Axitinib	37	34	26.5 (36.50)	-5.4 (3.51)	-7.57	0.083	-	0.705 (0.00%)
	Sunitinib	38	35	12.4 (22.99)	2.2 (3.56)	[-16.15; 1.01]		[-;-]	
≥65 years									
	Pembrolizumab + Axitinib	18	14	9.5 (20.37)	-1.1 (4.79)	-3.75	0.688	-	
	Sunitinib	13	7	19.0 (17.82)	2.6 (7.78)	[-23.32; 15.81]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>									
90/100									
	Pembrolizumab + Axitinib	33	29	24.1 (34.38)	-6.1 (4.25)	-9.43	0.049	-0.44	0.556 (0.00%)
	Sunitinib	28	24	13.9 (19.45)	3.4 (5.00)	[-18.80; -0.06]		[-0.87; -0.00]	
70/80									
	Pembrolizumab + Axitinib	22	19	17.5 (32.14)	1.9 (5.19)	-4.55	0.514	-	
	Sunitinib	23	18	13.0 (25.92)	6.4 (5.68)	[-18.65; 9.55]		[-;-]	
Region									
North America									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Constipation	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	7.4 (14.70)	1.1 (6.92)	-2.48	0.742	-	0.745 (0.00%)
Sunitinib	13	10	20.0 (23.31)	3.6 (5.60)	[-18.27; 13.31]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	41.7 (43.03)	-9.5 (7.26)	-0.81	0.938	-	
Sunitinib	14	11	9.1 (15.57)	-8.7 (9.48)	[-22.22; 20.60]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	13.0 (24.08)	-1.9 (3.10)	-7.51	0.089	-	
Sunitinib	24	21	12.7 (24.67)	5.6 (3.65)	[-16.23; 1.21]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	13.3 (21.08)	1.4 (6.34)	-9.87	0.247	-	0.638 (0.00%)
Sunitinib	14	11	12.1 (16.82)	11.3 (5.75)	[-27.24; 7.51]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	27.8 (38.24)	-8.9 (4.32)	-5.25	0.334	-	
Sunitinib	33	28	14.3 (24.73)	-3.6 (4.92)	[-16.06; 5.56]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	18.0 (31.03)	-0.3 (3.49)	-5.94	0.152	-	0.474 (0.00%)
Sunitinib	43	35	10.5 (15.70)	5.7 (3.62)	[-14.14; 2.26]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	22.2 (33.33)	-2.2 (5.04)	-12.07	0.131	-	
Sunitinib	8	7	28.6 (40.50)	9.9 (5.72)	[-28.24; 4.10]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
EORTC QLQ-C30 Constipation							
measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö

Tabelle 4G-52: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]		
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	4.8 (12.64)	12.8 (1.53)	-0.16	0.932	-	0.544
Sunitinib	106	95	4.9 (15.35)	13.0 (1.70)	[-3.83; 3.51]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	3.9 (11.81)	13.8 (1.08)	1.21	0.344	-	
Sunitinib	317	291	4.5 (12.03)	12.6 (1.10)	[-1.29; 3.71]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	4.2 (12.31)	13.9 (1.04)	1.18	0.311	-	0.591
Sunitinib	338	315	4.6 (12.64)	12.7 (1.09)	[-1.11; 3.47]		[-;-]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	4.0 (10.90)	11.8 (1.87)	-0.31	0.903	-	
Sunitinib	85	71	4.7 (14.14)	12.2 (1.92)	[-5.26; 4.65]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	4.9 (13.55)	13.7 (1.57)	2.65	0.143	-	0.154 (50.72%)
Sunitinib	155	142	5.2 (13.34)	11.0 (1.67)	[-0.91; 6.20]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	3.7 (10.96)	13.2 (1.11)	-0.57	0.676	-	
Sunitinib	252	231	4.3 (12.84)	13.8 (1.13)	[-3.23; 2.10]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	4.5 (12.66)	13.9 (0.95)	0.82	0.483	-	0.932 (0.00%)
Sunitinib	336	304	3.9 (12.07)	13.0 (0.99)	[-1.48; 3.12]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	3.1 (9.76)	7.7 (2.98)	0.59	0.817	-	
Sunitinib	82	77	7.4 (15.88)	7.1 (2.96)	[-4.40; 5.57]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	4.9 (13.88)	13.2 (2.28)	1.93	0.331	-	0.687 (0.00%)
Sunitinib	129	123	6.0 (14.80)	11.2 (2.21)	[-1.97; 5.83]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	4.4 (11.72)	11.9 (1.89)	-0.15	0.913	-	
Sunitinib	243	221	4.2 (11.99)	12.0 (1.89)	[-2.80; 2.50]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	1.4 (6.73)	10.1 (2.77)	0.59	0.859	-	
Sunitinib	51	42	2.4 (11.39)	9.5 (3.04)	[-5.98; 7.17]		[-;-]	
IMDC Risk Category 2								
Favorable or Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	4.6 (12.56)	13.1 (1.58)	0.98	0.378	-	0.911 (0.00%)
Sunitinib	372	344	4.8 (13.07)	12.2 (1.64)	[-1.21; 3.17]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	1.4 (6.73)	10.1 (2.77)	0.59	0.859	-	
Sunitinib	51	42	2.4 (11.39)	9.5 (3.04)	[-5.98; 7.17]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	2.6 (8.93)	16.5 (2.03)	3.54	0.125	-	0.200 (39.21%)
Sunitinib	93	82	6.9 (15.48)	12.9 (2.34)	[-0.99; 8.07]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	4.8 (12.99)	12.6 (1.00)	0.21	0.863	-	
Sunitinib	328	302	3.9 (11.99)	12.4 (1.02)	[-2.18; 2.59]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-53: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup>	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup>	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					[95 %-CI]		[95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	5.3 (13.16)	12.7 (2.35)	-0.65	0.737	-	0.413 (0.00%)
Sunitinib	92	84	4.8 (14.77)	13.4 (2.54)	[-4.45; 3.15]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	4.3 (12.32)	13.5 (2.30)	1.28	0.346	-	
Sunitinib	280	260	4.9 (12.50)	12.2 (2.34)	[-1.38; 3.94]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	4.5 (12.73)	13.6 (2.03)	1.27	0.297	-	0.547 (0.00%)
Sunitinib	310	291	4.7 (12.57)	12.3 (2.08)	[-1.12; 3.67]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	4.8 (11.77)	11.3 (2.41)	-0.59	0.836	-	
Sunitinib	62	53	5.7 (15.66)	11.8 (2.60)	[-6.23; 5.06]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	4.9 (13.78)	12.6 (2.92)	2.28	0.221	-	0.256 (22.34%)
Sunitinib	141	131	5.6 (13.81)	10.4 (2.99)	[-1.38; 5.94]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	4.3 (11.67)	13.6 (1.84)	-0.39	0.786	-	
Sunitinib	219	203	4.6 (12.88)	14.0 (1.94)	[-3.23; 2.45]		[-;-]	
Race								
White								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	4.9 (13.16)	15.0 (1.70)	1.08	0.385	-	0.680 (0.00%)
Sunitinib	293	269	4.1 (12.04)	13.9 (1.79)	[-1.36; 3.52]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	3.5 (10.34)	5.7 (3.75)	-0.14	0.959	-	
Sunitinib	74	70	8.1 (16.48)	5.9 (3.77)	[-5.43; 5.15]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	4.9 (13.88)	13.2 (2.28)	1.93	0.331	-	0.386 (0.00%)
Sunitinib	129	123	6.0 (14.80)	11.2 (2.21)	[-1.97; 5.83]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	4.4 (11.72)	11.9 (1.89)	-0.15	0.913	-	
Sunitinib	243	221	4.2 (11.99)	12.0 (1.89)	[-2.80; 2.50]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	2.4 (8.59)	15.5 (3.08)	2.61	0.271	-	0.438 (0.00%)
Sunitinib	85	77	6.5 (14.35)	12.9 (3.46)	[-2.06; 7.29]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	5.5 (13.81)	12.4 (1.96)	0.52	0.691	-	
Sunitinib	285	265	4.3 (12.59)	11.9 (1.99)	[-2.05; 3.08]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-54: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Symptomskala Diarrhö) des EORTC QLQ-C30 über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	0.0 (0.00)	5.7 (4.07)	11.26	0.094	-	0.094
Sunitinib	14	11	6.1 (20.10)	-5.6 (5.46)	[-2.13; 24.64]		[-;-]	(64.28%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	1.8 (7.54)	11.0 (3.69)	-1.40	0.738	-	
Sunitinib	37	31	1.1 (5.99)	12.4 (3.95)	[-9.74; 6.93]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	2.0 (7.96)	8.0 (2.80)	-1.71	0.624	-	0.406
Sunitinib	38	35	2.9 (12.45)	9.7 (2.92)	[-8.64; 5.22]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	0.0 (0.00)	18.2 (5.16)	6.88	0.490	-	
Sunitinib	13	7	0.0 (0.00)	11.3 (8.35)	[-13.75; 27.50]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	1.1 (6.19)	8.5 (3.97)	-0.16	0.970	-	0.958
Sunitinib	28	24	2.8 (13.61)	8.7 (4.64)	[-8.71; 8.39]		[-;-]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	1.8 (7.65)	10.8 (4.20)	0.21	0.971	-	
Sunitinib	23	18	1.9 (7.86)	10.6 (4.57)	[-11.31; 11.73]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	3.7 (11.11)	3.3 (7.20)	-5.79	0.474	-	0.719 (0.00%)
Sunitinib	13	10	3.3 (10.54)	9.0 (6.18)	[-22.63; 11.05]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	2.1 (8.33)	12.1 (4.49)	-0.01	0.999	-	
Sunitinib	14	11	0.0 (0.00)	12.1 (7.33)	[-15.95; 15.93]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	0.0 (0.00)	10.9 (3.04)	1.48	0.730	-	
Sunitinib	24	21	3.2 (14.55)	9.4 (3.57)	[-7.10; 10.06]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	4.4 (11.73)	15.2 (6.60)	6.05	0.507	-	0.506 (0.00%)
Sunitinib	14	11	0.0 (0.00)	9.2 (6.58)	[-12.51; 24.61]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	0.0 (0.00)	9.6 (3.38)	-0.56	0.895	-	
Sunitinib	33	28	2.4 (12.60)	10.2 (3.85)	[-9.08; 7.96]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	6.7 (14.91)	19.0 (8.64)	15.90	0.257	-	0.171 (46.56%)
Sunitinib	8	5	13.3 (29.81)	3.1 (8.84)	[-15.56; 47.36]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	0.8 (5.08)	8.9 (2.78)	-1.92	0.582	-	
Sunitinib	43	37	0.9 (5.48)	10.8 (3.11)	[-8.86; 5.01]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
EORTC QLQ-C30 Diarrhoea							
measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

**FKSI-DRS**

Tabelle 4G-55: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
FKSI-DRS Score							
Gender							
Female							
Pembrolizumab + Axitinib	123	114	30.9 (4.63)	-1.4 (0.33)	0.35	0.384	-
Sunitinib	106	95	31.9 (3.94)	-1.7 (0.35)	[-0.44; 1.13]		[-;-]
Male							
Pembrolizumab + Axitinib	305	283	31.7 (3.99)	-1.2 (0.20)	-0.12	0.606	-
Sunitinib	317	291	31.4 (4.23)	-1.0 (0.21)	[-0.59; 0.34]		[-;-]
Age Group							
<65 years							
Pembrolizumab + Axitinib	256	237	31.4 (4.35)	-1.0 (0.22)	-0.04	0.889	-
Sunitinib	276	263	31.4 (4.26)	-1.0 (0.21)	[-0.53; 0.46]		[-;-]
≥65 years							
Pembrolizumab + Axitinib	172	160	31.8 (3.95)	-1.6 (0.28)	0.26	0.445	-
Sunitinib	147	123	31.9 (3.94)	-1.8 (0.32)	[-0.41; 0.94]		[-;-]
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>							
90/100							

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	FKSI-DRS Score	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	344	321	32.1 (3.83)	-1.4 (0.19)	-0.09	0.669	-	0.475 (0.00%)
Sunitinib	338	315	32.3 (3.57)	-1.3 (0.20)	[-0.51; 0.33]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	76	29.2 (4.84)	-0.2 (0.44)	0.35	0.546	-	
Sunitinib	85	71	28.3 (4.96)	-0.6 (0.45)	[-0.80; 1.50]		[-;-]	
Region								
North America								0.758 (0.00%)
Pembrolizumab + Axitinib	100	90	31.4 (4.54)	-1.1 (0.33)	-0.05	0.902	-	
Sunitinib	102	93	30.3 (4.28)	-1.1 (0.34)	[-0.84; 0.74]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	30.7 (4.42)	-1.0 (0.32)	0.27	0.518	-	
Sunitinib	100	88	31.2 (4.33)	-1.2 (0.34)	[-0.56; 1.10]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	214	31.9 (3.89)	-1.1 (0.24)	-0.10	0.730	-	
Sunitinib	221	205	32.2 (3.90)	-1.0 (0.24)	[-0.66; 0.46]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								0.518 (0.00%)
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	31.5 (3.95)	-1.1 (0.29)	-0.23	0.482	-	
Sunitinib	155	142	31.5 (3.96)	-0.8 (0.30)	[-0.87; 0.41]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	228	31.6 (4.35)	-1.3 (0.22)	0.04	0.868	-	
Sunitinib	252	231	31.6 (4.23)	-1.3 (0.23)	[-0.49; 0.58]		[-;-]	
Race								
White								0.651 (0.00%)
Pembrolizumab + Axitinib	342	311	31.3 (4.12)	-1.1 (0.19)	-0.06	0.787	-	
Sunitinib	336	304	31.2 (4.19)	-1.0 (0.20)	[-0.52; 0.39]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	78	32.5 (4.22)	-1.8 (0.54)	0.16	0.713	-	
Sunitinib	82	77	32.7 (3.82)	-2.0 (0.54)	[-0.69; 1.00]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	FKSI-DRS Score	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
1									
Pembrolizumab + Axitinib		114	107	33.3 (2.77)	-1.4 (0.33)	-0.16	0.670	-	0.619 (0.00%)
Sunitinib		93	82	32.6 (3.34)	-1.3 (0.39)	[-0.89; 0.57]		[-;-]	
≥ 2									
Pembrolizumab + Axitinib		312	288	30.8 (4.43)	-1.1 (0.20)	0.06	0.797	-	
Sunitinib		328	302	31.3 (4.30)	-1.2 (0.20)	[-0.42; 0.54]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*FKSI-DRS – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-56: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
FKSI-DRS Score	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	104	31.0 (4.69)	-1.2 (0.48)	0.22	0.582	-	0.144
Sunitinib	92	84	32.0 (3.79)	-1.5 (0.52)	[-0.58; 1.03]		[-;-]	(53.20%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	245	32.2 (3.66)	-1.4 (0.41)	-0.46	0.050	-	
Sunitinib	280	260	31.9 (3.82)	-1.0 (0.42)	[-0.93; 0.00]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	203	31.8 (4.19)	-0.9 (0.42)	-0.34	0.177	-	0.373
Sunitinib	238	228	32.0 (3.71)	-0.6 (0.41)	[-0.84; 0.16]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	146	32.0 (3.78)	-1.7 (0.43)	0.04	0.914	-	
Sunitinib	134	116	31.9 (4.01)	-1.8 (0.47)	[-0.64; 0.71]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	292	32.3 (3.64)	-1.7 (0.35)	-0.40	0.059	-	0.283
Sunitinib	310	291	32.4 (3.51)	-1.3 (0.36)	[-0.82; 0.02]		[-;-]	(13.22%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	57	29.5 (4.96)	-0.2 (0.55)	0.32	0.615	-	
Sunitinib	62	53	29.3 (4.32)	-0.5 (0.59)	[-0.95; 1.59]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	FKSI-DRS Score	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	90	81	31.6 (4.60)	-1.7 (0.58)	0.01	0.989	-	0.720 (0.00%)
Sunitinib	89	83	31.0 (3.83)	-1.7 (0.60)	[-0.85; 0.86]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	31.4 (4.03)	-0.9 (0.44)	-0.45	0.263	-	0.263
Sunitinib	86	77	31.6 (4.23)	-0.5 (0.46)	[-1.24; 0.34]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	191	32.1 (3.74)	-1.5 (0.49)	-0.34	0.238	-	0.238
Sunitinib	197	184	32.5 (3.52)	-1.1 (0.51)	[-0.90; 0.22]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	31.6 (3.95)	-1.3 (0.49)	-0.23	0.481	-	0.785 (0.00%)
Sunitinib	141	131	32.0 (3.54)	-1.1 (0.50)	[-0.89; 0.42]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	198	32.1 (4.01)	-1.7 (0.35)	-0.35	0.194	-	0.194
Sunitinib	219	203	32.0 (3.95)	-1.3 (0.37)	[-0.88; 0.18]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	274	31.5 (4.08)	-1.3 (0.32)	-0.29	0.221	-	0.948 (0.00%)
Sunitinib	293	269	31.6 (3.91)	-1.0 (0.34)	[-0.75; 0.17]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	69	33.0 (3.62)	-2.2 (0.64)	-0.26	0.549	-	0.549
Sunitinib	74	70	33.3 (3.02)	-2.0 (0.63)	[-1.10; 0.59]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	131	32.0 (3.90)	-1.8 (0.37)	-0.42	0.200	-	0.401 (0.00%)
Sunitinib	129	123	32.6 (3.44)	-1.4 (0.36)	[-1.05; 0.22]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	218	31.7 (4.10)	-0.9 (0.37)	-0.06	0.809	-	0.809
Sunitinib	243	221	31.6 (3.96)	-0.8 (0.37)	[-0.59; 0.46]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	FKSI-DRS Score	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
1									
Pembrolizumab + Axitinib		109	102	33.5 (2.59)	-1.5 (0.49)	-0.33	0.372	-	0.862 (0.00%)
Sunitinib		85	77	32.8 (3.23)	-1.2 (0.55)	[-1.05; 0.40]		[-;-]	
≥ 2									
Pembrolizumab + Axitinib		262	245	31.1 (4.31)	-1.6 (0.37)	-0.25	0.316	-	
Sunitinib		285	265	31.7 (3.91)	-1.3 (0.38)	[-0.74; 0.24]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*FKSI-DRS – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-57: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (Gesamtscore des FKSI-DRS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
FKSI-DRS Score	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	29.8 (4.08)	-0.7 (1.25)	1.40	0.477	-	0.457
Sunitinib	14	11	30.7 (5.04)	-2.1 (1.64)	[-2.72; 5.52]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	28.9 (4.85)	1.2 (0.89)	3.01	0.004	0.66	
Sunitinib	37	31	27.2 (5.11)	-1.8 (0.98)	[1.01; 5.00]		[0.22; 1.09]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	28.9 (4.49)	1.7 (0.76)	2.73	0.005	0.62	0.503
Sunitinib	38	35	27.3 (5.30)	-1.0 (0.79)	[0.85; 4.60]		[0.19; 1.05]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	29.7 (5.21)	-0.3 (1.07)	4.23	0.055	-	
Sunitinib	13	7	32.3 (2.56)	-4.5 (1.70)	[-0.11; 8.56]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	29.7 (4.80)	1.0 (0.89)	3.78	< 0.001	0.88	0.066
Sunitinib	28	24	30.3 (3.86)	-2.8 (1.03)	[1.82; 5.75]		[0.42; 1.34]	(70.42%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	28.2 (4.43)	0.5 (1.17)	0.34	0.834	-	
Sunitinib	23	18	25.2 (5.54)	0.2 (1.33)	[-2.94; 3.62]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
FKSI-DRS Score	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	30.2 (3.80)	-1.0 (1.12)	0.14	0.925	-	0.086 (65.99%)
Sunitinib	14	11	26.5 (5.41)	-1.1 (1.14)	[-2.96; 3.24]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	28.2 (5.00)	1.8 (0.97)	3.39	0.007	0.69	[0.20; 1.18]
Sunitinib	33	28	28.8 (5.14)	-1.6 (1.11)	[0.97; 5.81]		[0.20; 1.18]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	30.8 (5.02)	2.5 (2.51)	5.00	0.236	-	0.553 (0.00%)
Sunitinib	8	5	30.2 (4.38)	-2.5 (2.46)	[-4.93; 14.93]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	28.9 (4.65)	1.0 (0.70)	2.80	0.002	0.61	[0.23; 0.99]
Sunitinib	43	37	27.8 (5.37)	-1.8 (0.79)	[1.04; 4.56]		[0.23; 0.99]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**EQ-5D VAS**

Tabelle 4G-58: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	109	72.5 (20.56)	-4.4 (1.36)	2.04	0.227	-	0.631 (0.00%)
Sunitinib	106	95	77.9 (17.16)	-6.4 (1.47)	[-1.28; 5.36]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	278	74.3 (17.92)	-3.3 (0.87)	1.09	0.285	-	
Sunitinib	315	289	74.4 (19.58)	-4.4 (0.87)	[-0.92; 3.10]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	231	74.5 (18.78)	-2.8 (0.95)	1.28	0.245	-	0.398 (0.00%)
Sunitinib	275	261	76.0 (18.81)	-4.1 (0.89)	[-0.88; 3.43]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	156	72.8 (18.57)	-5.2 (1.18)	2.81	0.053	-	
Sunitinib	146	123	73.8 (19.53)	-8.0 (1.34)	[-0.04; 5.66]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	100	85	78.2 (18.72)	-3.4 (1.41)	1.45	0.406	-	0.587 (0.00%)
Sunitinib	101	92	74.8 (20.17)	-4.8 (1.43)	[-1.99; 4.89]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	91	71.6 (18.94)	-2.7 (1.44)	3.07	0.105	-	
Sunitinib	100	87	73.3 (19.95)	-5.8 (1.52)	[-0.65; 6.79]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	211	73.0 (18.37)	-4.1 (0.99)	0.76	0.526	-	
Sunitinib	220	205	76.3 (18.14)	-4.9 (1.00)	[-1.60; 3.13]		[-;-]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	149	72.8 (19.27)	-2.7 (1.19)	1.16	0.397	-	0.954
Sunitinib	155	140	74.7 (18.50)	-3.8 (1.25)	[-1.54; 3.87]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	223	74.7 (18.28)	-4.6 (0.95)	1.06	0.358	-	
Sunitinib	250	231	76.1 (18.96)	-5.6 (0.95)	[-1.21; 3.33]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	305	73.3 (18.55)	-3.6 (0.81)	2.03	0.042	0.13	0.308
Sunitinib	334	302	75.6 (18.28)	-5.6 (0.83)	[0.07; 3.99]		[0.00; 0.26]	(3.76%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	74	75.5 (18.79)	0.3 (2.23)	-0.14	0.942	-	
Sunitinib	82	77	73.7 (21.92)	0.5 (2.19)	[-3.85; 3.58]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	77.9 (17.40)	-2.8 (1.42)	1.73	0.267	-	0.886
Sunitinib	92	82	81.3 (15.69)	-4.5 (1.58)	[-1.33; 4.80]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	281	72.3 (18.98)	-3.6 (0.87)	1.46	0.168	-	
Sunitinib	327	300	73.8 (19.56)	-5.0 (0.87)	[-0.62; 3.54]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EQ-5D VAS – Teilpopulation a)

Tabelle 4G-59: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	99	73.7 (20.16)	-2.9 (2.03)	1.82	0.299	-	0.349 (0.00%)
Sunitinib	92	84	78.3 (17.54)	-4.7 (2.22)	[-1.63; 5.27]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	241	75.9 (17.17)	-3.3 (1.80)	-0.09	0.932	-	
Sunitinib	279	258	76.4 (18.25)	-3.2 (1.83)	[-2.15; 1.97]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	198	76.4 (18.33)	-2.3 (1.86)	0.03	0.976	-	0.285 (12.42%)
Sunitinib	237	226	78.4 (17.06)	-2.3 (1.82)	[-2.21; 2.28]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	142	73.7 (17.68)	-3.8 (1.84)	2.03	0.172	-	
Sunitinib	134	116	74.1 (19.68)	-5.8 (2.00)	[-0.89; 4.95]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	90	76	79.8 (17.70)	-4.2 (2.43)	1.89	0.303	-	0.496 (0.00%)
Sunitinib	89	82	77.7 (17.08)	-6.1 (2.49)	[-1.73; 5.52]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	76	74.3 (17.07)	-3.8 (2.20)	1.26	0.527	-	
Sunitinib	86	76	76.6 (17.67)	-5.1 (2.28)	[-2.67; 5.20]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	188	73.8 (18.43)	-3.1 (2.10)	-0.50	0.679	-	
Sunitinib	196	184	76.7 (18.74)	-2.6 (2.15)	[-2.90; 1.89]		[-;-]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	134	73.5 (19.13)	-2.1 (2.07)	1.02	0.473	-	0.580
Sunitinib	141	129	76.1 (17.78)	-3.1 (2.11)	[-1.78; 3.83]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	194	76.7 (17.09)	-5.1 (1.54)	-0.00	0.998	-	
Sunitinib	218	203	77.5 (18.22)	-5.1 (1.61)	[-2.33; 2.33]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	269	74.6 (18.09)	-3.1 (1.41)	1.09	0.291	-	0.235
Sunitinib	292	267	77.4 (16.86)	-4.2 (1.48)	[-0.94; 3.12]		[-;-]	(28.99%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	65	76.8 (18.24)	-1.7 (2.67)	-1.49	0.438	-	
Sunitinib	74	70	74.6 (22.15)	-0.2 (2.61)	[-5.28; 2.30]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	74.7 (18.16)	-4.9 (1.69)	0.90	0.542	-	0.754
Sunitinib	129	123	79.8 (16.63)	-5.8 (1.60)	[-2.00; 3.81]		[-;-]	(0.00%)
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	211	75.6 (18.08)	-2.3 (1.63)	0.31	0.790	-	
Sunitinib	242	219	75.3 (18.68)	-2.7 (1.62)	[-1.99; 2.61]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	78.0 (17.03)	-4.2 (2.13)	1.61	0.311	-	0.457
Sunitinib	85	77	82.8 (13.88)	-5.8 (2.32)	[-1.52; 4.73]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	239	74.1 (18.44)	-4.0 (1.65)	0.17	0.878	-	
Sunitinib	284	263	75.4 (18.79)	-4.2 (1.67)	[-2.01; 2.35]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019								
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>				Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

EQ-5D VAS – Teilpopulation b)

Tabelle 4G-60: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>				Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	60.6 (21.78)	-2.2 (4.95)	2.29	0.754	-	0.230 (30.62%)
Sunitinib	14	11	74.7 (14.18)	-4.5 (6.03)	[-13.17; 17.76]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	37	64.1 (19.55)	6.3 (3.68)	12.17	0.004	0.66	[0.22; 1.09]
Sunitinib	36	31	57.6 (22.35)	-5.9 (3.95)	[4.14; 20.20]			
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	33	62.9 (17.50)	7.8 (3.02)	11.09	0.003	0.65	0.572 (0.00%)
Sunitinib	38	35	60.7 (22.42)	-3.3 (3.06)	[3.95; 18.23]		[0.23; 1.07]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
<b>≥65 years</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	64.4 (25.26)	-1.2 (3.62)	15.35	0.036	0.92	
Sunitinib	12	7	69.3 (17.50)	-16.6 (5.69)	[1.15; 29.54]		[0.07; 1.77]	
<b>Karnofsky Performance Status<sup>g</sup></b>								
<b>90/100</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	33	28	65.6 (19.12)	4.0 (4.24)	12.75	0.007	0.68	0.278 (14.98%)
Sunitinib	28	24	68.4 (17.89)	-8.8 (4.81)	[3.58; 21.91]		[0.19; 1.16]	
<b>70/80</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	60.0 (20.94)	3.3 (4.14)	5.27	0.318	-	
Sunitinib	22	18	53.8 (24.03)	-2.0 (4.47)	[-5.34; 15.88]		[-;-]	
<b>Region</b>								
<b>North America</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	65.2 (22.99)	0.7 (5.88)	-2.45	0.713	-	0.069 (62.61%)
Sunitinib	12	10	51.5 (28.43)	3.2 (5.61)	[-16.28; 11.38]		[-;-]	
<b>Western Europe</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	19	15	57.8 (22.41)	8.3 (4.13)	16.98	0.006	1.01	
Sunitinib	14	11	50.5 (20.61)	-8.7 (5.38)	[5.27; 28.69]		[0.31; 1.70]	
<b>Rest of the World</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	66.2 (16.76)	4.6 (3.64)	12.24	0.016	0.67	
Sunitinib	24	21	73.3 (11.39)	-7.7 (3.99)	[2.38; 22.10]		[0.13; 1.20]	
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>								
<b>CPS &lt; 1</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	66.1 (19.87)	1.6 (4.21)	4.22	0.444	-	0.416 (0.00%)
Sunitinib	14	11	58.1 (19.56)	-2.6 (4.20)	[-7.07; 15.52]		[-;-]	
<b>CPS ≥ 1</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	61.2 (20.49)	4.7 (3.79)	9.96	0.033	0.53	
Sunitinib	32	28	65.6 (21.25)	-5.3 (4.26)	[0.85; 19.07]		[0.05; 1.02]	
<b>Race</b>								
<b>White</b>								
Pembrolizumab + Axitinib	44	36	64.0 (19.50)	3.1 (3.12)	9.72	0.009	0.54	0.184

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EuroQoL Visual Analog Scale	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	42	35	61.6 (22.56)	-6.6 (3.22)	[2.50; 16.94]		[0.14; 0.95]	(43.24%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	66.1 (21.19)	17.2 (5.91)	20.39	0.018	1.32	
Sunitinib	8	7	64.6 (18.31)	-3.2 (6.16)	[4.32; 36.46]		[0.28; 2.36]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	75.0 (26.10)	7.4 (11.08)	10.26	0.562	-	0.969
Sunitinib	7	5	59.6 (26.36)	-2.9 (10.01)	[-34.44; 54.95]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	42	62.0 (18.89)	4.8 (2.83)	10.91	0.002	0.61	
Sunitinib	43	37	62.5 (21.44)	-6.1 (3.02)	[4.20; 17.63]		[0.24; 0.99]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Anhang 4-G3.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

**Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus*

Tabelle 4G-61: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	69.0 (21.30)	-6.6 (1.33)	1.74	0.289	-	0.874
Sunitinib	106	95	73.9 (18.12)	-8.4 (1.45)	[-1.49; 4.97]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	71.7 (20.94)	-4.9 (0.93)	2.05	0.060	-	
Sunitinib	317	291	72.5 (21.17)	-6.9 (0.94)	[-0.09; 4.20]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	70.4 (21.68)	-3.5 (0.98)	2.25	0.048	0.13	0.949
Sunitinib	276	263	72.4 (19.73)	-5.8 (0.93)	[0.02; 4.48]		[0.00; 0.26]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	71.7 (20.13)	-8.4 (1.25)	2.37	0.123	-	
Sunitinib	147	123	73.8 (21.96)	-10.7 (1.43)	[-0.65; 5.39]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	73.7 (20.12)	-6.3 (0.89)	1.42	0.158	-	0.187
Sunitinib	338	315	75.8 (18.96)	-7.7 (0.92)	[-0.55; 3.39]		[-;-]	(42.48%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	59.2 (20.94)	1.6 (1.63)	4.57	0.037	0.26	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Sunitinib	85	71	59.5 (21.61)	-3.0 (1.66)	[0.28; 8.87]		[0.02; 0.50]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	75.5 (22.04)	-5.7 (1.51)	2.80	0.131	-	0.626
Sunitinib	102	93	72.0 (21.34)	-8.5 (1.52)	[-0.84; 6.44]		[-;-]	(0.00%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	69.9 (22.19)	-5.9 (1.49)	3.00	0.128	-	
Sunitinib	100	88	74.0 (21.14)	-8.9 (1.58)	[-0.87; 6.88]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	69.6 (19.94)	-4.5 (1.04)	1.13	0.367	-	
Sunitinib	221	205	72.8 (19.81)	-5.6 (1.05)	[-1.32; 3.58]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	70.8 (19.36)	-4.9 (1.29)	1.46	0.321	-	0.875
Sunitinib	155	142	72.8 (20.43)	-6.3 (1.35)	[-1.43; 4.36]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	71.4 (21.94)	-6.0 (0.99)	1.76	0.143	-	
Sunitinib	252	231	73.4 (19.99)	-7.8 (0.99)	[-0.60; 4.12]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	70.6 (20.88)	-4.9 (0.85)	2.02	0.054	-	0.700
Sunitinib	336	304	72.3 (20.40)	-7.0 (0.87)	[-0.03; 4.07]		[-;-]	(0.00%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	72.7 (21.29)	-6.1 (2.35)	1.16	0.556	-	
Sunitinib	82	77	74.0 (20.77)	-7.3 (2.32)	[-2.73; 5.05]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	77.6 (18.69)	-5.0 (1.61)	0.83	0.638	-	0.422
Sunitinib	93	82	76.4 (18.37)	-5.8 (1.82)	[-2.63; 4.29]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	68.5 (21.42)	-4.8 (0.89)	2.48	0.022	0.14	
Sunitinib	328	302	72.0 (20.91)	-7.3 (0.89)	[0.36; 4.60]		[0.02; 0.26]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus – Teilpopulation a)

Tabelle 4G-62: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	69.4 (20.62)	-5.8 (1.99)	1.42	0.403	-	0.726
Sunitinib	92	84	74.6 (18.01)	-7.2 (2.17)	[-1.93; 4.76]		[-;-]	(0.00%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	74.0 (19.99)	-5.0 (1.96)	0.71	0.533	-	
Sunitinib	280	260	74.9 (19.44)	-5.7 (1.99)	[-1.52; 2.93]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	72.8 (20.74)	-4.2 (1.95)	1.06	0.374	-	0.856
Sunitinib	238	228	75.2 (17.27)	-5.3 (1.90)	[-1.28; 3.41]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	72.5 (19.64)	-7.9 (1.93)	1.42	0.360	-	
Sunitinib	134	116	74.1 (22.27)	-9.3 (2.11)	[-1.63; 4.47]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	74.8 (19.56)	-7.2 (1.71)	0.57	0.581	-	0.216
Sunitinib	310	291	76.9 (18.26)	-7.8 (1.75)	[-1.45; 2.59]		[-;-]	(34.74%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	62.1 (20.59)	0.4 (2.01)	3.75	0.114	-	
Sunitinib	62	53	63.4 (19.57)	-3.3 (2.15)	[-0.92; 8.41]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	76.1 (22.10)	-6.4 (2.64)	3.08	0.123	-	0.420
Sunitinib	89	83	74.8 (19.04)	-9.4 (2.71)	[-0.85; 7.00]		[-;-]	(0.00%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	73.6 (19.33)	-9.3 (2.24)	0.94	0.644	-	
Sunitinib	86	77	77.2 (17.75)	-10.2 (2.32)	[-3.07; 4.94]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	70.9 (19.74)	-4.1 (2.21)	-0.03	0.984	-	
Sunitinib	197	184	73.8 (19.64)	-4.1 (2.26)	[-2.52; 2.46]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	71.8 (19.06)	-5.5 (2.29)	0.68	0.658	-	0.892

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	141	131	74.5 (19.02)	-6.2 (2.34)	[-2.36; 3.72]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	73.5 (20.85)	-7.4 (1.60)	0.95	0.442	-	
Sunitinib	219	203	75.2 (19.12)	-8.3 (1.68)	[-1.48; 3.38]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	72.0 (20.30)	-4.8 (1.49)	0.92	0.394	-	0.662 (0.00%)
Sunitinib	293	269	74.3 (18.86)	-5.8 (1.56)	[-1.20; 3.04]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	74.6 (20.01)	-10.1 (2.79)	-0.07	0.973	-	
Sunitinib	74	70	76.0 (20.04)	-10.1 (2.74)	[-4.00; 3.87]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	72.3 (19.69)	-7.7 (1.76)	0.06	0.972	-	0.378 (0.00%)
Sunitinib	129	123	78.0 (17.14)	-7.7 (1.69)	[-3.00; 3.11]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	72.9 (20.63)	-4.6 (1.70)	1.79	0.141	-	
Sunitinib	243	221	73.0 (19.89)	-6.4 (1.70)	[-0.60; 4.18]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	78.3 (17.12)	-6.1 (2.40)	0.67	0.703	-	0.804 (0.00%)
Sunitinib	85	77	77.8 (17.19)	-6.8 (2.65)	[-2.80; 4.15]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	70.4 (21.08)	-7.1 (1.69)	1.19	0.295	-	
Sunitinib	285	265	74.1 (19.53)	-8.3 (1.72)	[-1.04; 3.43]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL							
f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

EORTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus – Teilpopulation b)

Tabelle 4G-63: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Gender							
Female							
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	65.0 (28.27)	-7.0 (4.68)	2.80	0.703	-
Sunitinib	14	11	68.9 (19.04)	-9.8 (6.13)	[-12.67; 18.28]		[-;-]
Male							
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	56.8 (20.94)	7.4 (3.56)	14.59	< 0.001	0.75
Sunitinib	37	31	52.4 (24.55)	-7.2 (3.85)	[6.73; 22.46]		[0.35; 1.16]
Age Group							
<65 years							
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	56.4 (22.01)	8.1 (2.95)	12.04	0.001	0.66
Sunitinib	38	35	54.3 (24.87)	-3.9 (3.02)	[4.83; 19.25]		[0.26; 1.05]
≥65 years							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	63.7 (23.93)	-0.7 (4.49)	15.81	0.078	-	
Sunitinib	13	7	69.0 (16.47)	-16.5 (7.19)	[-1.97; 33.59]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	63.5 (22.97)	2.0 (3.80)	13.16	0.002	0.71	0.570
Sunitinib	28	24	63.2 (22.78)	-11.2 (4.39)	[4.90; 21.42]		[0.26; 1.16]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	50.9 (20.20)	5.4 (4.66)	8.99	0.151	-	
Sunitinib	23	18	48.1 (23.84)	-3.6 (4.98)	[-3.51; 21.49]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	70.4 (22.09)	2.1 (4.83)	2.43	0.675	-	0.105
Sunitinib	13	10	48.3 (25.70)	-0.3 (4.52)	[-9.60; 14.46]		[-;-]	(55.62%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	52.1 (26.79)	4.9 (4.60)	20.29	0.004	1.11	
Sunitinib	14	11	51.5 (29.30)	-15.3 (6.01)	[7.31; 33.27]		[0.40; 1.81]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	58.3 (18.29)	6.7 (3.67)	11.65	0.025	0.59	
Sunitinib	24	21	63.5 (19.27)	-4.9 (4.17)	[1.55; 21.76]		[0.08; 1.10]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	61.1 (20.09)	7.2 (3.62)	13.76	0.008	0.92	0.583
Sunitinib	14	11	53.0 (26.69)	-6.6 (3.66)	[4.00; 23.52]		[0.27; 1.57]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	57.5 (24.11)	2.2 (3.83)	10.09	0.039	0.50	
Sunitinib	33	28	60.7 (21.86)	-7.9 (4.42)	[0.54; 19.64]		[0.03; 0.98]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	59.7 (22.09)	1.9 (3.14)	11.28	0.003	0.59	0.432
Sunitinib	43	35	57.1 (25.26)	-9.3 (3.27)	[3.89; 18.66]		[0.20; 0.98]	(0.00%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Global health status/QoL	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	58.3 (26.02)	14.3 (6.82)	19.36	0.068	-	
Sunitinib	8	7	54.8 (19.16)	-5.0 (7.71)	[-1.73; 40.45]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	63.3 (39.35)	12.6 (11.22)	15.91	0.359	-	0.878
Sunitinib	8	5	55.0 (24.72)	-3.3 (10.64)	[-26.40; 58.21]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	57.9 (20.49)	5.5 (2.64)	13.47	< 0.001	0.73	
Sunitinib	43	37	57.0 (24.42)	-8.0 (2.94)	[6.92; 20.03]		[0.38; 1.09]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; QoL: Quality of Life; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Tabelle 4G-64: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	80.8 (19.20)	-5.3 (1.41)	2.40	0.168	-	0.405 (0.00%)
Sunitinib	106	95	84.7 (17.12)	-7.7 (1.53)	[-1.02; 5.82]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	86.6 (16.99)	-4.5 (0.91)	0.70	0.515	-	
Sunitinib	317	291	85.3 (19.31)	-5.2 (0.92)	[-1.41; 2.81]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	84.9 (18.35)	-3.2 (0.89)	1.00	0.337	-	0.467 (0.00%)
Sunitinib	276	263	85.4 (18.68)	-4.2 (0.85)	[-1.05; 3.05]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	85.1 (17.03)	-7.4 (1.38)	2.45	0.150	-	
Sunitinib	147	123	84.6 (19.04)	-9.9 (1.58)	[-0.89; 5.79]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	88.3 (14.14)	-5.1 (0.83)	0.76	0.421	-	0.650 (0.00%)
Sunitinib	338	315	88.2 (15.68)	-5.9 (0.87)	[-1.09; 2.60]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	70.9 (23.93)	-1.9 (2.02)	2.05	0.447	-	
Sunitinib	85	71	71.5 (24.61)	-3.9 (2.04)	[-3.26; 7.36]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	85.2 (21.07)	-3.3 (1.50)	0.84	0.646	-	0.858

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	102	93	84.2 (19.28)	-4.2 (1.50)	[-2.78; 4.47]		[-;-]	(0.00%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	82.4 (19.92)	-2.9 (1.41)	1.90	0.321	-	
Sunitinib	100	88	82.3 (22.17)	-4.8 (1.53)	[-1.87; 5.66]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	86.0 (15.17)	-6.8 (1.04)	0.65	0.603	-	
Sunitinib	221	205	86.8 (16.77)	-7.5 (1.05)	[-1.81; 3.12]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								0.824 (0.00%)
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	85.8 (15.38)	-3.4 (1.26)	0.53	0.716	-	
Sunitinib	155	142	85.3 (18.55)	-3.9 (1.33)	[-2.34; 3.40]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	84.7 (19.21)	-5.4 (1.01)	0.95	0.436	-	
Sunitinib	252	231	85.6 (18.00)	-6.3 (1.01)	[-1.45; 3.36]		[-;-]	
Race								
White								0.693 (0.00%)
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	84.1 (17.99)	-4.3 (0.80)	0.74	0.457	-	
Sunitinib	336	304	83.7 (19.37)	-5.0 (0.83)	[-1.21; 2.69]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	89.2 (15.10)	-6.0 (2.82)	1.74	0.458	-	
Sunitinib	82	77	90.6 (15.38)	-7.7 (2.75)	[-2.89; 6.38]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								0.368 (0.00%)
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	90.8 (11.98)	-5.4 (1.62)	2.66	0.135	-	
Sunitinib	93	82	90.7 (12.65)	-8.0 (1.83)	[-0.84; 6.16]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	82.8 (19.10)	-4.6 (0.88)	0.80	0.457	-	
Sunitinib	328	302	83.8 (19.77)	-5.4 (0.88)	[-1.30; 2.89]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019								
b: Number of subjects: full analysis set								
c: Number of subjects with data available for analysis								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion – Teilpopulation a)

Tabelle 4G-65: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	81.5 (18.58)	-4.3 (2.08)	2.20	0.218	-	0.255 (22.97%)
Sunitinib	92	84	84.4 (17.70)	-6.5 (2.27)	[-1.31; 5.70]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	88.3 (15.30)	-5.3 (1.86)	-0.18	0.872	-	
Sunitinib	280	260	87.4 (17.11)	-5.1 (1.89)	[-2.31; 1.96]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	86.6 (16.88)	-1.7 (1.74)	0.13	0.905	-	0.390

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	238	228	87.6 (16.04)	-1.8 (1.69)	[-1.95; 2.20]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	85.8 (16.22)	-6.7 (2.14)	1.86	0.281	-	
Sunitinib	134	116	84.7 (19.42)	-8.6 (2.33)	[-1.53; 5.26]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	89.0 (13.83)	-5.7 (1.58)	-0.14	0.883	-	0.293 (9.51%)
Sunitinib	310	291	88.9 (14.56)	-5.6 (1.62)	[-2.02; 1.74]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	72.5 (22.02)	-2.4 (2.49)	3.07	0.292	-	
Sunitinib	62	53	74.1 (24.45)	-5.4 (2.65)	[-2.69; 8.82]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	86.4 (20.22)	-5.3 (2.58)	1.76	0.364	-	0.682 (0.00%)
Sunitinib	89	83	86.5 (16.43)	-7.0 (2.64)	[-2.06; 5.58]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	86.0 (15.69)	-2.4 (2.01)	-0.32	0.864	-	
Sunitinib	86	77	84.2 (20.83)	-2.1 (2.12)	[-3.97; 3.34]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	86.3 (15.35)	-8.9 (2.23)	-0.07	0.954	-	
Sunitinib	197	184	87.7 (15.97)	-8.8 (2.29)	[-2.61; 2.47]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	86.4 (15.36)	-1.8 (2.09)	0.25	0.862	-	0.946 (0.00%)
Sunitinib	141	131	86.3 (17.85)	-2.1 (2.14)	[-2.59; 3.09]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	86.6 (17.10)	-7.7 (1.63)	0.38	0.761	-	
Sunitinib	219	203	87.3 (16.27)	-8.1 (1.71)	[-2.09; 2.85]		[-;-]	
Race								
White								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	85.3 (16.92)	-5.1 (1.39)	0.08	0.933	-	0.825 (0.00%)
Sunitinib	293	269	85.0 (18.12)	-5.2 (1.46)	[-1.90; 2.07]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	90.0 (14.99)	-7.5 (3.32)	0.65	0.783	-	
Sunitinib	74	70	92.7 (12.13)	-8.2 (3.23)	[-4.02; 5.33]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	91.4 (11.44)	-3.8 (2.39)	1.64	0.358	-	0.425 (0.00%)
Sunitinib	85	77	91.1 (12.45)	-5.4 (2.65)	[-1.87; 5.15]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	84.1 (17.91)	-7.8 (1.63)	-0.03	0.979	-	
Sunitinib	285	265	85.5 (18.11)	-7.7 (1.65)	[-2.18; 2.12]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-66: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	74.7 (24.90)	-6.7 (4.87)	-1.31	0.860	-	0.231
Sunitinib	14	11	87.3 (12.09)	-5.4 (6.13)	[-17.22; 14.60]		[-;-]	(30.29%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	76.0 (22.81)	5.1 (4.24)	9.00	0.056	-	
Sunitinib	37	31	68.2 (27.15)	-3.9 (4.77)	[-0.25; 18.26]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	74.9 (23.16)	5.4 (2.96)	10.64	0.005	0.62	0.944
Sunitinib	38	35	71.4 (27.18)	-5.3 (3.09)	[3.41; 17.88]		[0.20; 1.04]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	77.6 (23.33)	-5.9 (4.33)	11.26	0.186	-	
Sunitinib	13	7	81.9 (11.36)	-17.2 (6.90)	[-6.23; 28.75]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	81.8 (15.73)	-1.9 (3.69)	10.71	0.012	0.61	0.306
Sunitinib	28	24	80.0 (24.63)	-12.6 (4.28)	[2.50; 18.91]		[0.14; 1.07]	(4.58%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	66.3 (29.01)	3.7 (5.65)	2.10	0.778	-	
Sunitinib	23	18	64.1 (24.21)	1.6 (6.26)	[-13.06; 17.25]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	80.4 (15.01)	-6.3 (6.08)	2.23	0.776	-	0.606 (0.00%)
Sunitinib	14	11	73.9 (23.56)	-8.6 (5.49)	[-14.02; 18.47]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	72.0 (26.46)	6.2 (4.04)	6.95	0.164	-	
Sunitinib	33	28	73.3 (24.55)	-0.8 (4.70)	[-2.97; 16.87]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	75.9 (23.11)	-1.0 (3.20)	7.35	0.052	-	0.379 (0.00%)
Sunitinib	43	35	73.9 (25.43)	-8.3 (3.36)	[-0.05; 14.76]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	83.7 (15.67)	3.8 (9.07)	18.98	0.172	-	
Sunitinib	8	7	69.5 (27.18)	-15.2 (9.86)	[-10.16; 48.11]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	80.0 (18.26)	7.4 (9.23)	29.06	0.080	-	0.114 (59.93%)
Sunitinib	8	5	85.3 (15.92)	-21.7 (9.12)	[-5.54; 63.67]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	75.2 (23.61)	1.8 (3.18)	8.29	0.040	0.41	
Sunitinib	43	37	71.5 (26.18)	-6.5 (3.61)	[0.40; 16.18]		[0.02; 0.79]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Tabelle 4G-67: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	83.3 (22.12)	-9.6 (1.95)	3.93	0.102	-	0.229 (30.95%)
Sunitinib	106	95	87.0 (21.50)	-13.5 (2.13)	[-0.79; 8.65]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	84.4 (23.92)	-9.6 (1.25)	0.54	0.715	-	
Sunitinib	317	291	82.6 (26.74)	-10.1 (1.28)	[-2.37; 3.45]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	81.7 (25.54)	-6.9 (1.31)	2.02	0.183	-	0.856 (0.00%)
Sunitinib	276	263	83.0 (25.78)	-8.9 (1.24)	[-0.96; 5.00]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	87.7 (19.38)	-13.1 (1.80)	1.54	0.488	-	
Sunitinib	147	123	85.1 (25.23)	-14.7 (2.07)	[-2.82; 5.89]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	88.4 (19.46)	-10.2 (1.19)	1.15	0.394	-	0.761 (0.00%)
Sunitinib	338	315	87.7 (21.83)	-11.4 (1.24)	[-1.49; 3.79]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	65.8 (29.24)	-3.5 (2.47)	2.23	0.499	-	
Sunitinib	85	71	66.0 (32.79)	-5.7 (2.51)	[-4.28; 8.73]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	82.9 (25.56)	-7.4 (2.07)	4.46	0.080	-	0.323 (11.57%)
Sunitinib	102	93	80.8 (27.80)	-11.9 (2.08)	[-0.54; 9.47]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	78.0 (27.82)	-7.6 (2.00)	1.38	0.608	-	
Sunitinib	100	88	78.4 (29.59)	-9.0 (2.17)	[-3.91; 6.67]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	87.3 (19.61)	-10.0 (1.41)	-0.13	0.940	-	
Sunitinib	221	205	87.2 (22.04)	-9.9 (1.43)	[-3.48; 3.23]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	86.4 (20.94)	-8.4 (1.87)	1.31	0.542	-	0.958 (0.00%)
Sunitinib	155	142	84.9 (24.71)	-9.7 (1.97)	[-2.92; 5.54]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	82.7 (24.67)	-9.8 (1.30)	1.17	0.458	-	
Sunitinib	252	231	83.9 (24.91)	-11.0 (1.30)	[-1.93; 4.27]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	83.5 (23.70)	-8.4 (1.15)	1.38	0.333	-	0.551 (0.00%)
Sunitinib	336	304	81.6 (26.48)	-9.8 (1.20)	[-1.42; 4.18]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	87.1 (21.32)	-12.4 (3.38)	-0.46	0.867	-	
Sunitinib	82	77	91.3 (20.70)	-11.9 (3.28)	[-5.88; 4.96]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	87.9 (22.89)	-13.4 (2.39)	-1.69	0.419	-	0.063 (63.86%)
Sunitinib	129	123	89.8 (18.44)	-11.7 (2.30)	[-5.81; 2.43]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	84.5 (20.43)	-7.4 (2.35)	1.74	0.301	-	
Sunitinib	243	221	83.6 (25.65)	-9.1 (2.35)	[-1.57; 5.05]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	72.2 (32.31)	-6.0 (3.79)	9.65	0.035	0.37	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	51	42	66.3 (34.43)	-15.7 (4.24)	[0.69; 18.61]		[0.03; 0.72]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	92.3 (16.90)	-11.1 (2.36)	1.21	0.635	-	0.897
Sunitinib	93	82	89.8 (19.02)	-12.4 (2.74)	[-3.82; 6.24]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	81.1 (24.76)	-8.8 (1.20)	1.59	0.276	-	
Sunitinib	328	302	82.2 (26.81)	-10.4 (1.21)	[-1.28; 4.46]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-68: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	84.0 (21.31)	-6.6 (2.87)	4.28	0.081	-	0.076 (68.24%)
Sunitinib	92	84	87.3 (22.05)	-10.9 (3.12)	[-0.54; 9.09]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	86.5 (21.46)	-11.7 (2.66)	-0.85	0.584	-	
Sunitinib	280	260	85.3 (23.96)	-10.8 (2.71)	[-3.88; 2.19]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	83.6 (23.60)	-6.8 (2.63)	0.97	0.546	-	0.974 (0.00%)
Sunitinib	238	228	86.1 (22.39)	-7.8 (2.56)	[-2.18; 4.12]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	88.8 (17.61)	-10.1 (2.77)	1.06	0.636	-	
Sunitinib	134	116	85.2 (25.61)	-11.2 (3.04)	[-3.35; 5.47]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	89.0 (18.92)	-8.3 (2.28)	0.30	0.824	-	0.690 (0.00%)
Sunitinib	310	291	88.6 (20.60)	-8.6 (2.33)	[-2.39; 3.00]		[-;-]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	69.0 (25.51)	-5.1 (3.29)	1.93	0.616	-	
Sunitinib	62	53	70.4 (31.46)	-7.0 (3.50)	[-5.67; 9.52]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	84.4 (23.93)	-8.7 (3.57)	4.13	0.127	-	0.303 (16.17%)
Sunitinib	89	83	83.5 (25.44)	-12.9 (3.67)	[-1.19; 9.45]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	82.9 (23.25)	-8.5 (3.04)	-0.66	0.812	-	
Sunitinib	86	77	82.0 (26.87)	-7.9 (3.21)	[-6.12; 4.81]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	87.5 (19.42)	-9.5 (3.06)	-0.60	0.733	-	
Sunitinib	197	184	88.4 (20.72)	-8.9 (3.14)	[-4.07; 2.87]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	87.1 (19.56)	-3.6 (3.19)	1.05	0.631	-	0.717 (0.00%)
Sunitinib	141	131	86.6 (23.06)	-4.7 (3.27)	[-3.25; 5.35]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	85.0 (22.13)	-12.3 (2.14)	0.06	0.972	-	
Sunitinib	219	203	85.9 (22.93)	-12.4 (2.25)	[-3.19; 3.31]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	85.0 (21.71)	-8.4 (2.03)	0.54	0.715	-	0.591 (0.00%)
Sunitinib	293	269	83.8 (24.30)	-8.9 (2.14)	[-2.37; 3.45]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	88.1 (20.83)	-13.9 (4.03)	-1.17	0.678	-	
Sunitinib	74	70	92.9 (19.16)	-12.7 (3.90)	[-6.73; 4.40]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	87.9 (22.89)	-13.4 (2.39)	-1.69	0.419	-	0.201 (38.86%)
Sunitinib	129	123	89.8 (18.44)	-11.7 (2.30)	[-5.81; 2.43]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	84.5 (20.43)	-7.4 (2.35)	1.74	0.301	-	
Sunitinib	243	221	83.6 (25.65)	-9.1 (2.35)	[-1.57; 5.05]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	93.6 (13.19)	-9.4 (3.50)	0.46	0.859	-	0.985 (0.00%)
Sunitinib	85	77	92.4 (14.19)	-9.8 (3.92)	[-4.61; 5.52]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	82.6 (23.29)	-10.9 (2.30)	0.51	0.741	-	
Sunitinib	285	265	84.2 (25.13)	-11.4 (2.34)	[-2.52; 3.54]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges's g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-69: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	76.7 (29.61)	-20.6 (5.99)	-6.56	0.486	-	0.077
Sunitinib	14	11	84.8 (17.41)	-14.0 (8.19)	[-26.34; 13.22]		[-;-]	(68.01%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	71.1 (33.26)	-2.0 (4.81)	12.13	0.026	0.48	
Sunitinib	37	31	59.7 (36.71)	-14.1 (5.42)	[1.53; 22.74]		[0.06; 0.89]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	70.6 (33.09)	-1.4 (3.90)	12.41	0.012	0.52	0.788
Sunitinib	38	35	62.9 (35.95)	-13.8 (4.14)	[2.80; 22.02]		[0.12; 0.93]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	76.2 (31.16)	-14.7 (6.92)	8.74	0.507	-	
Sunitinib	13	7	83.3 (19.25)	-23.4 (11.10)	[-19.10; 36.58]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	82.8 (23.77)	-9.1 (5.02)	11.43	0.047	0.47	0.548
Sunitinib	28	24	76.4 (31.82)	-20.5 (5.88)	[0.14; 22.71]		[0.01; 0.94]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	56.1 (37.35)	0.9 (5.18)	6.18	0.366	-	
Sunitinib	23	18	52.8 (33.94)	-5.2 (5.71)	[-7.66; 20.02]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	70.4 (36.11)	3.2 (7.78)	9.23	0.295	-	0.480 (0.00%)
Sunitinib	13	10	58.3 (37.06)	-6.0 (7.14)	[-8.84; 27.31]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	54.2 (35.75)	-6.3 (6.42)	18.96	0.036	0.77	0.480 (0.00%)
Sunitinib	14	11	53.0 (36.38)	-25.3 (8.31)	[1.30; 36.61]		[0.05; 1.49]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	85.5 (21.50)	-8.3 (4.83)	5.92	0.383	-	0.480 (0.00%)
Sunitinib	24	21	77.0 (30.04)	-14.2 (5.64)	[-7.68; 19.53]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	80.0 (30.99)	-15.6 (7.73)	2.62	0.790	-	0.453 (0.00%)
Sunitinib	14	11	63.6 (34.01)	-18.2 (7.03)	[-17.65; 22.89]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	67.2 (33.76)	1.6 (4.65)	11.05	0.056	-	0.453 (0.00%)
Sunitinib	33	28	69.6 (33.35)	-9.4 (5.45)	[-0.32; 22.41]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	72.5 (33.38)	-8.4 (4.17)	8.97	0.074	-	0.574 (0.00%)
Sunitinib	43	35	64.3 (35.27)	-17.3 (4.51)	[-0.88; 18.82]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	79.6 (24.69)	-5.0 (11.34)	18.16	0.276	-	0.574 (0.00%)
Sunitinib	8	7	76.2 (30.21)	-23.1 (12.55)	[-17.49; 53.81]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	66.7 (47.14)	5.9 (17.73)	22.03	0.411	-	0.662 (0.00%)
Sunitinib	8	5	50.0 (37.27)	-16.2 (16.08)	[-43.68; 87.75]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	72.9 (30.87)	-5.2 (3.58)	11.28	0.013	0.46	0.662 (0.00%)
Sunitinib	43	37	68.5 (33.97)	-16.4 (4.08)	[2.49; 20.07]		[0.10; 0.82]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019								
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Role Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion

Tabelle 4G-70: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	80.4 (17.29)	1.9 (1.41)	0.39	0.824	-	0.516 (0.00%)
Sunitinib	106	95	78.2 (22.71)	1.5 (1.55)	[-3.06; 3.84]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	82.6 (18.43)	1.7 (0.78)	1.68	0.071	-	
Sunitinib	317	291	81.8 (19.11)	0.1 (0.80)	[-0.14; 3.49]		[-;-]	
Age Group								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )	
						Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>		Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
<b>&lt;65 years</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		256	233	81.5 (18.96)	1.8 (0.88)	0.75	0.472	-	0.328 (0.00%)
Sunitinib		276	263	79.8 (20.56)	1.1 (0.85)	[-1.29; 2.79]		[-;-]	
<b>≥65 years</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		172	158	82.5 (16.85)	2.1 (1.14)	2.45	0.080	-	
Sunitinib		147	123	83.2 (18.91)	-0.3 (1.30)	[-0.29; 5.18]		[-;-]	
<b>Karnofsky Performance Status<sup>g</sup></b>									
<b>90/100</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		344	316	82.5 (18.26)	1.4 (0.78)	1.37	0.124	-	0.983 (0.00%)
Sunitinib		338	315	83.0 (18.78)	-0.0 (0.81)	[-0.37; 3.11]		[-;-]	
<b>70/80</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		84	75	79.4 (17.40)	3.8 (1.61)	1.32	0.548	-	
Sunitinib		85	71	71.5 (22.96)	2.5 (1.68)	[-3.01; 5.65]		[-;-]	
<b>Region</b>									
<b>North America</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		100	86	82.2 (17.72)	2.6 (1.30)	2.84	0.077	-	0.543 (0.00%)
Sunitinib		102	93	80.1 (19.31)	-0.2 (1.31)	[-0.31; 5.99]		[-;-]	
<b>Western Europe</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		106	93	76.6 (20.16)	3.5 (1.38)	0.32	0.866	-	
Sunitinib		100	88	76.3 (22.21)	3.2 (1.50)	[-3.38; 4.02]		[-;-]	
<b>Rest of the World</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		222	212	84.2 (16.90)	1.1 (0.92)	1.10	0.325	-	
Sunitinib		221	205	83.2 (19.19)	0.0 (0.94)	[-1.09; 3.29]		[-;-]	
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>									
<b>CPS &lt; 1</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		165	151	82.5 (17.16)	2.7 (1.19)	1.75	0.209	-	0.544 (0.00%)
Sunitinib		155	142	80.9 (20.02)	1.0 (1.27)	[-0.99; 4.49]		[-;-]	
<b>CPS ≥ 1</b>									
Pembrolizumab + Axitinib		241	225	81.9 (18.85)	1.4 (0.88)	0.69	0.518	-	
Sunitinib		252	231	81.2 (19.99)	0.7 (0.88)	[-1.41; 2.79]		[-;-]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	82.0 (17.95)	1.4 (0.77)	0.64	0.503	-	0.212 (35.78%)
Sunitinib	336	304	79.8 (20.60)	0.8 (0.80)	[-1.24; 2.53]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	83.4 (17.84)	0.8 (1.88)	2.95	0.064	-	
Sunitinib	82	77	85.0 (17.26)	-2.2 (1.85)	[-0.18; 6.08]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	82.1 (18.31)	-0.0 (1.56)	-0.15	0.913	-	0.170 (43.64%)
Sunitinib	129	123	81.1 (21.45)	0.1 (1.50)	[-2.83; 2.54]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	82.3 (17.64)	2.0 (1.57)	1.48	0.186	-	
Sunitinib	243	221	82.1 (18.89)	0.6 (1.57)	[-0.72; 3.69]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	79.9 (19.89)	3.3 (2.43)	5.84	0.050	0.35	[0.00; 0.70]
Sunitinib	51	42	74.0 (21.16)	-2.5 (2.72)	[0.01; 11.68]			
IMDC Risk Category 2								
Favorable or Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	82.2 (17.87)	0.7 (1.21)	0.76	0.372	-	0.096 (63.83%)
Sunitinib	372	344	81.7 (19.82)	-0.0 (1.25)	[-0.92; 2.44]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	79.9 (19.89)	3.3 (2.43)	5.84	0.050	0.35	[0.00; 0.70]
Sunitinib	51	42	74.0 (21.16)	-2.5 (2.72)	[0.01; 11.68]			
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	84.7 (15.01)	2.3 (1.33)	2.89	0.050	-	0.242 (26.97%)
Sunitinib	93	82	83.8 (16.94)	-0.6 (1.51)	[-0.00; 5.78]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	80.9 (19.08)	1.6 (0.81)	0.82	0.412	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	328	302	80.2 (20.74)	0.8 (0.82)	[-1.14; 2.77]		[-;-]	
<p>a: Database Cutoff Date: 02Jan2019                      b: Number of subjects: full analysis set                      c: Number of subjects with data available for analysis                      d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis                      e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed                      f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05                      g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1                      CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion – Teilpopulation a)

Tabelle 4G-71: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	80.3 (17.59)	2.5 (2.14)	0.76	0.677	-	0.971
Sunitinib	92	84	77.5 (23.10)	1.8 (2.34)	[-2.84; 4.36]		[-;-]	(0.00%)
Male								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	83.1 (17.96)	-0.0 (1.66)	0.84	0.386	-	
Sunitinib	280	260	83.1 (18.48)	-0.9 (1.69)	[-1.06; 2.73]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	81.8 (18.95)	1.6 (1.77)	0.17	0.872	-	0.261
Sunitinib	238	228	80.6 (20.34)	1.4 (1.73)	[-1.95; 2.30]		[-;-]	(20.72%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	82.9 (16.31)	1.7 (1.79)	2.19	0.129	-	
Sunitinib	134	116	83.9 (18.64)	-0.5 (1.95)	[-0.64; 5.03]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	82.3 (18.29)	0.4 (1.52)	0.96	0.298	-	0.906
Sunitinib	310	291	83.3 (18.81)	-0.6 (1.56)	[-0.85; 2.77]		[-;-]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	81.7 (15.68)	3.6 (2.02)	1.26	0.601	-	
Sunitinib	62	53	72.8 (22.83)	2.3 (2.17)	[-3.51; 6.03]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	82.6 (17.16)	-0.2 (2.19)	3.02	0.069	-	0.316
Sunitinib	89	83	81.9 (17.74)	-3.3 (2.25)	[-0.24; 6.28]		[-;-]	(13.27%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	78.8 (19.52)	3.7 (2.04)	-0.45	0.813	-	
Sunitinib	86	77	77.6 (22.71)	4.1 (2.16)	[-4.17; 3.27]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	83.5 (17.36)	0.2 (2.05)	0.44	0.712	-	
Sunitinib	197	184	83.3 (19.26)	-0.2 (2.11)	[-1.89; 2.77]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	82.3 (17.37)	2.7 (2.10)	1.35	0.346	-	0.540
Sunitinib	141	131	81.6 (20.07)	1.4 (2.15)	[-1.47; 4.17]		[-;-]	(0.00%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Race								
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	82.6 (18.21)	-0.5 (1.42)	0.25	0.822	-	
Sunitinib	219	203	82.4 (19.33)	-0.7 (1.50)	[-1.91; 2.41]		[-;-]	
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	82.5 (17.57)	1.0 (1.37)	0.16	0.873	-	0.229
Sunitinib	293	269	80.8 (20.43)	0.8 (1.44)	[-1.81; 2.13]		[-;-]	(30.89%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	82.2 (18.48)	-2.2 (2.28)	2.46	0.133	-	
Sunitinib	74	70	85.2 (16.74)	-4.6 (2.23)	[-0.76; 5.67]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	82.1 (18.31)	-0.0 (1.56)	-0.15	0.913	-	0.355
Sunitinib	129	123	81.1 (21.45)	0.1 (1.50)	[-2.83; 2.54]		[-;-]	(0.00%)
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	82.3 (17.64)	2.0 (1.57)	1.48	0.186	-	
Sunitinib	243	221	82.1 (18.89)	0.6 (1.57)	[-0.72; 3.69]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	85.2 (14.41)	1.9 (1.99)	2.13	0.153	-	0.307
Sunitinib	85	77	84.4 (16.52)	-0.2 (2.21)	[-0.80; 5.05]		[-;-]	(4.36%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	81.0 (19.03)	-0.2 (1.57)	0.27	0.797	-	
Sunitinib	285	265	81.1 (20.55)	-0.5 (1.59)	[-1.79; 2.34]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>				Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1							
CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion – Teilpopulation b)

Tabelle 4G-72: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>				Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Age Group							
<65 years							
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	80.1 (19.25)	2.8 (2.79)	5.30	0.129	-
Sunitinib	38	35	74.5 (21.48)	-2.5 (2.92)	[-1.59; 12.19]		[-;-]
≥65 years							
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	79.2 (22.11)	7.1 (3.19)	6.87	0.285	-
Sunitinib	13	7	71.4 (20.89)	0.3 (5.36)	[-6.47; 20.22]		[-;-]
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>							
90/100							
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	84.5 (18.19)	5.3 (3.08)	8.37	0.019	0.57
Sunitinib	28	24	78.8 (18.22)	-3.1 (3.56)	[1.45; 15.30]		[0.10; 1.05]
70/80							
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	72.8 (20.76)	3.3 (4.37)	2.80	0.629	-

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>					Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib			p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	23	18	67.6 (23.55)	0.5 (4.76)	[-8.99; 14.59]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	78.7 (22.86)	-1.0 (5.05)	-1.65	0.781	-	0.372
Sunitinib	13	10	65.0 (25.70)	0.6 (4.73)	[-13.98; 10.67]		[-;-]	(0.00%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	66.1 (20.52)	7.8 (5.70)	4.59	0.547	-	
Sunitinib	14	11	67.4 (16.44)	3.2 (7.18)	[-10.95; 20.13]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	89.9 (11.22)	2.4 (2.42)	7.83	0.026	0.54	
Sunitinib	24	21	81.7 (18.93)	-5.5 (2.78)	[1.01; 14.64]		[0.07; 1.01]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	83.9 (15.58)	2.2 (5.23)	7.36	0.273	-	0.766
Sunitinib	14	11	72.7 (18.29)	-5.1 (5.16)	[-6.30; 21.02]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	76.9 (22.28)	4.2 (3.40)	5.03	0.245	-	
Sunitinib	33	28	72.9 (22.98)	-0.8 (4.00)	[-3.56; 13.63]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	78.2 (20.35)	1.9 (2.87)	5.08	0.144	-	0.688
Sunitinib	43	35	72.4 (20.69)	-3.2 (3.07)	[-1.79; 11.96]		[-;-]	(0.00%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	92.6 (7.73)	6.8 (4.01)	7.83	0.238	-	
Sunitinib	8	7	82.1 (23.29)	-1.1 (4.38)	[-7.03; 22.68]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion

Tabelle 4G-73: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	91.4 (14.41)	-3.7 (1.24)	-0.11 [-3.13; 2.91]	0.944	-	0.455 (0.00%)
Sunitinib	106	95	89.8 (14.44)	-3.6 (1.37)				
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	91.5 (14.98)	-3.1 (0.76)	1.22 [-0.56; 3.00]	0.178	-	
Sunitinib	317	291	90.9 (14.19)	-4.4 (0.77)				
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	91.0 (16.37)	-2.3 (0.84)	1.43 [-0.50; 3.37]	0.146	-	0.353 (0.00%)
Sunitinib	276	263	91.2 (14.10)	-3.7 (0.80)				
≥65 years								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	92.1 (12.15)	-5.0 (1.02)	-0.05	0.970	-	
Sunitinib	147	123	89.4 (14.52)	-5.0 (1.18)	[-2.52; 2.42]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	92.5 (13.42)	-3.5 (0.75)	0.76	0.375	-	0.737
Sunitinib	338	315	91.7 (13.39)	-4.3 (0.78)	[-0.92; 2.43]		[-;-]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	86.9 (19.04)	-2.1 (1.40)	1.45	0.441	-	
Sunitinib	85	71	85.7 (16.74)	-3.6 (1.43)	[-2.25; 5.15]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	90.5 (15.45)	-4.2 (1.22)	-0.10	0.947	-	0.540
Sunitinib	102	93	90.7 (14.22)	-4.1 (1.22)	[-3.05; 2.85]		[-;-]	(0.00%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	90.5 (17.45)	-3.0 (1.24)	-0.06	0.973	-	
Sunitinib	100	88	89.0 (15.76)	-2.9 (1.36)	[-3.40; 3.29]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	92.2 (13.22)	-2.5 (0.87)	1.62	0.123	-	
Sunitinib	221	205	91.3 (13.57)	-4.2 (0.89)	[-0.44; 3.69]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	91.5 (14.64)	-3.5 (1.11)	0.57	0.657	-	0.904
Sunitinib	155	142	90.7 (13.10)	-4.1 (1.18)	[-1.96; 3.11]		[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	91.6 (14.87)	-3.1 (0.83)	0.77	0.446	-	
Sunitinib	252	231	90.7 (14.70)	-3.9 (0.84)	[-1.22; 2.76]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	92.0 (14.20)	-3.6 (0.68)	0.64	0.450	-	0.870
Sunitinib	336	304	90.6 (15.04)	-4.2 (0.71)	[-1.03; 2.31]		[-;-]	(0.00%)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	90.2 (15.52)	-2.0 (2.21)	0.98	0.601	-	
Sunitinib	82	77	90.7 (10.64)	-3.0 (2.18)	[-2.70; 4.66]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	90.4 (15.56)	-2.1 (1.52)	0.16	0.907	-	0.631 (0.00%)
Sunitinib	129	123	88.9 (13.94)	-2.3 (1.47)	[-2.47; 2.78]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	92.4 (13.66)	-3.4 (1.45)	1.19	0.251	-	
Sunitinib	243	221	91.6 (14.00)	-4.6 (1.45)	[-0.85; 3.23]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	89.6 (17.40)	-3.0 (2.20)	2.82	0.284	-	
Sunitinib	51	42	90.5 (16.11)	-5.9 (2.39)	[-2.39; 8.03]		[-;-]	
IMDC Risk Category 2								
Favorable or Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	373	343	91.7 (14.41)	-4.5 (1.15)	0.69	0.398	-	0.436 (0.00%)
Sunitinib	372	344	90.6 (14.02)	-5.2 (1.18)	[-0.91; 2.28]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	89.6 (17.40)	-3.0 (2.20)	2.82	0.284	-	
Sunitinib	51	42	90.5 (16.11)	-5.9 (2.39)	[-2.39; 8.03]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	93.9 (12.30)	-4.1 (1.31)	0.73	0.617	-	0.855 (0.00%)
Sunitinib	93	82	90.0 (12.52)	-4.9 (1.49)	[-2.16; 3.62]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	90.5 (15.57)	-3.2 (0.75)	1.05	0.253	-	
Sunitinib	328	302	90.9 (14.60)	-4.2 (0.76)	[-0.75; 2.85]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion – Teilpopulation a)

Tabelle 4G-74: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest (p ≥ 0,05) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	91.7 (13.50)	-4.7 (1.89)	0.30	0.851	-	0.805 (0.00%)
Sunitinib	92	84	89.3 (15.01)	-5.0 (2.06)	[-2.87; 3.48]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	91.7 (14.80)	-4.8 (1.61)	0.76	0.419	-	
Sunitinib	280	260	91.1 (13.69)	-5.5 (1.64)	[-1.09; 2.62]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	91.1 (16.22)	-3.6 (1.72)	1.20	0.257	-	0.393

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Sunitinib	238	228	91.3 (13.68)	-4.8 (1.68)	[-0.88; 3.27]			[-;-]	(0.00%)
≥65 years									
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	92.5 (11.46)	-4.6 (1.58)		0.867		-	
Sunitinib	134	116	89.4 (14.65)	-4.4 (1.73)	[-2.71; 2.29]			[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>§</sup>									
90/100									
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	92.6 (13.47)	-4.1 (1.45)		0.58	0.507	-	0.844
Sunitinib	310	291	91.6 (13.52)	-4.7 (1.49)	[-1.14; 2.31]			[-;-]	(0.00%)
70/80									
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	87.2 (17.98)	-2.3 (1.86)		0.12	0.954	-	
Sunitinib	62	53	85.5 (15.69)	-2.4 (1.98)	[-4.17; 4.42]			[-;-]	
Region									
North America									
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	90.9 (15.19)	-7.5 (2.00)		0.63	0.676	-	0.595
Sunitinib	89	83	91.8 (13.37)	-8.1 (2.06)	[-2.35; 3.61]			[-;-]	(0.00%)
Western Europe									
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	91.8 (15.91)	-3.7 (1.98)		-1.06	0.564	-	
Sunitinib	86	77	88.3 (16.24)	-2.7 (2.09)	[-4.67; 2.56]			[-;-]	
Rest of the World									
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	92.0 (13.49)	-2.2 (1.93)		1.12	0.314	-	
Sunitinib	197	184	91.1 (13.26)	-3.3 (1.98)	[-1.06; 3.30]			[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1									
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	91.5 (14.49)	-2.8 (1.95)		0.42	0.751	-	0.999
Sunitinib	141	131	90.3 (13.23)	-3.2 (2.00)	[-2.16; 2.99]			[-;-]	(0.00%)
CPS ≥ 1									
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	92.1 (14.19)	-5.3 (1.37)		0.42	0.693	-	
Sunitinib	219	203	90.8 (14.47)	-5.7 (1.43)	[-1.66; 2.49]			[-;-]	
Race									
White									
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	92.1 (13.74)	-3.9 (1.23)		0.55	0.544	-	0.757
Sunitinib	293	269	90.5 (14.89)	-4.5 (1.29)	[-1.22; 2.31]			[-;-]	(0.00%)
Non-White									
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	90.7 (15.78)	-6.6 (2.61)		-0.10	0.959	-	
Sunitinib	74	70	91.2 (10.12)	-6.5 (2.56)	[-3.79; 3.60]			[-;-]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	90.4 (15.56)	-2.1 (1.52)	0.16	0.907	-	0.539
Sunitinib	129	123	88.9 (13.94)	-2.3 (1.47)	[-2.47; 2.78]		[-;-]	(0.00%)
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	92.4 (13.66)	-3.4 (1.45)	1.19	0.251	-	
Sunitinib	243	221	91.6 (14.00)	-4.6 (1.45)	[-0.85; 3.23]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	94.1 (11.74)	-2.1 (1.97)	0.10	0.946	-	0.684
Sunitinib	85	77	90.0 (12.47)	-2.2 (2.18)	[-2.84; 3.04]		[-;-]	(0.00%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	90.6 (15.32)	-5.5 (1.46)	0.83	0.400	-	
Sunitinib	285	265	91.0 (14.35)	-6.3 (1.48)	[-1.10; 2.75]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-75: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	90.2 (17.46)	-1.8 (2.27)	3.72	0.184	-	0.939
Sunitinib	38	35	90.5 (16.81)	-5.5 (2.32)	[-1.81; 9.26]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	88.1 (17.82)	-4.6 (3.84)	3.15	0.659	-	
Sunitinib	13	7	90.5 (13.11)	-7.8 (6.11)	[-11.72; 18.02]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	92.0 (13.08)	-1.3 (3.24)	2.20	0.539	-	0.464
Sunitinib	28	24	93.8 (11.85)	-3.5 (3.76)	[-4.95; 9.34]		[-;-]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	86.0 (22.40)	-1.9 (2.95)	6.06	0.132	-	
Sunitinib	23	18	86.1 (20.01)	-8.0 (3.14)	[-1.93; 14.06]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	87.0 (18.22)	-6.6 (5.87)	-5.65	0.400	-	0.260
Sunitinib	13	10	81.7 (18.34)	-1.0 (5.35)	[-19.49; 8.19]		[-;-]	(25.67%)
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	84.4 (23.15)	-0.3 (3.56)	3.56	0.486	-	
Sunitinib	14	11	93.9 (11.24)	-3.9 (4.81)	[-6.86; 13.97]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	94.2 (10.79)	-3.0 (2.44)	6.39	0.064	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	24	21	92.9 (16.31)	-9.3 (2.84)	[-0.40; 13.17]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	91.1 (16.51)	-12.8 (5.88)	-5.65	0.439	-	0.220
Sunitinib	14	11	95.5 (10.78)	-7.1 (4.69)	[-20.61; 9.30]		[-;-]	(33.61%)
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	88.3 (18.65)	-0.9 (2.80)	4.14	0.245	-	
Sunitinib	33	28	89.9 (16.57)	-5.1 (3.21)	[-2.93; 11.21]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	91.0 (17.39)	-4.9 (2.46)	1.75	0.546	-	0.124
Sunitinib	43	35	91.4 (16.36)	-6.6 (2.57)	[-3.99; 7.48]		[-;-]	(57.77%)
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	87.0 (13.89)	10.7 (5.67)	14.32	0.089	-	
Sunitinib	8	7	85.7 (15.00)	-3.6 (5.99)	[-2.58; 31.21]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	90.0 (22.36)	-1.5 (5.69)	15.82	0.107	-	0.131
Sunitinib	8	5	90.0 (14.91)	-17.3 (5.60)	[-5.17; 36.82]		[-;-]	(56.19%)
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	89.5 (17.07)	-2.5 (2.15)	3.35	0.214	-	
Sunitinib	43	37	90.5 (16.45)	-5.9 (2.38)	[-1.97; 8.67]		[-;-]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion

Tabelle 4G-76: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	123	110	86.2 (21.87)	-6.1 (1.79)	1.54	0.484	-	0.458 (0.00%)
Sunitinib	106	95	86.8 (19.13)	-7.7 (1.98)	[-2.80; 5.89]		[-;-]	
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	305	281	87.1 (21.61)	-5.1 (1.14)	3.46	0.011	0.17	[0.04; 0.30]
Sunitinib	317	291	85.5 (24.41)	-8.6 (1.16)	[0.81; 6.11]			
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	256	233	85.3 (23.77)	-4.6 (1.29)	2.34	0.118	-	0.382 (0.00%)
Sunitinib	276	263	85.1 (23.00)	-7.0 (1.23)	[-0.59; 5.28]		[-;-]	
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	172	158	89.1 (17.94)	-6.6 (1.43)	4.36	0.014	0.22	[0.05; 0.40]
Sunitinib	147	123	87.3 (23.67)	-11.0 (1.65)	[0.90; 7.82]			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	344	316	89.1 (18.68)	-5.2 (1.05)	3.24	0.006	0.17	0.616 (0.00%)
Sunitinib	338	315	89.4 (18.64)	-8.4 (1.10)	[0.93; 5.56]		[0.05; 0.29]	
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	84	75	77.1 (29.48)	-2.4 (2.48)	1.47	0.659	-	-
Sunitinib	85	71	70.0 (33.05)	-3.9 (2.54)	[-5.12; 8.06]		[-;-]	
Region								
North America								
Pembrolizumab + Axitinib	100	86	86.6 (21.51)	-3.1 (1.84)	4.69	0.039	0.23	0.598 (0.00%)
Sunitinib	102	93	84.1 (23.94)	-7.8 (1.85)	[0.24; 9.15]		[0.01; 0.45]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	106	93	82.1 (27.06)	-4.1 (1.96)	2.99	0.260	-	-
Sunitinib	100	88	80.3 (28.20)	-7.1 (2.15)	[-2.23; 8.21]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	222	212	89.0 (18.63)	-6.4 (1.25)	1.94	0.201	-	-
Sunitinib	221	205	88.9 (19.86)	-8.3 (1.27)	[-1.04; 4.93]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	165	151	90.1 (18.07)	-4.8 (1.60)	2.28	0.222	-	0.885 (0.00%)
Sunitinib	155	142	87.4 (23.08)	-7.1 (1.71)	[-1.39; 5.96]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	241	225	84.4 (23.25)	-5.7 (1.24)	2.63	0.079	-	-
Sunitinib	252	231	85.6 (22.00)	-8.3 (1.24)	[-0.31; 5.57]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	342	308	86.7 (21.82)	-5.4 (1.08)	2.93	0.029	0.14	0.560 (0.00%)
Sunitinib	336	304	85.0 (24.13)	-8.3 (1.13)	[0.30; 5.56]		[0.01; 0.27]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	78	75	88.0 (19.48)	-7.3 (2.54)	1.47	0.488	-	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Sunitinib	82	77	88.1 (19.66)	-8.8 (2.50)	[-2.71; 5.66]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	91.1 (18.29)	-6.7 (2.06)	1.31	0.468	-	0.066 (63.18%)
Sunitinib	129	123	89.2 (19.79)	-8.1 (1.99)	[-2.24; 4.87]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	87.5 (19.51)	-7.6 (2.18)	2.57	0.100	-	
Sunitinib	243	221	86.9 (21.88)	-10.1 (2.18)	[-0.49; 5.63]		[-;-]	
Poor								
Pembrolizumab + Axitinib	55	48	72.6 (31.60)	3.9 (3.57)	11.99	0.006	0.51	
Sunitinib	51	42	70.2 (32.20)	-8.1 (3.92)	[3.58; 20.40]		[0.15; 0.86]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	114	104	91.5 (15.58)	-6.2 (1.95)	3.84	0.071	-	0.666 (0.00%)
Sunitinib	93	82	89.0 (19.46)	-10.0 (2.24)	[-0.33; 8.00]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	312	285	85.1 (23.34)	-5.1 (1.12)	2.75	0.045	0.13	
Sunitinib	328	302	85.3 (23.64)	-7.9 (1.13)	[0.07; 5.44]		[0.00; 0.26]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion – Teilpopulation a)*

Tabelle 4G-77: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation a) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	111	100	87.5 (20.43)	-7.5 (2.55)	1.54	0.470	-	0.878
Sunitinib	92	84	87.5 (18.81)	-9.0 (2.77)	[-2.66; 5.73]		[-;-]	(0.00%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	262	243	89.4 (18.56)	-10.9 (2.38)	1.93	0.164	-	
Sunitinib	280	260	87.8 (21.89)	-12.9 (2.42)	[-0.79; 4.65]		[-;-]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	219	199	87.9 (20.83)	-7.3 (2.58)	1.61	0.302	-	0.624
Sunitinib	238	228	88.0 (19.48)	-8.9 (2.51)	[-1.45; 4.68]		[-;-]	(0.00%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	154	144	90.2 (16.42)	-5.7 (2.15)	2.75	0.113	-	
Sunitinib	134	116	87.1 (24.19)	-8.5 (2.35)	[-0.65; 6.16]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	311	287	90.4 (17.07)	-7.9 (2.00)	2.57	0.033	0.13	0.680
Sunitinib	310	291	90.7 (16.72)	-10.5 (2.04)	[0.21; 4.93]		[0.01; 0.26]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	62	56	80.7 (25.97)	-6.0 (3.20)	0.94	0.802	-	
Sunitinib	62	53	71.4 (32.75)	-7.0 (3.41)	[-6.52; 8.41]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	
Pembrolizumab + Axitinib	90	77	87.0 (20.70)	-6.4 (3.23)	4.83	0.048	0.24	0.414 (0.00%)
Sunitinib	89	83	87.6 (20.14)	-11.2 (3.31)	[0.04; 9.62]		[0.00; 0.47]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	87	77	88.7 (18.62)	-7.5 (3.01)	1.15	0.678	-	-
Sunitinib	86	77	83.3 (25.79)	-8.7 (3.24)	[-4.30; 6.60]		[-;-]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	196	189	89.6 (18.69)	-13.6 (2.63)	1.16	0.448	-	-
Sunitinib	197	184	89.6 (19.21)	-14.8 (2.70)	[-1.84; 4.15]		[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	147	136	91.2 (17.44)	-7.3 (2.74)	2.16	0.256	-	0.848 (0.00%)
Sunitinib	141	131	88.5 (21.98)	-9.5 (2.82)	[-1.58; 5.90]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	208	195	87.3 (19.41)	-11.1 (1.97)	1.70	0.263	-	-
Sunitinib	219	203	87.7 (19.52)	-12.8 (2.06)	[-1.28; 4.68]		[-;-]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	298	271	88.7 (19.17)	-8.9 (1.90)	2.09	0.132	-	0.466 (0.00%)
Sunitinib	293	269	87.1 (21.91)	-11.0 (2.00)	[-0.63; 4.80]		[-;-]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	69	66	88.6 (19.65)	-11.1 (2.91)	0.27	0.894	-	-
Sunitinib	74	70	89.0 (18.58)	-11.4 (2.86)	[-3.81; 4.36]		[-;-]	
IMDC Risk Category 1								
Favorable								
Pembrolizumab + Axitinib	137	129	91.1 (18.29)	-6.7 (2.06)	1.31	0.468	-	0.600 (0.00%)
Sunitinib	129	123	89.2 (19.79)	-8.1 (1.99)	[-2.24; 4.87]		[-;-]	
Intermediate								
Pembrolizumab + Axitinib	236	214	87.5 (19.51)	-7.6 (2.18)	2.57	0.100	-	-
Sunitinib	243	221	86.9 (21.88)	-10.1 (2.18)	[-0.49; 5.63]		[-;-]	
Number of Metastatic Organs								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
1								
Pembrolizumab + Axitinib	109	99	92.4 (13.53)	-8.7 (2.98)	3.36	0.119	-	0.488 (0.00%)
Sunitinib	85	77	90.7 (17.83)	-12.0 (3.34)	[-0.88; 7.59]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	262	242	87.3 (20.88)	-11.3 (2.11)	1.58	0.267	-	
Sunitinib	285	265	87.3 (21.37)	-12.9 (2.14)	[-1.21; 4.36]		[-;-]	

a: Database Cutoff Date: 02Jan2019  
 b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk favorable or intermediate  
 c: Number of subjects with data available for analysis  
 d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis  
 e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed  
 f: Standardized mean difference (Hedges<s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05  
 g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1  
 CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion – Teilpopulation b)*

Tabelle 4G-78: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) in Teilpopulation b) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Gender								
Female								
Pembrolizumab + Axitinib	12	10	73.3 (31.62)	-1.6 (7.46)	1.45	0.903	-	0.275
Sunitinib	14	11	81.8 (21.67)	-3.0 (10.00)	[-23.58; 26.48]		[-;-]	(16.03%)
Male								
Pembrolizumab + Axitinib	43	38	72.4 (32.02)	6.2 (4.43)	15.18	0.003	0.65	
Sunitinib	37	31	66.1 (34.56)	-9.0 (4.79)	[5.51; 24.85]		[0.24; 1.07]	
Age Group								
<65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	37	34	70.1 (33.02)	6.3 (3.80)	9.89	0.038	0.43	0.239
Sunitinib	38	35	66.2 (33.45)	-3.6 (3.97)	[0.55; 19.22]		[0.02; 0.83]	(27.88%)
≥65 years								
Pembrolizumab + Axitinib	18	14	78.6 (28.06)	0.4 (6.48)	25.16	0.057	-	
Sunitinib	13	7	90.5 (13.11)	-24.8 (10.29)	[-0.88; 51.20]		[-;-]	
Karnofsky Performance Status <sup>g</sup>								
90/100								
Pembrolizumab + Axitinib	33	29	76.4 (27.64)	6.0 (4.46)	12.57	0.014	0.59	0.690
Sunitinib	28	24	73.6 (30.66)	-6.6 (5.13)	[2.68; 22.46]		[0.13; 1.06]	(0.00%)
70/80								
Pembrolizumab + Axitinib	22	19	66.7 (36.85)	4.0 (5.41)	9.19	0.193	-	
Sunitinib	23	18	65.7 (34.52)	-5.2 (5.81)	[-4.93; 23.31]		[-;-]	
Region								
North America								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib						p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	
Pembrolizumab + Axitinib	10	9	83.3 (28.87)	2.8 (6.33)	4.74	0.537	-	0.415 (0.00%)
Sunitinib	13	10	55.0 (33.38)	-1.9 (5.70)	[-11.10; 20.59]		[-;-]	
Western Europe								
Pembrolizumab + Axitinib	19	16	50.0 (37.52)	9.3 (6.62)	20.00	0.031	0.83	0.031 [1.96; 38.04]
Sunitinib	14	11	59.1 (36.03)	-10.7 (8.33)			[0.08; 1.58]	
Rest of the World								
Pembrolizumab + Axitinib	26	23	84.1 (17.75)	2.1 (4.65)	10.28	0.112	-	0.112 [-2.52; 23.07]
Sunitinib	24	21	83.3 (24.72)	-8.1 (5.31)			[-;-]	
PD-L1 Combined Positive Score								
CPS < 1								
Pembrolizumab + Axitinib	18	15	80.0 (21.08)	-0.7 (7.35)	6.76	0.470	-	0.588 (0.00%)
Sunitinib	14	11	74.2 (31.94)	-7.5 (6.37)	[-12.48; 26.00]		[-;-]	
CPS ≥ 1								
Pembrolizumab + Axitinib	33	30	66.1 (35.42)	7.3 (4.93)	12.74	0.042	0.50	0.042 [0.48; 25.00]
Sunitinib	33	28	70.2 (31.54)	-5.5 (5.73)			[0.02; 0.98]	
Race								
White								
Pembrolizumab + Axitinib	44	37	72.5 (32.68)	-0.2 (3.96)	11.15	0.019	0.48	0.960 (0.00%)
Sunitinib	43	35	68.6 (33.03)	-11.4 (4.20)	[1.86; 20.44]		[0.08; 0.89]	
Non-White								
Pembrolizumab + Axitinib	9	9	83.3 (18.63)	12.7 (9.24)	11.82	0.378	-	0.378 [-18.31; 41.96]
Sunitinib	8	7	78.6 (28.41)	0.9 (9.72)			[-;-]	
Number of Metastatic Organs								
1								
Pembrolizumab + Axitinib	5	5	73.3 (36.51)	10.7 (13.91)	23.23	0.284	-	0.569 (0.00%)
Sunitinib	8	5	63.3 (27.39)	-12.5 (12.59)	[-29.06; 75.53]		[-;-]	
≥ 2								
Pembrolizumab + Axitinib	50	43	72.5 (31.47)	4.4 (3.65)	12.22	0.008	0.51	0.008 [3.25; 21.19]
Sunitinib	43	37	71.2 (33.02)	-7.9 (4.06)			[0.14; 0.89]	
a: Database Cutoff Date: 02Jan2019								
b: Number of subjects: full analysis set, IMDC risk Poor								

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib							
EORTC QLQ-C30 Social Functioning	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]	p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
<p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges&lt;s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>g: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1</p> <p>CI: confidence interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; MMRM: mixed-effect model repeated measures; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>								

**Anhang 4-G3.4: Nebenwirkungen****Anhang 4-G3.4.1: Unerwünschte Ereignisse****Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse gesamt**

Tabelle 4G-79: Subgruppenanalysen –Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I2)
Adverse Events	Nb	Patients with Event n (%)	Median Timec in Weeks [95 %-CI]	Nb	Patients with Event n (%)	Median Timec in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratiod [95 %-CI]	p-Valued <sup>e</sup>	
Gender									
Female	123	121 (98.4)	0.7 [0.4; 1.1]	107	107 (100.0)	1.1 [0.9; 1.4]	0.90 [0.69; 1.17]	0.437	0.854 (0.00 %)
Male	306	301 (98.4)	1.1 [0.9; 1.1]	318	318 (100.0)	1.4 [1.3; 1.7]	0.93 [0.79; 1.09]	0.346	
Age Group									
<65 years	257	253 (98.4)	1.0 [0.9; 1.1]	277	277 (100.0)	1.4 [1.3; 1.7]	0.98 [0.82; 1.16]	0.803	0.137 (54.80 %)
≥65 years	172	169 (98.3)	1.1 [0.7; 1.3]	148	148 (100.0)	1.1 [1.0; 1.4]	0.79 [0.63; 0.99]	0.040	
Karnofsky Performance Statusf									
90/100	345	340 (98.6)	1.1 [0.9; 1.1]	339	339 (100.0)	1.3 [1.1; 1.6]	0.92 [0.79; 1.08]	0.308	0.954 (0.00 %)
70/80	84	82 (97.6)	0.9 [0.6; 1.1]	86	86 (100.0)	1.3 [1.0; 1.7]	0.91 [0.67; 1.25]	0.574	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	165	163 (98.8)	1.1 [0.7; 1.4]	156	156 (100.0)	1.3 [1.1; 1.7]	0.81 [0.65; 1.02]	0.074	0.211 (36.08 %)
CPS ≥ 1	241	237 (98.3)	1.0 [0.7; 1.1]	253	253 (100.0)	1.3 [1.1; 1.6]	0.98 [0.82; 1.17]	0.809	
Race									
White	342	335 (98.0)	1.0 [0.7; 1.1]	338	338 (100.0)	1.4 [1.1; 1.7]	0.93 [0.80; 1.08]	0.347	0.694 (0.00 %)
Non-White	79	79 (100.0)	1.1 [0.9; 1.1]	82	82 (100.0)	1.3 [1.0; 1.4]	0.87 [0.63; 1.19]	0.375	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	136 (99.3)	0.7 [0.6; 1.1]	130	130 (100.0)	1.3 [1.1; 1.6]	1.09 [0.86; 1.39]	0.472	0.051 (66.39 %)
Intermediate	237	234 (98.7)	1.1 [1.0; 1.3]	243	243 (100.0)	1.4 [1.3; 1.7]	0.90 [0.75; 1.08]	0.253	
Poor	55	52 (94.5)	1.0 [0.4; 2.0]	52	52 (100.0)	1.1 [0.7; 1.4]	0.60 [0.40; 0.91]	0.017	
Number of Metastatic Organs									
1	114	114 (100.0)	1.1 [0.7; 1.4]	93	93 (100.0)	1.4 [1.0; 1.7]	0.88 [0.67; 1.16]	0.371	0.752 (0.00 %)
≥ 2	313	306 (97.8)	1.0 [0.7; 1.1]	330	330 (100.0)	1.3 [1.1; 1.6]	0.93 [0.79; 1.08]	0.343	

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Adverse Events	Nb	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Nb	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-80: Subgruppenanalysen –Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Adverse Events	Nb	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Nb	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	111	109 (98.2)	1.0 [0.6; 1.3]	92	92 (100.0)	1.1 [0.9; 1.6]	0.88 [0.66; 1.17]	0.395	0.544 (0.00 %)
Male	263	261 (99.2)	1.0 [0.9; 1.1]	281	281 (100.0)	1.4 [1.3; 1.7]	0.98 [0.83; 1.16]	0.809	
Age Group									
<65 years	220	216 (98.2)	1.1 [0.9; 1.1]	239	239 (100.0)	1.6 [1.3; 1.7]	1.01 [0.84; 1.21]	0.956	0.257 (22.22 %)
≥65 years	154	154 (100.0)	1.0 [0.6; 1.1]	134	134 (100.0)	1.1 [1.0; 1.4]	0.84 [0.67; 1.07]	0.164	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	312	308 (98.7)	1.1 [0.9; 1.1]	311	311 (100.0)	1.4 [1.1; 1.7]	0.95 [0.81; 1.12]	0.560	0.724 (0.00 %)
70/80	62	62 (100.0)	0.9 [0.6; 1.1]	62	62 (100.0)	1.3 [1.0; 1.9]	1.02 [0.72; 1.46]	0.898	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	147	147 (100.0)	1.1 [0.7; 1.4]	141	141 (100.0)	1.4 [1.1; 1.7]	0.87 [0.68; 1.10]	0.230	0.385 (0.00 %)
CPS ≥ 1	208	204 (98.1)	1.0 [0.7; 1.1]	220	220 (100.0)	1.4 [1.1; 1.6]	0.99 [0.82; 1.20]	0.920	
Race									
White	298	294 (98.7)	1.0 [0.7; 1.1]	294	294 (100.0)	1.4 [1.1; 1.9]	0.97 [0.82; 1.14]	0.705	0.886 (0.00 %)
Non-White	70	70	1.1	74	74	1.3	0.94	0.732	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
		(100.0)	[0.9; 1.1]		(100.0)	[1.1; 1.6]	[0.67; 1.32]		
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	136 (99.3)	0.7 [0.6; 1.1]	130	130 (100.0)	1.3 [1.1; 1.6]	1.09 [0.86; 1.39]	0.472	0.208 (37.02 %)
Intermediate	237	234 (98.7)	1.1 [1.0; 1.3]	243	243 (100.0)	1.4 [1.3; 1.7]	0.90 [0.75; 1.08]	0.253	
Number of Metastatic Organs									
1	109	109 (100.0)	1.1 [0.7; 1.4]	85	85 (100.0)	1.4 [1.0; 1.7]	0.94 [0.70; 1.25]	0.659	0.871 (0.00 %)
≥ 2	263	259 (98.5)	1.0 [0.7; 1.1]	286	286 (100.0)	1.3 [1.1; 1.6]	0.96 [0.81; 1.14]	0.666	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-81: Subgruppenanalysen –Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses gesamt (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Age Group									
<65 years	37	37 (100.0)	0.9 [0.3; 2.0]	38	38 (100.0)	1.1 [0.7; 2.0]	0.70 [0.43; 1.14]	0.151	0.233 (29.58 %)
≥65 years	18	15 (83.3)	1.7 [0.6; 4.0]	14	14 (100.0)	0.9 [0.1; 1.7]	0.39 [0.17; 0.89]	0.025	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	33	32 (97.0)	1.4 [0.4; 2.0]	28	28 (100.0)	0.7 [0.3; 1.1]	0.55 [0.32; 0.95]	0.031	0.783 (0.00 %)
70/80	22	20 (90.9)	0.9 [0.3; 5.4]	24	24 (100.0)	1.5 [0.7; 2.1]	0.62 [0.32; 1.19]	0.153	
Region									
North America	10	10 (100.0)	0.9 [0.1; 1.9]	13	13 (100.0)	0.9 [0.1; 1.1]	0.98 [0.42; 2.28]	0.965	0.383 (0.00 %)
Western Europe	19	17	0.7	15	15	1.1	0.71	0.365	

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Rest of the World	26	25 (89.5) (96.2)	2.4 [0.3; 4.0] [0.6; 5.4]	24	24 (100.0) (100.0)	1.5 [0.3; 1.7] [0.6; 2.1]	0.47 [0.33; 1.50] [0.25; 0.89]	0.021	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	18	16 (88.9)	2.4 [0.4; 7.6]	15	15 (100.0)	1.1 [0.1; 1.7]	0.42 [0.19; 0.92]	0.029	0.150 (51.64 %)
CPS ≥ 1	33	33 (100.0)	0.9 [0.3; 1.6]	33	33 (100.0)	1.1 [0.6; 2.0]	0.83 [0.50; 1.38]	0.470	
Race									
White	44	41 (93.2)	1.0 [0.4; 2.7]	44	44 (100.0)	1.1 [0.7; 2.0]	0.59 [0.37; 0.94]	0.026	0.559 (0.00 %)
Non-White	9	9 (100.0)	1.4 [0.1; 3.4]	8	8 (100.0)	0.5 [0.1; 1.1]	0.42 [0.14; 1.23]	0.113	
Number of Metastatic Organs									
1	5	5 (100.0)	1.0 [0.3; 12.3]	8	8 (100.0)	0.9 [0.1; 2.1]	0.45 [0.12; 1.72]	0.244	0.616 (0.00 %)
≥ 2	50	47 (94.0)	1.0 [0.4; 2.0]	44	44 (100.0)	1.1 [0.6; 1.7]	0.65 [0.42; 1.00]	0.050	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019 b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor c: From product-limit (Kaplan-Meier) method d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate e: Two-sided p-value (Wald test) f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1 CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

### Endpunkt: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4G-82: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	123	50 (40.7)	Not reached [55.4; -]	107	31 (29.0)	Not reached [68.6; -]	1.31 [0.83; 2.05]	0.244	0.989 (0.00 %)
Male	306	146 (47.7)	81.0 [58.3; 91.9]	318	117 (36.8)	105.1 [85.0; -]	1.31 [1.03; 1.67]	0.030	
Region									
North America	101	47 (46.5)	65.6 [47.3; -]	102	37 (36.3)	71.3 [65.9; -]	1.27 [0.83; 1.96]	0.272	0.740 (0.00 %)
Western Europe	106	61 (57.5)	35.7 [24.1; 74.1]	102	48 (47.1)	72.9 [29.3; -]	1.14 [0.78; 1.67]	0.494	
Rest of the World	222	88 (39.6)	91.9 [81.9; -]	221	63 (28.5)	105.1 [105.1; -]	1.39 [1.01; 1.92]	0.046	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	165	67 (40.6)	89.9 [74.1; -]	156	58 (37.2)	Not reached [85.0; -]	1.04 [0.73; 1.48]	0.826	0.104 (62.22 %)
CPS ≥ 1	241	119 (49.4)	72.1 [44.3; 96.4]	253	84 (33.2)	105.1 [72.9; -]	1.51 [1.14; 2.00]	0.004	
Race									
White	342	143 (41.8)	86.6 [78.0; -]	338	113 (33.4)	105.1 [105.1; -]	1.20 [0.94; 1.54]	0.141	0.338 (0.00 %)
Non-White	79	47 (59.5)	35.0 [28.6; 53.3]	82	34 (41.5)	Not reached [43.0; -]	1.54 [0.99; 2.40]	0.055	
IMDC Risk Category 2									
Favorable or Intermediate	374	167 (44.7)	83.7 [65.6; -]	373	123 (33.0)	105.1 [105.1; -]	1.36 [1.08; 1.72]	0.009	0.147 (52.38 %)
Poor	55	29 (52.7)	40.6 [13.1; -]	52	25 (48.1)	42.4 [8.1; -]	0.88 [0.51; 1.51]	0.644	
Number of Metastatic Organs									
1	114	48 (42.1)	Not reached [62.0; -]	93	28 (30.1)	105.1 [88.9; -]	1.39 [0.87; 2.21]	0.170	0.777 (0.00 %)
≥ 2	313	148 (47.3)	78.0 [55.4; 91.9]	330	120 (36.4)	Not reached [78.4; -]	1.29 [1.01; 1.64]	0.041	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019 b: Number of subjects: all-subjects-as-treated c: From product-limit (Kaplan-Meier) method d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate e: Two-sided p-value (Wald test) CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-83: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	111	44 (39.6)	Not reached [65.6; -]	92	26 (28.3)	Not reached [68.6; -]	1.33 [0.82; 2.16]	0.252	0.847 (0.00 %)
Male	263	123 (46.8)	81.0 [62.0; 96.4]	281	97 (34.5)	105.1 [88.9; -]	1.40 [1.07; 1.83]	0.013	
Age Group									
<65 years	220	87 (39.5)	96.4 [81.9; -]	239	64 (26.8)	105.1 [105.1; -]	1.56 [1.13; 2.16]	0.007	0.113 (60.25 %)
≥65 years	154	80 (51.9)	62.0 [32.7; 83.7]	134	59 (44.0)	Not reached [40.6; -]	1.07 [0.77; 1.50]	0.685	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	312	137 (43.9)	86.6 [74.1; -]	311	96 (30.9)	Not reached [105.1; -]	1.45 [1.12; 1.89]	0.005	0.213 (35.52 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
70/80	62	30 (48.4)	64.6 [30.3; -]	62	27 (43.5)	Not reached [21.6; -]	1.00 [0.60; 1.69]	0.988	
Region									
North America	91	43 (47.3)	65.6 [47.3; 98.9]	89	29 (32.6)	Not reached [65.9; -]	1.51 [0.94; 2.42]	0.088	0.881 (0.00 %)
Western Europe	87	51 (58.6)	40.7 [24.1; 74.1]	87	38 (43.7)	88.9 [35.7; -]	1.31 [0.86; 1.99]	0.214	
Rest of the World	196	73 (37.2)	96.4 [83.7; -]	197	56 (28.4)	105.1 [105.1; -]	1.32 [0.93; 1.87]	0.122	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	147	60 (40.8)	89.9 [74.1; -]	141	48 (34.0)	Not reached [88.9; -]	1.21 [0.83; 1.77]	0.332	0.427 (0.00 %)
CPS ≥ 1	208	99 (47.6)	78.0 [49.9; -]	220	72 (32.7)	105.1 [105.1; -]	1.47 [1.08; 1.99]	0.013	
Race									
White	298	123 (41.3)	91.9 [78.0; -]	294	92 (31.3)	Not reached [105.1; -]	1.31 [1.00; 1.72]	0.049	0.603 (0.00 %)
Non-White	70	40 (57.1)	42.3 [28.7; 89.9]	74	30 (40.5)	Not reached [43.0; -]	1.52 [0.94; 2.44]	0.085	
Number of Metastatic Organs									
1	109	47 (43.1)	89.9 [53.3; -]	85	25 (29.4)	105.1 [88.9; -]	1.53 [0.94; 2.50]	0.085	0.620 (0.00 %)
≥ 2	263	120 (45.6)	81.0 [62.4; 98.9]	286	98 (34.3)	Not reached [-; -]	1.33 [1.02; 1.74]	0.035	
<p>a: Database Cutoff Date:02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value (Wald test)</p> <p>f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1</p> <p>CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.</p>									

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-84: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks	[95 %-CI]	Patients with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks	[95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup>	p-Value <sup>d,e</sup>	
Serious Adverse Events	N <sup>b</sup>	n (%)		N <sup>b</sup>	n (%)		[95 %-CI]		
Gender									
Female	12	6 (50.0)	33.7 [4.0; -]	15	5 (33.3)	42.4 [6.1; 42.4]	1.25 [0.38; 4.17]	0.716	0.483 (0.00 %)
Male	43	23 (53.5)	40.6 [8.3; -]	37	20 (54.1)	28.1 [4.1; -]	0.77 [0.42; 1.42]	0.402	
Age Group									
<65 years	37	23 (62.2)	33.7 [8.0; 84.7]	38	16 (42.1)	67.7 [8.1; -]	1.25 [0.66; 2.39]	0.495	0.061 (71.45 %)
≥65 years	18	6 (33.3)	Not reached [17.1; -]	14	9 (64.3)	19.6 [1.1; -]	0.39 [0.14; 1.10]	0.075	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	33	19 (57.6)	40.6 [11.3; 84.7]	28	11 (39.3)	67.7 [19.6; -]	1.24 [0.59; 2.65]	0.569	0.214 (35.28 %)
70/80	22	10 (45.5)	Not reached [6.7; -]	24	14 (58.3)	8.1 [2.3; -]	0.61 [0.27; 1.40]	0.244	
Region									
North America	10	4 (40.0)	Not reached [6.7; -]	13	8 (61.5)	19.6 [2.1; 67.7]	0.51 [0.15; 1.69]	0.271	0.165 (44.47 %)
Western Europe	19	10 (52.6)	33.7 [3.3; -]	15	10 (66.7)	4.1 [2.1; 40.9]	0.61 [0.24; 1.54]	0.293	
Rest of the World	26	15 (57.7)	38.7 [12.0; -]	24	7 (29.2)	Not reached [28.1; -]	1.74 [0.71; 4.29]	0.229	
Race									
White	44	20 (45.5)	58.9 [21.0; -]	44	21 (47.7)	42.4 [6.1; -]	0.71 [0.38; 1.33]	0.288	0.323 (0.00 %)
Non-White	9	7 (77.8)	11.3 [1.4; 38.7]	8	4 (50.0)	Not reached [0.4; -]	1.43 [0.42; 4.89]	0.569	
Number of Metastatic Organs									
1	5	1 (20.0)	Not reached [38.7; -]	8	3 (37.5)	Not reached [0.9; -]	0.36 [0.04; 3.61]	0.387	0.425 (0.00 %)
≥ 2	50	28 (56.0)	33.7 [11.3; 84.7]	44	22 (50.0)	40.9 [6.1; -]	0.95 [0.54; 1.67]	0.860	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale.									

**Endpunkt: Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)**

Tabelle 4G-85: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
<b>Age Group</b>									
<65 years	257	188 (73.2)	16.7 [12.1; 22.6]	277	195 (70.4)	11.3 [10.1; 17.7]	0.95 [0.78; 1.16]	0.622	0.809 (0.00 %)
≥65 years	172	152 (88.4)	10.9 [9.0; 12.9]	148	120 (81.1)	4.6 [3.3; 8.9]	0.91 [0.72; 1.16]	0.467	
<b>Region</b>									
North America	101	87 (86.1)	9.1 [6.1; 13.1]	102	71 (69.6)	11.3 [7.9; 17.1]	1.34 [0.98; 1.83]	0.069	0.070 (62.47 %)
Western Europe	106	90 (84.9)	12.0 [9.1; 12.3]	102	89 (87.3)	6.0 [4.0; 10.1]	0.85 [0.63; 1.14]	0.277	
Rest of the World	222	163 (73.4)	19.0 [14.7; 27.1]	221	155 (70.1)	10.3 [7.0; 15.1]	0.89 [0.72; 1.11]	0.320	
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>									
CPS < 1	165	122 (73.9)	20.4 [14.7; 27.1]	156	118 (75.6)	9.3 [5.7; 11.3]	0.83 [0.64; 1.07]	0.154	0.088 (65.65 %)
CPS ≥ 1	241	200 (83.0)	10.3 [9.0; 12.3]	253	185 (73.1)	10.6 [7.9; 14.0]	1.10 [0.90; 1.35]	0.344	
<b>Race</b>									
White	342	265 (77.5)	14.1 [12.0; 18.0]	338	245 (72.5)	10.9 [9.1; 15.0]	0.98 [0.83; 1.17]	0.848	0.471 (0.00 %)
Non-White	79	67 (84.8)	9.1 [6.1; 18.1]	82	65 (79.3)	5.3 [3.1; 9.9]	0.85 [0.61; 1.20]	0.365	
<b>IMDC Risk Category 1</b>									
Favorable	137	112 (81.8)	12.0 [9.1; 15.9]	130	95 (73.1)	10.1 [6.1; 16.1]	1.10 [0.83; 1.45]	0.503	0.067 (62.99 %)
Intermediate	237	186 (78.5)	15.7 [12.0; 19.1]	243	176 (72.4)	10.9 [8.6; 16.3]	0.98 [0.80; 1.20]	0.848	
Poor	55	42 (76.4)	11.6 [7.1; 19.0]	52	44 (84.6)	4.3 [2.6; 9.6]	0.60 [0.39; 0.93]	0.022	
<b>Number of Metastatic Organs</b>									
1	114	94 (82.5)	13.4 [10.0; 23.6]	93	72 (77.4)	7.0 [4.1; 16.3]	0.90 [0.66; 1.23]	0.508	0.650 (0.00 %)
≥ 2	313	244 (78.0)	13.1 [11.6; 16.7]	330	241 (73.0)	10.1 [8.7; 12.0]	0.98 [0.82; 1.17]	0.811	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-86: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks		Patients with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks		Hazard Ratio <sup>d</sup>	p-Value <sup>d,e</sup>	
Grade 3-5	N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-CI]	N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-CI]	[95 %-CI]		
Age Group									
<65 years	220	157 (71.4)	18.1 [13.3; 28.6]	239	163 (68.2)	15.3 [10.1; 23.9]	0.99 [0.80; 1.23]	0.940	0.928 (0.00 %)
≥65 years	154	141 (91.6)	10.3 [7.3; 12.4]	134	108 (80.6)	5.4 [3.4; 8.9]	0.98 [0.76; 1.26]	0.853	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	312	250 (80.1)	14.1 [12.0; 17.9]	311	221 (71.1)	11.3 [9.9; 17.7]	1.08 [0.90; 1.30]	0.384	0.103 (62.37 %)
70/80	62	48 (77.4)	12.0 [6.1; 30.3]	62	50 (80.6)	6.1 [3.6; 10.1]	0.75 [0.51; 1.12]	0.163	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	147	112 (76.2)	20.4 [13.3; 27.1]	141	104 (73.8)	10.0 [6.1; 17.7]	0.94 [0.72; 1.23]	0.655	0.353 (0.00 %)
CPS ≥ 1	208	171 (82.2)	11.7 [9.1; 14.1]	220	159 (72.3)	10.9 [8.3; 16.3]	1.11 [0.89; 1.38]	0.354	
Race									
White	298	233 (78.2)	14.1 [12.0; 18.3]	294	207 (70.4)	13.6 [10.1; 18.0]	1.08 [0.89; 1.30]	0.446	0.183 (43.70 %)
Non-White	70	59 (84.3)	9.1 [6.1; 18.1]	74	59 (79.7)	4.2 [2.7; 9.3]	0.82 [0.57; 1.17]	0.269	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	112 (81.8)	12.0 [9.1; 15.9]	130	95 (73.1)	10.1 [6.1; 16.1]	1.10 [0.83; 1.45]	0.503	0.515 (0.00 %)
Intermediate	237	186 (78.5)	15.7 [12.0; 19.1]	243	176 (72.4)	10.9 [8.6; 16.3]	0.98 [0.80; 1.20]	0.848	
Number of Metastatic Organs									
1	109	93 (85.3)	12.4 [8.4; 22.3]	85	64 (75.3)	10.1 [5.1; 18.7]	1.06 [0.77; 1.46]	0.710	0.738 (0.00 %)
≥ 2	263	203 (77.2)	14.3 [12.0; 17.9]	286	205 (71.7)	10.6 [9.1; 15.1]	1.00 [0.82; 1.21]	0.974	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-87: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Adverse Events Grade 3-5	Patients with Event N <sup>b</sup>	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Patients with Event N <sup>b</sup>	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>			
Gender									
Female	12	11 (91.7)	6.0 [0.4; 15.9]	15	13 (86.7)	7.0 [1.4; 12.0]	0.98 [0.43; 2.22]	0.957	0.218 (34.01 %)
Male	43	31 (72.1)	13.1 [7.6; 38.7]	37	31 (83.8)	4.1 [2.6; 10.3]	0.53 [0.32; 0.89]	0.015	
Age Group									
<65 years	37	31 (83.8)	9.1 [6.1; 21.0]	38	32 (84.2)	5.4 [3.9; 11.1]	0.67 [0.41; 1.11]	0.120	0.507 (0.00 %)
≥65 years	18	11 (61.1)	16.7 [2.9; 41.4]	14	12 (85.7)	2.1 [0.9; 12.1]	0.48 [0.21; 1.11]	0.086	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	33	26 (78.8)	11.6 [7.6; 38.7]	28	22 (78.6)	6.9 [2.6; 11.7]	0.68 [0.38; 1.21]	0.185	0.615 (0.00 %)
70/80	22	16 (72.7)	7.1 [2.9; 16.7]	24	22 (91.7)	4.1 [1.7; 6.1]	0.54 [0.28; 1.04]	0.067	
Region									
North America	10	7 (70.0)	10.1 [2.9; -]	13	11 (84.6)	4.6 [0.9; 12.1]	0.60 [0.23; 1.55]	0.288	0.906 (0.00 %)
Western Europe	19	13 (68.4)	5.4 [1.4; 84.7]	15	13 (86.7)	2.6 [1.7; 4.1]	0.54 [0.24; 1.22]	0.137	
Rest of the World	26	22 (84.6)	12.0 [7.6; 27.6]	24	20 (83.3)	6.9 [2.6; 12.0]	0.67 [0.37; 1.24]	0.207	
Race									
White	44	32 (72.7)	13.1 [7.1; 27.6]	44	38 (86.4)	4.1 [2.1; 7.0]	0.50 [0.31; 0.81]	0.004	0.206 (37.34 %)
Non-White	9	8 (88.9)	9.1 [0.4; 38.7]	8	6 (75.0)	10.9 [0.4; 36.1]	1.08 [0.36; 3.23]	0.893	
Number of Metastatic Organs									
1	5	1 (20.0)	Not reached [38.7; -]	8	8 (100.0)	4.1 [0.9; 6.7]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
≥ 2	50	41 (82.0)	9.1 [6.1; 13.1]	44	36 (81.8)	5.4 [2.6; 11.4]	0.80 [0.51; 1.26]	0.337	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; n.a. : not applicable (when estimation not possible).									

**Endpunkt: Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4G-88: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]		Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]		Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	123 (34.1)	42 Not reached [-; -]		107 (16.8)	18 Not reached [95.0; -]		1.93 [1.11; 3.35]	0.020	0.601 (0.00 %)
Male	306 (32.7)	100 Not reached [-; -]		318 (14.2)	45 Not reached [-; -]		2.30 [1.62; 3.27]	< 0.001	
Age Group									
<65 years	257 (30.0)	77 Not reached [-; -]		277 (11.2)	31 Not reached [-; -]		2.72 [1.79; 4.12]	< 0.001	0.083 (66.63 %)
≥65 years	172 (37.8)	65 Not reached [72.1; -]		148 (21.6)	32 Not reached [-; -]		1.61 [1.05; 2.45]	0.028	
Region									
North America	101 (28.7)	29 Not reached [-; -]		102 (12.7)	13 Not reached [95.0; -]		2.13 [1.11; 4.11]	0.023	0.650 (0.00 %)
Western Europe	106 (40.6)	43 Not reached [60.4; -]		102 (20.6)	21 Not reached [-; -]		1.80 [1.06; 3.03]	0.028	
Rest of the World	222 (31.5)	70 Not reached [-; -]		221 (13.1)	29 Not reached [-; -]		2.47 [1.61; 3.82]	< 0.001	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	165 (30.3)	50 Not reached [-; -]		156 (14.1)	22 Not reached [-; -]		2.14 [1.30; 3.54]	0.003	0.814 (0.00 %)
CPS ≥ 1	241 (34.9)	84 Not reached [-; -]		253 (14.6)	37 Not reached [-; -]		2.31 [1.57; 3.41]	< 0.001	
Race									
White	342 (30.4)	104 Not reached [-; -]		338 (12.7)	43 Not reached [-; -]		2.33 [1.63; 3.32]	< 0.001	0.746 (0.00 %)
Non-White	79 (43.0)	34 Not reached [34.0; -]		82 (22.0)	18 Not reached [-; -]		2.08 [1.18; 3.69]	0.012	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137 (40.1)	55 Not reached [60.4; -]		130 (14.6)	19 Not reached [-; -]		3.01 [1.79; 5.07]	< 0.001	0.140 (49.06 %)
Intermediate	237 (30.4)	72 Not reached [-; -]		243 (14.0)	34 Not reached [-; -]		2.05 [1.36; 3.08]	< 0.001	
Poor	55 (27.3)	15 Not reached [46.6; -]		52 (19.2)	10 Not reached [-; -]		1.15 [0.51; 2.59]	0.728	
IMDC Risk Category 2									
Favorable or Intermediate	374 (34.0)	127 Not reached [-; -]		373 (14.2)	53 Not reached [-; -]		2.40 [1.74; 3.31]	< 0.001	0.099 (63.23 %)
Poor	55 (27.3)	15 Not reached [46.6; -]		52 (19.2)	10 Not reached [-; -]		1.15 [0.51; 2.59]	0.728	
Number of Metastatic Organs									
1	114	35 Not reached		93	13 Not reached		2.07	0.026	0.829

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Discontinuation due to Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
≥ 2	313	106 (33.9)	Not reached [-; -]	330	50 (15.2)	Not reached [-; -]	2.24 [1.60; 3.13]	< 0.001	(0.00 %)

a: Database Cutoff Date:02Jan2019  
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated  
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate  
e: Two-sided p-value (Wald test)  
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-89: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Discontinuation due to Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	111	38 (34.2)	Not reached [-; -]	92	15 (16.3)	Not reached [95.0; -]	2.06 [1.13; 3.74]	0.018	0.572 (0.00 %)
Male	263	89 (33.8)	Not reached [-; -]	281	38 (13.5)	Not reached [-; -]	2.53 [1.73; 3.69]	< 0.001	
Age Group									
<65 years	220	65 (29.5)	Not reached [-; -]	239	25 (10.5)	Not reached [-; -]	2.92 [1.84; 4.64]	< 0.001	0.141 (53.77 %)
≥65 years	154	62 (40.3)	Not reached [65.6; -]	134	28 (20.9)	Not reached [-; -]	1.81 [1.16; 2.82]	0.010	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	312	103 (33.0)	Not reached [-; -]	311	38 (12.2)	Not reached [-; -]	2.75 [1.90; 3.99]	< 0.001	0.117 (59.39 %)
70/80	62	24 (38.7)	Not reached [52.9; -]	62	15 (24.2)	Not reached [-; -]	1.52 [0.79; 2.89]	0.207	
Region									
North America	91	28 (30.8)	Not reached [-; -]	89	10 (11.2)	Not reached [95.0; -]	2.61 [1.26; 5.37]	0.009	0.942 (0.00 %)
Western Europe	87	39 (44.8)	Not reached [49.9; -]	87	17 (19.5)	Not reached [-; -]	2.22 [1.26; 3.92]	0.006	
Rest of the World	196	60 (30.6)	Not reached [-; -]	197	26 (13.2)	Not reached [-; -]	2.40 [1.52; 3.81]	< 0.001	
PD-L1 Combined Positive Score									

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Discontinuation due to Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
CPS < 1	147	46 (31.3)	Not reached [-; -]	141	18 (12.8)	Not reached [-; -]	2.53 [1.47; 4.36]	< 0.001	0.776 (0.00 %)
CPS ≥ 1	208	73 (35.1)	Not reached [-; -]	220	33 (15.0)	Not reached [-; -]	2.29 [1.52; 3.46]	< 0.001	
Race									
White	298	95 (31.9)	Not reached [-; -]	294	35 (11.9)	Not reached [-; -]	2.68 [1.82; 3.95]	< 0.001	0.465 (0.00 %)
Non-White	70	29 (41.4)	Not reached [36.9; -]	74	16 (21.6)	Not reached [-; -]	2.05 [1.11; 3.77]	0.022	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	55 (40.1)	Not reached [60.4; -]	130	19 (14.6)	Not reached [-; -]	3.01 [1.79; 5.07]	< 0.001	0.255 (22.69 %)
Intermediate	237	72 (30.4)	Not reached [-; -]	243	34 (14.0)	Not reached [-; -]	2.05 [1.36; 3.08]	< 0.001	
Number of Metastatic Organs									
1	109	34 (31.2)	Not reached [-; -]	85	10 (11.8)	Not reached [-; -]	2.63 [1.30; 5.33]	0.007	0.782 (0.00 %)
≥ 2	263	92 (35.0)	Not reached [-; -]	286	43 (15.0)	Not reached [-; -]	2.35 [1.64; 3.38]	< 0.001	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-90: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Discontinuation due to Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	12	4 (33.3)	Not reached [13.1; -]	15	3 (20.0)	Not reached [11.9; -]	0.95 [0.19; 4.75]	0.948	0.847 (0.00 %)
Male	43	11 (25.6)	Not reached [84.7; -]	37	7 (18.9)	Not reached [-; -]	1.14 [0.44; 2.96]	0.788	
Age Group									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Discontinuation due to Adverse Events	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
<65 years	37	12 (32.4)	Not reached [28.4; -]	38	6 (15.8)	Not reached [-; -]	1.87 [0.70; 5.01]	0.214	0.084 (66.57 %)
≥65 years	18	3 (16.7)	Not reached [38.7; -]	14	4 (28.6)	Not reached [2.6; -]	0.37 [0.08; 1.74]	0.208	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	33	12 (36.4)	84.7 [28.4; -]	28	5 (17.9)	Not reached [-; -]	1.63 [0.56; 4.70]	0.369	0.237 (28.38 %)
70/80	22	3 (13.6)	Not reached [-; -]	24	5 (20.8)	Not reached [28.1; -]	0.55 [0.13; 2.33]	0.421	
Region									
North America	10	1 (10.0)	Not reached [13.1; -]	13	3 (23.1)	Not reached [9.6; -]	0.40 [0.04; 3.88]	0.431	0.119 (53.07 %)
Western Europe	19	4 (21.1)	Not reached [46.6; -]	15	4 (26.7)	Not reached [8.6; -]	0.38 [0.07; 2.08]	0.265	
Rest of the World	26	10 (38.5)	Not reached [22.1; -]	24	3 (12.5)	Not reached [-; -]	2.80 [0.77; 10.23]	0.119	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	18	4 (22.2)	Not reached [38.7; -]	15	4 (26.7)	Not reached [9.6; -]	0.40 [0.09; 1.80]	0.232	0.055 (72.84 %)
CPS ≥ 1	33	11 (33.3)	Not reached [28.4; -]	33	4 (12.1)	Not reached [-; -]	2.55 [0.81; 8.07]	0.110	
Race									
White	44	9 (20.5)	Not reached [84.7; -]	44	8 (18.2)	Not reached [-; -]	0.92 [0.35; 2.40]	0.860	0.483 (0.00 %)
Non-White	9	5 (55.6)	28.4 [6.1; -]	8	2 (25.0)	Not reached [9.6; -]	1.82 [0.35; 9.60]	0.478	
Number of Metastatic Organs									
1	5	1 (20.0)	Not reached [38.7; -]	8	3 (37.5)	Not reached [2.1; -]	0.24 [0.02; 2.89]	0.263	0.172 (46.29 %)
≥ 2	50	14 (28.0)	Not reached [46.6; -]	44	7 (15.9)	Not reached [-; -]	1.53 [0.61; 3.81]	0.363	
<p>a: Database Cutoff Date:02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value (Wald test)</p> <p>f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1</p> <p>CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.</p>									

**Anhang 4-G3.4.2: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI)****Endpunkt: AEOSI gesamt**

Tabelle 4G-91: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
<b>AEOSI</b>									
<b>Age Group</b>									
<65 years	257	134 (52.1)	36.0 [29.9; 63.6]	277	102 (36.8)	85.1 [60.3; -]	1.47 [1.14; 1.91]	0.003	0.266 (19.25 %)
≥65 years	172	98 (57.0)	36.1 [20.9; 48.4]	148	64 (43.2)	36.0 [22.1; 78.1]	1.17 [0.85; 1.60]	0.333	
<b>Karnofsky Performance Status<sup>f</sup></b>									
90/100	345	194 (56.2)	36.0 [26.3; 50.1]	339	142 (41.9)	71.0 [48.9; 91.3]	1.34 [1.08; 1.67]	0.008	0.564 (0.00 %)
70/80	84	38 (45.2)	42.1 [22.0; -]	86	24 (27.9)	72.1 [37.1; -]	1.58 [0.95; 2.64]	0.080	
<b>Region</b>									
North America	101	60 (59.4)	22.0 [15.1; 37.0]	102	43 (42.2)	72.1 [22.0; -]	1.50 [1.01; 2.21]	0.044	0.619 (0.00 %)
Western Europe	106	49 (46.2)	54.3 [31.0; -]	102	26 (25.5)	Not reached [66.0; -]	1.61 [1.00; 2.60]	0.049	
Rest of the World	222	123 (55.4)	36.1 [29.7; 54.3]	221	97 (43.9)	60.1 [41.7; 83.9]	1.27 [0.97; 1.66]	0.080	
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>									
CPS < 1	165	88 (53.3)	38.7 [23.7; 63.6]	156	67 (42.9)	60.3 [38.0; 91.3]	1.22 [0.88; 1.67]	0.229	0.320 (0.00 %)
CPS ≥ 1	241	133 (55.2)	35.7 [24.0; 45.0]	253	94 (37.2)	78.1 [48.9; -]	1.50 [1.15; 1.95]	0.003	
<b>Race</b>									
White	342	181 (52.9)	38.7 [30.1; 54.3]	338	127 (37.6)	78.1 [60.1; -]	1.40 [1.11; 1.75]	0.004	0.934 (0.00 %)
Non-White	79	47 (59.5)	30.3 [11.9; 49.4]	82	37 (45.1)	41.7 [24.1; -]	1.37 [0.89; 2.11]	0.154	
<b>IMDC Risk Category 1</b>									
Favorable	137	82 (59.9)	32.0 [17.4; 63.6]	130	65 (50.0)	58.9 [36.4; 78.1]	1.26 [0.91; 1.74]	0.168	0.675 (0.00 %)
Intermediate	237	126 (53.2)	36.0 [24.0; 60.4]	243	86 (35.4)	Not reached [60.1; -]	1.49 [1.13; 1.96]	0.005	
Poor	55	24 (43.6)	36.3 [24.0; 54.3]	52	15 (28.8)	Not reached [19.4; -]	1.19 [0.62; 2.29]	0.599	
<b>IMDC Risk Category 2</b>									
Favorable or Intermediate	374	208 (55.6)	36.0 [25.0; 52.1]	373	151 (40.5)	71.7 [54.4; 90.9]	1.39 [1.13; 1.72]	0.002	0.653 (0.00 %)
Poor	55	24 (43.6)	36.3 [24.0; 54.3]	52	15 (28.8)	Not reached [19.4; -]	1.19 [0.62; 2.29]	0.599	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Number of Metastatic Organs									
1	114	70 (61.4)	36.1 [18.1; 60.9]	93	39 (41.9)	83.9 [36.4; -]	1.56 [1.05; 2.31]	0.026	0.452 (0.00 %)
≥ 2	313	162 (51.8)	36.0 [28.4; 49.4]	330	127 (38.5)	71.0 [48.9; 91.3]	1.31 [1.04; 1.65]	0.023	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-92: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Age Group									
<65 years	220	119 (54.1)	36.0 [26.3; 65.0]	239	91 (38.1)	85.1 [60.3; -]	1.52 [1.15; 1.99]	0.003	0.233 (29.74 %)
≥65 years	154	89 (57.8)	33.4 [18.6; 52.1]	134	60 (44.8)	36.7 [23.9; 78.1]	1.17 [0.84; 1.62]	0.351	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	312	179 (57.4)	35.0 [23.7; 52.1]	311	132 (42.4)	71.0 [54.1; 91.3]	1.38 [1.10; 1.72]	0.005	0.710 (0.00 %)
70/80	62	29 (46.8)	43.0 [21.9; -]	62	19 (30.6)	72.1 [37.1; -]	1.55 [0.87; 2.76]	0.139	
Region									
North America	91	56 (61.5)	22.0 [15.0; 37.0]	89	39 (43.8)	41.1 [22.0; -]	1.50 [1.00; 2.26]	0.052	0.648 (0.00 %)
Western Europe	87	42 (48.3)	65.0 [26.3; -]	87	24 (27.6)	Not reached [66.0; -]	1.64 [1.00; 2.71]	0.052	
Rest of the World	196	110 (56.1)	36.1 [25.0; 62.9]	197	88 (44.7)	60.3 [41.7; 85.1]	1.28 [0.97; 1.70]	0.081	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	147	81 (55.1)	36.0 [23.4; 63.6]	141	63 (44.7)	66.0 [38.0; 91.3]	1.25 [0.90; 1.73]	0.189	0.400 (0.00 %)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
CPS ≥ 1	208	117 (56.3)	35.9 [22.1; 54.3]	220	84 (38.2)	78.1 [48.9; -]	1.50 [1.13; 1.99]	0.005	
Race									
White	298	163 (54.7)	38.4 [29.7; 60.4]	294	116 (39.5)	78.1 [60.1; -]	1.41 [1.11; 1.78]	0.005	0.910 (0.00 %)
Non-White	70	42 (60.0)	23.7 [10.9; 65.0]	74	33 (44.6)	41.7 [24.1; -]	1.45 [0.92; 2.29]	0.112	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	82 (59.9)	32.0 [17.4; 63.6]	130	65 (50.0)	58.9 [36.4; 78.1]	1.26 [0.91; 1.74]	0.168	0.441 (0.00 %)
Intermediate	237	126 (53.2)	36.0 [24.0; 60.4]	243	86 (35.4)	Not reached [60.1; -]	1.49 [1.13; 1.96]	0.005	
Number of Metastatic Organs									
1	109	66 (60.6)	36.1 [15.1; 62.9]	85	38 (44.7)	66.6 [36.0; -]	1.52 [1.02; 2.26]	0.041	0.614 (0.00 %)
≥ 2	263	142 (54.0)	35.9 [24.0; 50.1]	286	113 (39.5)	71.7 [48.9; -]	1.34 [1.05; 1.72]	0.019	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-93: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines AEOSI gesamt (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	12	5 (41.7)	Not reached [1.0; -]	15	5 (33.3)	Not reached [4.1; -]	1.23 [0.35; 4.29]	0.742	0.925 (0.00 %)
Male	43	19 (44.2)	36.3 [24.0; 54.3]	37	10 (27.0)	Not reached [19.4; -]	1.32 [0.61; 2.87]	0.477	
Age Group									
<65 years	37	15 (40.5)	35.7 [24.0; -]	38	11 (28.9)	Not reached [48.1; -]	1.22 [0.56; 2.66]	0.616	0.782 (0.00 %)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
≥65 years	18	9 (50.0)	40.1 [18.1; 54.3]	14	4 (28.6)	19.4 [11.4; -]	0.99 [0.29; 3.41]	0.992	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	33	15 (45.5)	38.9 [28.4; -]	28	10 (35.7)	48.1 [11.4; -]	0.90 [0.39; 2.04]	0.798	0.358 (0.00 %)
70/80	22	9 (40.9)	42.1 [18.1; -]	24	5 (20.8)	Not reached [19.4; -]	1.71 [0.57; 5.18]	0.340	
Region									
North America	10	4 (40.0)	Not reached [0.3; -]	13	4 (30.8)	Not reached [4.3; -]	1.25 [0.31; 5.05]	0.754	0.903 (0.00 %)
Western Europe	19	7 (36.8)	38.9 [24.0; -]	15	2 (13.3)	Not reached [-; -]	0.78 [0.14; 4.28]	0.771	
Rest of the World	26	13 (50.0)	36.3 [13.1; -]	24	9 (37.5)	48.1 [10.1; -]	1.15 [0.49; 2.71]	0.745	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	18	7 (38.9)	42.1 [13.1; -]	15	4 (26.7)	Not reached [8.1; -]	0.93 [0.25; 3.50]	0.911	0.547 (0.00 %)
CPS ≥ 1	33	16 (48.5)	30.1 [20.9; 40.1]	33	10 (30.3)	48.1 [19.4; -]	1.49 [0.67; 3.30]	0.323	
Race									
White	44	18 (40.9)	38.9 [19.3; -]	44	11 (25.0)	Not reached [48.1; -]	1.32 [0.62; 2.82]	0.473	0.524 (0.00 %)
Non-White	9	5 (55.6)	36.3 [1.0; -]	8	4 (50.0)	12.1 [4.1; -]	0.80 [0.21; 3.05]	0.745	
Number of Metastatic Organs									
1	5	4 (80.0)	36.3 [18.1; -]	8	1 (12.5)	Not reached [1.1; -]	2.62 [0.27; 24.89]	0.403	0.446 (0.00 %)
≥ 2	50	20 (40.0)	40.1 [24.0; -]	44	14 (31.8)	48.1 [19.4; -]	1.05 [0.53; 2.09]	0.897	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Endpunkt: Schwerwiegende AEOSI**

Tabelle 4G-94: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	123	15 (12.2)	Not reached [-; -]	107	2 (1.9)	Not reached [-; -]	5.84 [1.33; 25.58]	0.019	0.747 (0.00 %)
Male	306	33 (10.8)	Not reached [-; -]	318	4 (1.3)	Not reached [-; -]	7.87 [2.79; 22.21]	< 0.001	
Age Group									
<65 years	257	26 (10.1)	Not reached [-; -]	277	4 (1.4)	Not reached [-; -]	6.72 [2.34; 19.26]	< 0.001	0.860 (0.00 %)
≥65 years	172	22 (12.8)	Not reached [-; -]	148	2 (1.4)	Not reached [-; -]	7.89 [1.85; 33.60]	0.005	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	345	40 (11.6)	Not reached [-; -]	339	5 (1.5)	Not reached [-; -]	7.30 [2.88; 18.49]	< 0.001	0.950 (0.00 %)
70/80	84	8 (9.5)	Not reached [-; -]	86	1 (1.2)	Not reached [-; -]	6.79 [0.85; 54.35]	0.071	
Region									
North America	101	11 (10.9)	Not reached [-; -]	102	2 (2.0)	Not reached [-; -]	5.19 [1.15; 23.42]	0.032	0.695 (0.00 %)
Western Europe	106	13 (12.3)	Not reached [-; -]	102	2 (2.0)	Not reached [-; -]	5.07 [1.14; 22.49]	0.033	
Rest of the World	222	24 (10.8)	Not reached [-; -]	221	2 (0.9)	Not reached [-; -]	11.17 [2.64; 47.27]	0.001	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	165	16 (9.7)	Not reached [-; -]	156	2 (1.3)	Not reached [-; -]	6.95 [1.60; 30.25]	0.010	0.751 (0.00 %)
CPS ≥ 1	241	30 (12.4)	Not reached [-; -]	253	3 (1.2)	Not reached [-; -]	9.44 [2.88; 30.98]	< 0.001	
Race									
White	342	31 (9.1)	Not reached [-; -]	338	5 (1.5)	Not reached [-; -]	5.52 [2.14; 14.19]	< 0.001	0.386 (0.00 %)
Non-White	79	15 (19.0)	Not reached [89.9; -]	82	1 (1.2)	Not reached [-; -]	14.83 [1.96; 112.36]	0.009	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	14 (10.2)	Not reached [-; -]	130	2 (1.5)	Not reached [-; -]	6.52 [1.48; 28.71]	0.013	0.838 (0.00 %)
Intermediate	237	28 (11.8)	Not reached [-; -]	243	3 (1.2)	Not reached [-; -]	8.49 [2.58; 27.93]	< 0.001	
Poor	55	6 (10.9)	Not reached [-; -]	52	1 (1.9)	Not reached [-; -]	4.08 [0.48; 34.58]	0.198	
IMDC Risk Category 2									
Favorable or	374	42	Not reached	373	5	Not reached	7.80	< 0.001	0.585

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious AEO SI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Intermediate		(11.2)	[-; -]		(1.3)	[-; -]	[3.08; 19.71]		(0.00 %)
Poor	55	6 (10.9)	Not reached [-; -]	52	1 (1.9)	Not reached [-; -]	4.08 [0.48; 34.58]	0.198	
Number of Metastatic Organs									
1	114	12 (10.5)	Not reached [-; -]	93	1 (1.1)	Not reached [-; -]	8.42 [1.09; 64.86]	0.041	0.883 (0.00 %)
≥ 2	313	36 (11.5)	Not reached [-; -]	330	5 (1.5)	Not reached [-; -]	7.11 [2.79; 18.13]	< 0.001	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019									
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated									
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method									
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate									
e: Two-sided p-value (Wald test)									
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1									
AEO SI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-95: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEO SI (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious AEO SI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	111	14 (12.6)	Not reached [-; -]	92	1 (1.1)	Not reached [-; -]	10.76 [1.41; 81.87]	0.022	0.708 (0.00 %)
Male	263	28 (10.6)	Not reached [-; -]	281	4 (1.4)	Not reached [-; -]	6.96 [2.44; 19.85]	< 0.001	
Age Group									
<65 years	220	20 (9.1)	Not reached [-; -]	239	3 (1.3)	Not reached [-; -]	7.10 [2.11; 23.91]	0.002	0.889 (0.00 %)
≥65 years	154	22 (14.3)	Not reached [-; -]	134	2 (1.5)	Not reached [-; -]	8.12 [1.91; 34.57]	0.005	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	312	35 (11.2)	Not reached [-; -]	311	4 (1.3)	Not reached [-; -]	8.18 [2.91; 23.03]	< 0.001	0.792 (0.00 %)
70/80	62	7 (11.3)	Not reached [-; -]	62	1 (1.6)	Not reached [-; -]	5.97 [0.73; 48.58]	0.095	
Region									
North America	91	11	Not reached	89	2	Not reached	5.06	0.035	0.562

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Western Europe	87	12 (12.1)	Not reached [-; -]	87	2 (2.2)	Not reached [-; -]	5.24 [1.12; 22.82]	0.030	(0.00 %)
Rest of the World	196	19 (9.7)	Not reached [-; -]	197	1 (0.5)	Not reached [-; -]	17.86 [2.39; 133.45]	0.005	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	147	15 (10.2)	Not reached [-; -]	141	2 (1.4)	Not reached [-; -]	6.83 [1.56; 29.87]	0.011	0.864 (0.00 %)
CPS ≥ 1	208	25 (12.0)	Not reached [-; -]	220	3 (1.4)	Not reached [-; -]	8.06 [2.43; 26.73]	< 0.001	
Race									
White	298	27 (9.1)	Not reached [-; -]	294	5 (1.7)	Not reached [-; -]	4.92 [1.89; 12.77]	0.001	n.a.
Non-White	70	13 (18.6)	Not reached [89.9; -]	74	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	14 (10.2)	Not reached [-; -]	130	2 (1.5)	Not reached [-; -]	6.52 [1.48; 28.71]	0.013	0.786 (0.00 %)
Intermediate	237	28 (11.8)	Not reached [-; -]	243	3 (1.2)	Not reached [-; -]	8.49 [2.58; 27.93]	< 0.001	
Number of Metastatic Organs									
1	109	12 (11.0)	Not reached [-; -]	85	1 (1.2)	Not reached [-; -]	8.43 [1.09; 64.88]	0.041	0.939 (0.00 %)
≥ 2	263	30 (11.4)	Not reached [-; -]	286	4 (1.4)	Not reached [-; -]	7.71 [2.71; 21.88]	< 0.001	
<p>a: Database Cutoff Date:02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value (Wald test)</p> <p>f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.</p>									

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-96: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden AEOSI (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%) Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%) Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender							
Female	12	1 (8.3)	15	1 (6.7)			n.c.
Male	43	5 (11.6)	37	0 (0.0)			
Age Group							
<65 years	37	6 (16.2)	38	1 (2.6)			n.c.
≥65 years	18	0 (0.0)	14	0 (0.0)			
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>							
90/100	33	5 (15.2)	28	1 (3.6)			n.c.
70/80	22	1 (4.5)	24	0 (0.0)			
Region							
North America	10	0 (0.0)	13	0 (0.0)			n.c.
Western Europe	19	1 (5.3)	15	0 (0.0)			
Rest of the World	26	5 (19.2)	24	1 (4.2)			
PD-L1 Combined Positive Score							
CPS < 1	18	1 (5.6)	15	0 (0.0)			n.c.
CPS ≥ 1	33	5 (15.2)	33	0 (0.0)			
Race							
White	44	4 (9.1)	44	0 (0.0)			n.c.
Non-White	9	2 (22.2)	8	1 (12.5)			
Number of Metastatic Organs							
1	5	0 (0.0)	8	0 (0.0)			n.c.
≥ 2	50	6 (12.0)	44	1 (2.3)			
a: Database Cutoff Date:02Jan2019							
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor							
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method							
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate							
e: Two-sided p-value (Wald test)							

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
Serious AEOSI	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1									
AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

### Endpunkt: Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)

Tabelle 4G-97: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI Grade 3 to 5	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	123	20 (16.3)	Not reached [-; -]	107	2 (1.9)	Not reached [-; -]	7.85 [1.83; 33.61]	0.006	0.605 (0.00 %)
Male	306	33 (10.8)	Not reached [-; -]	318	6 (1.9)	Not reached [-; -]	5.02 [2.10; 11.99]	< 0.001	
Age Group									
<65 years	257	29 (11.3)	Not reached [-; -]	277	4 (1.4)	Not reached [-; -]	7.38 [2.59; 21.00]	< 0.001	0.414 (0.00 %)
≥65 years	172	24 (14.0)	Not reached [-; -]	148	4 (2.7)	Not reached [-; -]	3.97 [1.38; 11.45]	0.011	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	345	45 (13.0)	Not reached [-; -]	339	7 (2.1)	Not reached [-; -]	5.67 [2.56; 12.59]	< 0.001	0.861 (0.00 %)
70/80	84	8 (9.5)	Not reached [-; -]	86	1 (1.2)	Not reached [-; -]	6.93 [0.86; 55.47]	0.068	
Region									
North America	101	13 (12.9)	Not reached [-; -]	102	3 (2.9)	Not reached [-; -]	3.89 [1.11; 13.67]	0.034	0.674 (0.00 %)
Western Europe	106	15 (14.2)	Not reached [-; -]	102	1 (1.0)	Not reached [-; -]	11.40 [1.50; 86.33]	0.018	
Rest of the World	222	25 (11.3)	Not reached [-; -]	221	4 (1.8)	Not reached [-; -]	5.65 [1.96; 16.24]	0.001	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	165	16 (9.7)	Not reached [-; -]	156	3 (1.9)	Not reached [-; -]	4.56 [1.33; 15.66]	0.016	0.529 (0.00 %)
CPS ≥ 1	241	34 (14.1)	Not reached [-; -]	253	4 (1.6)	Not reached [-; -]	7.65 [2.71; 21.59]	< 0.001	
Race									
White	342	39 (11.4)	Not reached [-; -]	338	7 (2.1)	Not reached [-; -]	4.93 [2.21; 11.03]	< 0.001	0.571 (0.00 %)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI Grade 3 to 5	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Non-White	79	11 (13.9)	Not reached [89.9; -]	82	1 (1.2)	Not reached [-; -]	9.32 [1.20; 72.38]	0.033	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	15 (10.9)	Not reached [-; -]	130	2 (1.5)	Not reached [-; -]	6.89 [1.58; 30.13]	0.010	0.372 (0.00 %)
Intermediate	237	32 (13.5)	Not reached [-; -]	243	4 (1.6)	Not reached [-; -]	7.07 [2.50; 20.00]	< 0.001	
Poor	55	6 (10.9)	Not reached [84.7; -]	52	2 (3.8)	Not reached [-; -]	1.88 [0.37; 9.56]	0.448	
IMDC Risk Category 2									
Favorable or Intermediate	374	47 (12.6)	Not reached [-; -]	373	6 (1.6)	Not reached [-; -]	7.10 [3.03; 16.61]	< 0.001	0.156 (50.38 %)
Poor	55	6 (10.9)	Not reached [84.7; -]	52	2 (3.8)	Not reached [-; -]	1.88 [0.37; 9.56]	0.448	
Number of Metastatic Organs									
1	114	16 (14.0)	Not reached [-; -]	93	2 (2.2)	Not reached [-; -]	5.55 [1.28; 24.19]	0.022	0.946 (0.00 %)
≥ 2	313	37 (11.8)	Not reached [-; -]	330	6 (1.8)	Not reached [-; -]	5.89 [2.48; 13.95]	< 0.001	
a: Database Cutoff Date:02Jan2019 b: Number of subjects: all-subjects-as-treated c: From product-limit (Kaplan-Meier) method d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate e: Two-sided p-value (Wald test) f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 70/80 = ECOG 1 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.									

**Teilpopulation a)**

Tabelle 4G-98: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation a)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI Grade 3 to 5	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Gender									
Female	111	19 (17.1)	Not reached [-; -]	92	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	n.a.
Male	263	28 (10.6)	Not reached [-; -]	281	6 (2.1)	Not reached [-; -]	4.46 [1.85; 10.77]	< 0.001	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI Grade 3 to 5	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Age Group									
<65 years	220	23 (10.5)	Not reached [-; -]	239	2 (0.8)	Not reached [-; -]	12.14 [2.86; 51.48]	< 0.001	0.238 (28.10 %)
≥65 years	154	24 (15.6)	Not reached [-; -]	134	4 (3.0)	Not reached [-; -]	4.13 [1.43; 11.91]	0.009	
Karnofsky Performance Status <sup>f</sup>									
90/100	312	40 (12.8)	Not reached [-; -]	311	5 (1.6)	Not reached [-; -]	7.30 [2.88; 18.51]	< 0.001	0.877 (0.00 %)
70/80	62	7 (11.3)	Not reached [-; -]	62	1 (1.6)	Not reached [-; -]	6.10 [0.75; 49.60]	0.091	
Region									
North America	91	13 (14.3)	Not reached [-; -]	89	3 (3.4)	Not reached [-; -]	3.76 [1.07; 13.20]	0.039	0.522 (0.00 %)
Western Europe	87	14 (16.1)	Not reached [-; -]	87	1 (1.1)	Not reached [-; -]	11.97 [1.57; 91.06]	0.016	
Rest of the World	196	20 (10.2)	Not reached [-; -]	197	2 (1.0)	Not reached [-; -]	9.24 [2.16; 39.53]	0.003	
PD-L1 Combined Positive Score									
CPS < 1	147	15 (10.2)	Not reached [-; -]	141	3 (2.1)	Not reached [-; -]	4.52 [1.31; 15.62]	0.017	0.437 (0.00 %)
CPS ≥ 1	208	29 (13.9)	Not reached [-; -]	220	3 (1.4)	Not reached [-; -]	8.93 [2.72; 29.34]	< 0.001	
Race									
White	298	35 (11.7)	Not reached [-; -]	294	6 (2.0)	Not reached [-; -]	5.32 [2.24; 12.64]	< 0.001	n.a.
Non-White	70	9 (12.9)	Not reached [89.9; -]	74	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.	
IMDC Risk Category 1									
Favorable	137	15 (10.9)	Not reached [-; -]	130	2 (1.5)	Not reached [-; -]	6.89 [1.58; 30.13]	0.010	0.978 (0.00 %)
Intermediate	237	32 (13.5)	Not reached [-; -]	243	4 (1.6)	Not reached [-; -]	7.07 [2.50; 20.00]	< 0.001	
Number of Metastatic Organs									
1	109	16 (14.7)	Not reached [-; -]	85	1 (1.2)	Not reached [-; -]	11.18 [1.48; 84.32]	0.019	0.604 (0.00 %)
≥ 2	263	31 (11.8)	Not reached [-; -]	286	5 (1.7)	Not reached [-; -]	6.20 [2.41; 15.93]	< 0.001	
<p>a: Database Cutoff Date:02Jan2019</p> <p>b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk favorable or intermediate</p> <p>c: From product-limit (Kaplan-Meier) method</p> <p>d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate</p> <p>e: Two-sided p-value (Wald test)</p> <p>f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1</p> <p>AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; n.a.: not applicable (when estimation not possible); PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.</p>									

**Teilpopulation b)**

Tabelle 4G-99: Subgruppenanalysen – Ergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p \geq 0,05$ ) für die Zeit bis zum Auftreten eines schweren AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) (Teilpopulation b)) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zweiter Datenschnitt 02. Januar 2019)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
	Patients with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Patients with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
<b>AEOSI Grade 3 to 5</b>	N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)			
<b>Gender</b>							
Female	12	1 (8.3)	15	2 (13.3)			n.c.
Male	43	5 (11.6)	37	0 (0.0)			
<b>Age Group</b>							
<65 years	37	6 (16.2)	38	2 (5.3)			n.c.
≥65 years	18	0 (0.0)	14	0 (0.0)			
<b>Karnofsky Performance Status<sup>f</sup></b>							
90/100	33	5 (15.2)	28	2 (7.1)			n.c.
70/80	22	1 (4.5)	24	0 (0.0)			
<b>Region</b>							
North America	10	0 (0.0)	13	0 (0.0)			n.c.
Western Europe	19	1 (5.3)	15	0 (0.0)			
Rest of the World	26	5 (19.2)	24	2 (8.3)			
<b>PD-L1 Combined Positive Score</b>							
CPS < 1	18	1 (5.6)	15	0 (0.0)			n.c.
CPS ≥ 1	33	5 (15.2)	33	1 (3.0)			
<b>Race</b>							
White	44	4 (9.1)	44	1 (2.3)			n.c.
Non-White	9	2 (22.2)	8	1 (12.5)			
<b>Number of Metastatic Organs</b>							
1	5	0 (0.0)	8	1 (12.5)			n.c.
≥ 2	50	6 (12.0)	44	1 (2.3)			
a: Database Cutoff Date:02Jan2019							
b: Number of subjects: all-subjects-as-treated, IMDC risk Poor							
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method							

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		p-Value for Interaction Test (I <sup>2</sup> )
AEOSI Grade 3 to 5	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Patients with Event N <sup>b</sup> n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate e: Two-sided p-value (Wald test) f: KPS 90/100 = ECOG 0, KPS 0/80 = ECOG 1 AEOSI: Adverse Events of Special Interest; CI: Confidence Interval; CPS: Combined Positive Score; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; KPS: Karnofsky Performance Scale; n.c.: not calculated. At least 10 subjects per subgroup and at least 10 events in one of the subgroups necessary; PD-L1: Programmed Cell Death - Ligand 1.							

### Anhang 4-G4: Ergebnisse der Hauptanalysen für den ersten Datenschnitt (24. August 2018)

Im Folgenden werden ergänzend zu Abschnitt 4.3.1.3 die Ergebnisse der Hauptanalysen des ersten Datenschnitts (24. August 2018) dargestellt. Da die Ergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Ableitung des Zusatznutzens dienen, werden ausschließlich die Hauptanalysen und keine Subgruppenanalysen dargestellt.

#### Anhang 4-G4.1: Mortalität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)

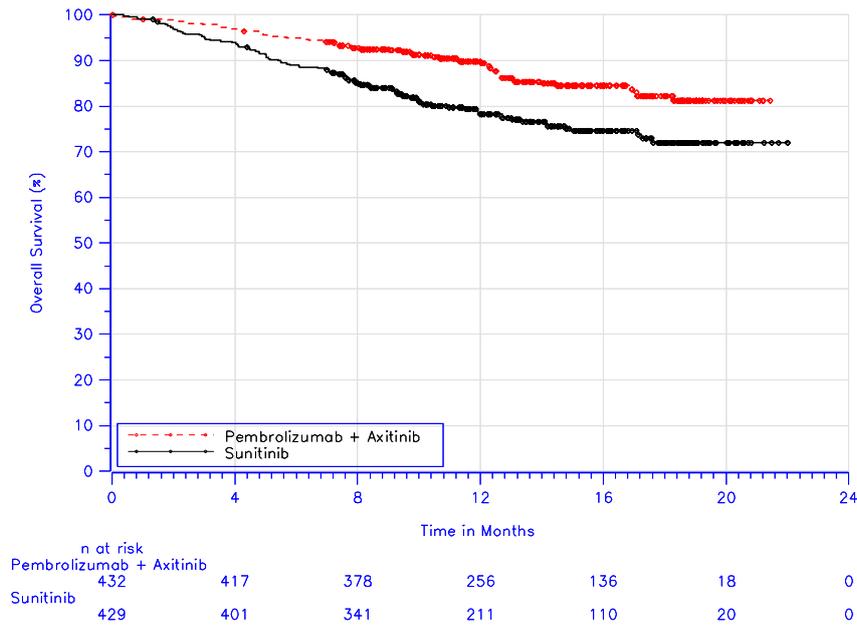
In der Endpunktkategorie Mortalität werden der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben sowie weitere ergänzende Wirksamkeitsendpunkte dargestellt (Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung, Objektive Ansprechrates, Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens).

#### Anhang 4-G4.1.1: Gesamtüberleben – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Tabelle 4G-100: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Subjects with Events n (%)	Median Time <sup>c</sup> Months [95 %-CI]	in	Subjects with Events n (%)	Median Time <sup>c</sup> Months [95 %-CI]	in	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
Overall Survival	432 59 (13.7)	Not reached [-; -]	429	97 (22.6)	Not reached [-; -]		0.53 [0.38; 0.74]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
b: Number of subjects: intention-to-treat  
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)  
e: Two-sided p-value (Wald test)  
CI: Confidence Interval; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 1: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**Konsistenz der Ergebnisse auf Basis weiterer Wirksamkeitsendpunkte**

**Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung**

Tabelle 4G-101: Ergebnisse für den Endpunkt Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Subjects with Events n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Events n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Months [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
Progression-Free Survival	432	183 (42.4)	15.1 [12.6; 17.7]	429	212 (49.4)	11.1 [8.7; 12.5]	0.69 [0.57; 0.84]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
 b: Number of subjects: intention-to-treat  
 c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
 d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)  
 e: Two-sided p-value (Wald test)  
 CI: Confidence Interval; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

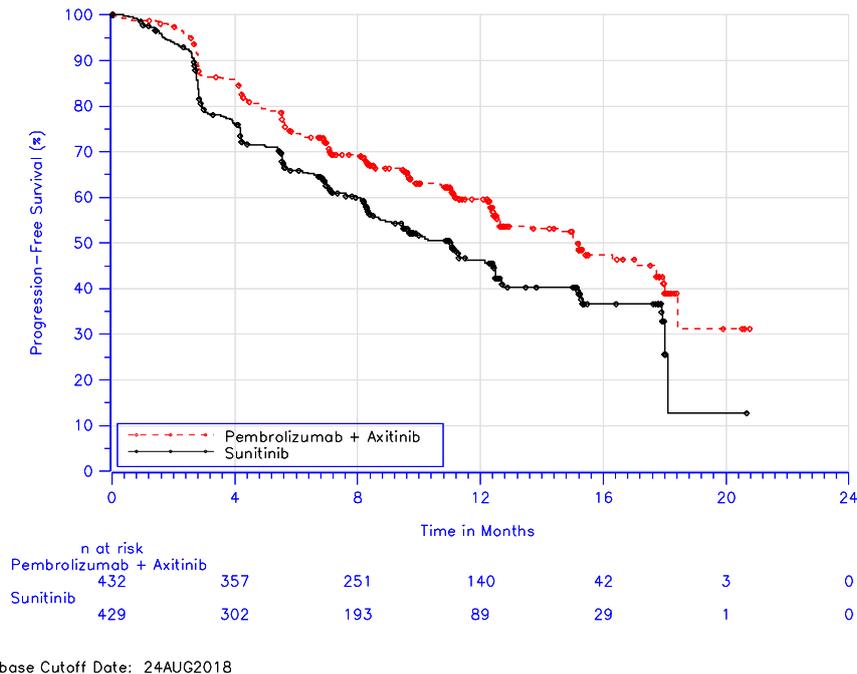


Abbildung 2: Überlebenszeitanalyse: Kaplan-Meier-Kurve für das Überleben ohne Fortschreiten der Krebserkrankung der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**Objektive Ansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR)**

Tabelle 4G-102: Ergebnisse für Objektive Ansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	N <sup>b</sup>	Patients with Event n (%)	Risk Peto-Odds Ratio [95 %-CI]	Ratio/ Ratio <sup>c</sup> p-Value <sup>d</sup>	Adjusted Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]
Objective Response	432	256 (59.3)	429	153 (35.7)	1.66 [1.44; 1.93]	< 0.001	23.63 [17.19; 29.86]

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
 b: Number of subjects: intention-to-treat  
 c: Peto-Odds Ratio instead of Mantel-Haenszel Relative Risk if incidence is ≤ 1 % or ≥ 99 % in at least one cell, stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)  
 d: Two-sided p-value based on Wald test  
 e: Miettinen and Nurminen method stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)  
 CI: confidence interval; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

**Anhang 4-G4.2: Morbidität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)**

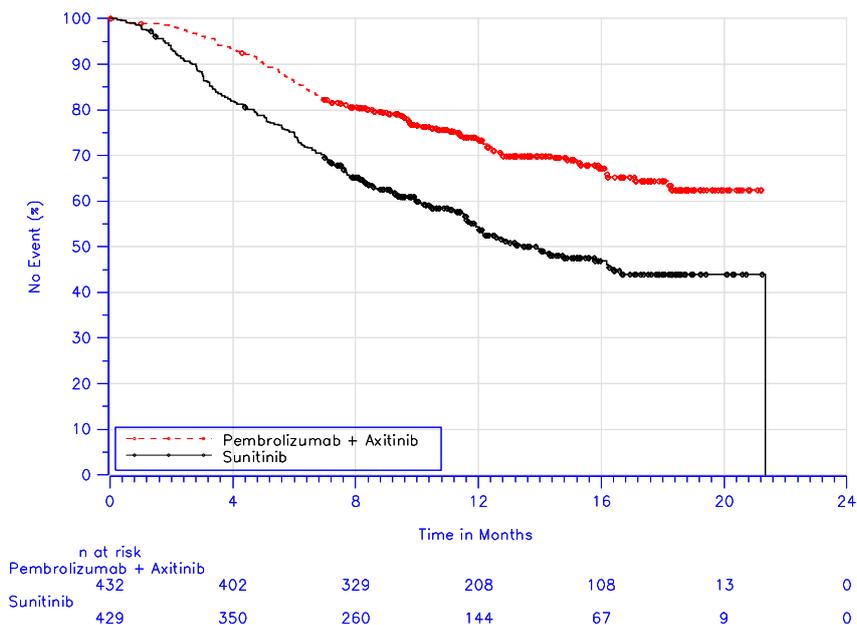
In der Endpunktkategorie Morbidität werden die patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod sowie Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt.

**Anhang 4-G4.2.1: Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)**

Tabelle 4G-103: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study:	KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
		Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> Months [95 %-CI]	in	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> Months [95 %-CI]	in	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
Subsequent Oncologic Therapy or Death		432 (29.6)	Not reached [-; -]	429	205 (47.8)	13.4 [11.9; 16.7]		0.50 [0.40; 0.63]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
 b: Number of subjects: intention-to-treat  
 c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
 d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)  
 e: Two-sided p-value (Wald test)  
 CI: Confidence Interval; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.



Database Cutoff Date: 24AUG2018

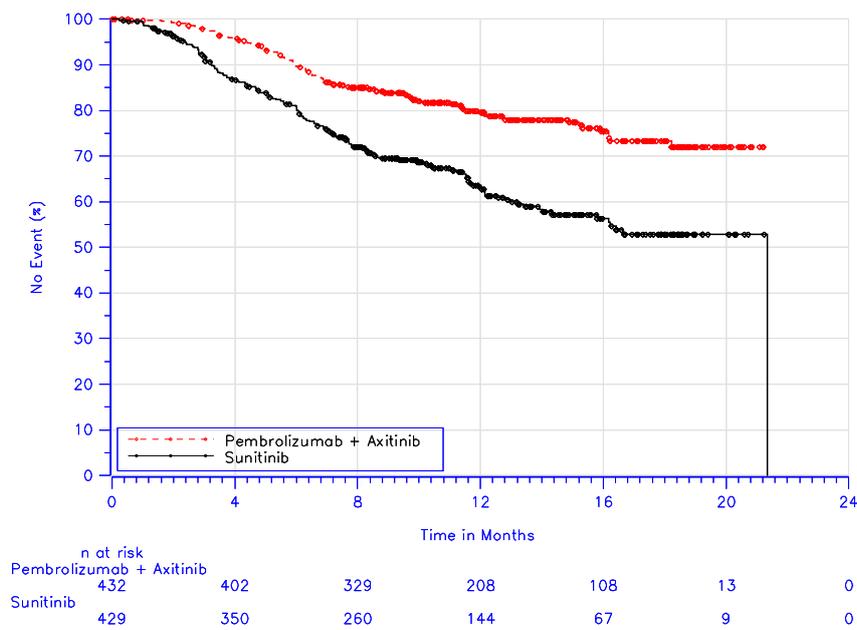
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**Ergänzende Analyse Zeit bis zur ersten Folgetherapie**

Tabelle 4G-104: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study:	KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
		Subjects with Event	Median Time <sup>c</sup> Months	in	Subjects with Event	Median Time <sup>c</sup> Months	in	Hazard Ratio <sup>d</sup>	p-Value <sup>d,e</sup>
		N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-CI]	N <sup>b</sup>	n (%)	[95 %-CI]	[95 %-CI]	
Subsequent Oncologic Therapy		432	91 (21.1)	Not reached [-; -]	429	155 (36.1)	21.4 [16.2; 21.4]	0.47 [0.37; 0.62]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
 b: Number of subjects: intention-to-treat  
 c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
 d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate stratified by IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World)  
 e: Two-sided p-value (Wald test)  
 CI: Confidence Interval; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Folgetherapie der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Tabelle 4G-105: Übersicht der ersten onkologischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

First Subsequent Oncologic Therapy	Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 432	Sunitinib N <sup>b</sup> = 429
<b>Status of First Subsequent Oncologic Therapy, n (%)</b>		
Received first subsequent systemic therapy	79 (18.3)	136 (31.7)
Received first subsequent radiation therapy	12 (2.8)	19 (4.4)
Died without receiving a subsequent therapy	37 (8.6)	50 (11.7)
Did not receive a subsequent therapy	304 (70.4)	224 (52.2)
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: intention-to-treat.		

Tabelle 4G-106: Übersicht der ersten onkologischen systemischen Folgetherapien in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup> Category <sup>b</sup> Sub-category <sup>c</sup>	Subjects with Event n (%)	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>d</sup> = 432	Sunitinib N <sup>d</sup> = 429
Subjects whose first subsequent oncologic therapy was systemic	79 (18.3)	136 (31.7)
PD1/PDL1 immune checkpoint inhibitors	4 (0.9)	64 (14.9)
nivolumab	4 (0.9)	61 (14.2)
atezolizumab	0 (0.0)	1 (0.2)
durvalumab	0 (0.0)	2 (0.5)
VEGF/ VEGFR inhibitors	70 (16.2)	65 (15.2)
sunitinib	26 (6.0)	17 (4.0)
cabozantinib	27 (6.3)	7 (1.6)
pazopanib	8 (1.9)	20 (4.7)
axitinib	6 (1.4)	18 (4.2)
lenvatinib	3 (0.7)	2 (0.5)
bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.2)
other	9 (2.1)	13 (3.0)
everolimus	7 (1.6)	7 (1.6)
ibrutinib	0 (0.0)	1 (0.2)
interferon (unspecified)	1 (0.2)	2 (0.5)
interferon gamma	1 (0.2)	0 (0.0)
investigational drug (unspecified)	0 (0.0)	2 (0.5)
ipilimumab	0 (0.0)	1 (0.2)
savolitinib	0 (0.0)	1 (0.2)
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: A specific category appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding. A subject with multiple first subsequent systemic therapies within a therapy category is counted a single time for that category		
c: Every subject is counted a single time for each applicable systemic therapy		
d: Number of subjects: intention-to-treat.		

## Anhang 4-G4.2.2: Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

### *Hauptanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand*

Im Folgenden wird die Ergebnisübersicht der Hauptanalyse der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKS1-DRS) und des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) für den ersten Datenschnitt (24. August 2018) dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-107: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand – Änderung der Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30, FKSI-DRS) und des Gesundheitszustandes (EQ-5D VAS) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
<b>EORTC QLQ-C30 Symptom Scales</b>							
Fatigue							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	21.3 (20.22)	9.1 (0.88)	-0.11	0.919	-
Sunitinib	423	387	22.5 (21.72)	9.2 (0.91)	[-2.17; 1.95]		[-;-]
Nausea and vomiting							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	3.3 (11.00)	4.3 (0.51)	-2.41	< 0.001	-0.19
Sunitinib	423	387	2.7 (9.17)	6.7 (0.52)	[-3.58; -1.23]		[-0.28; -0.10]
Pain							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	17.2 (22.19)	2.8 (0.89)	-0.68	0.521	-
Sunitinib	423	387	18.7 (23.93)	3.5 (0.92)	[-2.76; 1.40]		[-;-]
Dyspnea							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	12.4 (21.20)	5.3 (0.92)	-2.17	0.047	-0.11
Sunitinib	423	387	12.2 (20.63)	7.5 (0.93)	[-4.31; -0.03]		[-0.22; -0.00]
Insomnia							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	20.1 (24.60)	0.1 (0.88)	-1.45	0.163	-
Sunitinib	423	387	20.8 (27.19)	1.5 (0.90)	[-3.50; 0.59]		[-;-]
Appetite loss							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	9.6 (20.43)	8.8 (1.02)	-3.13	0.010	-0.13
Sunitinib	423	387	11.2 (21.75)	11.9 (1.05)	[-5.49; -0.77]		[-0.23; -0.03]
Constipation							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	11.1 (22.74)	1.6 (0.80)	-0.43	0.651	-
Sunitinib	423	387	9.8 (19.52)	2.0 (0.81)	[-2.29; 1.43]		[-;-]
Diarrhoea							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	4.1 (11.98)	12.7 (0.88)	0.15	0.884	-
Sunitinib	423	387	4.6 (12.89)	12.5 (0.91)	[-1.90; 2.20]		[-;-]
Financial difficulties							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	12.4 (22.51)	2.3 (1.00)	-0.89	0.457	-

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Sunitinib	423	387	15.9 (25.42)	3.2 (1.02)	[-3.25; 1.46]		[-;-]
<b>FKSI-DRS</b>							
FKSI-DRS score							
Pembrolizumab + Axitinib	428	395	31.5 (4.18)	-1.2 (0.17)	-0.00	0.999	-
Sunitinib	423	387	31.5 (4.15)	-1.2 (0.18)	[-0.40; 0.40]		[-;-]
<b>EuroQoL Visual Analog Scale</b>							
EuroQoL Visual Analog Scale							
Pembrolizumab + Axitinib	428	385	73.9 (18.72)	-3.5 (0.74)	1.48	0.092	-
Sunitinib	421	385	75.2 (19.06)	-5.0 (0.75)	[-0.24; 3.20]		[-;-]
<p>a: Database Cutoff Date: 24AUG2018</p> <p>b: Number of subjects: full analysis set</p> <p>c: Number of subjects with data available for analysis</p> <p>d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis</p> <p>e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs. Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed</p> <p>f: Standardized mean difference (Hedges' s g) is only calculated if the p-value for mean difference &lt; 0.05</p> <p>CI: confidence interval; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; FKSI-DRS: Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index - Disease Related Symptoms; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MMRM: mixed-effect model repeated measures; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.</p>							

**EORTC QLQ-C30**

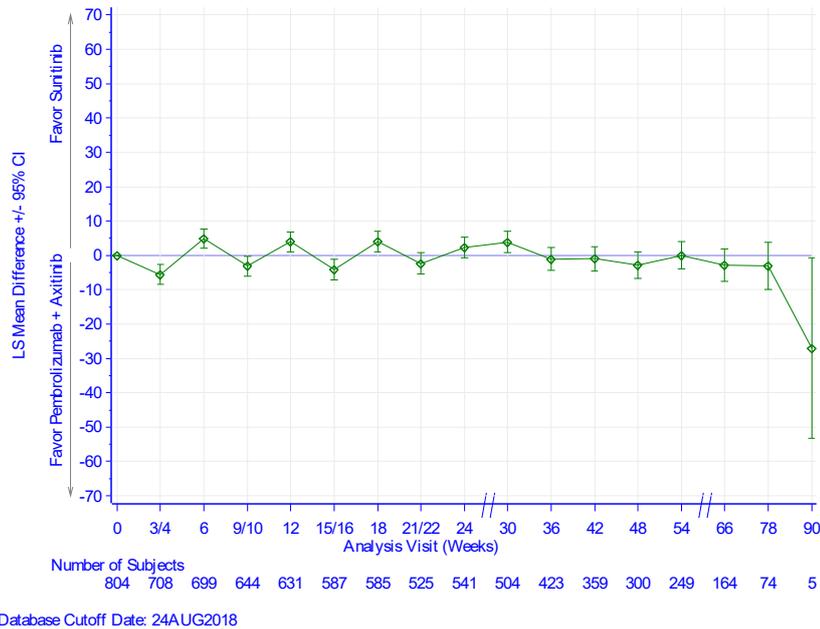


Abbildung 5: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Erschöpfung (Fatigue) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

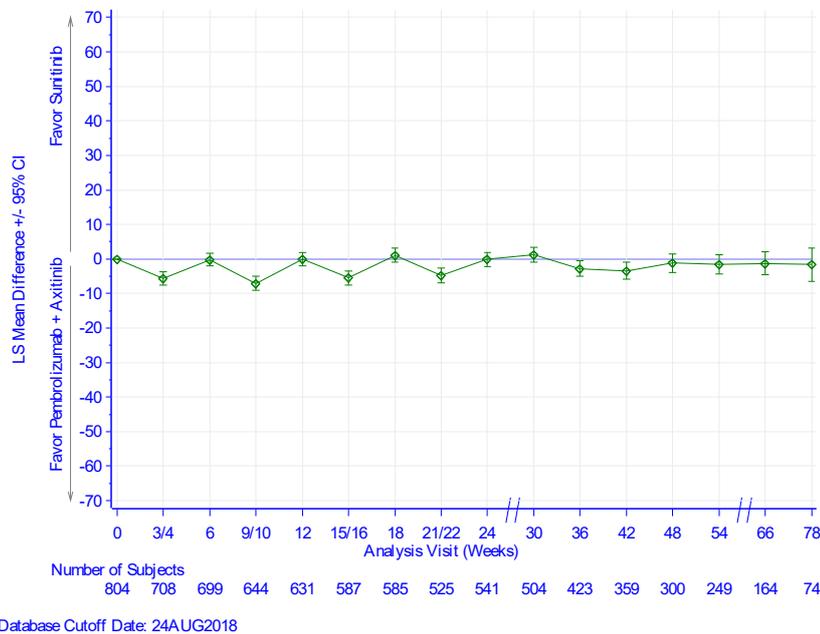


Abbildung 6: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

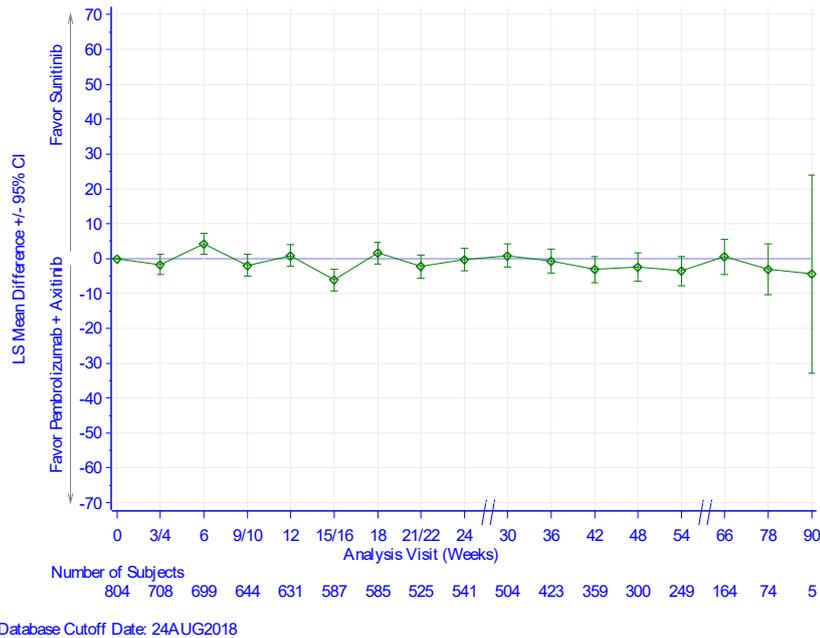


Abbildung 7: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schmerzen des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

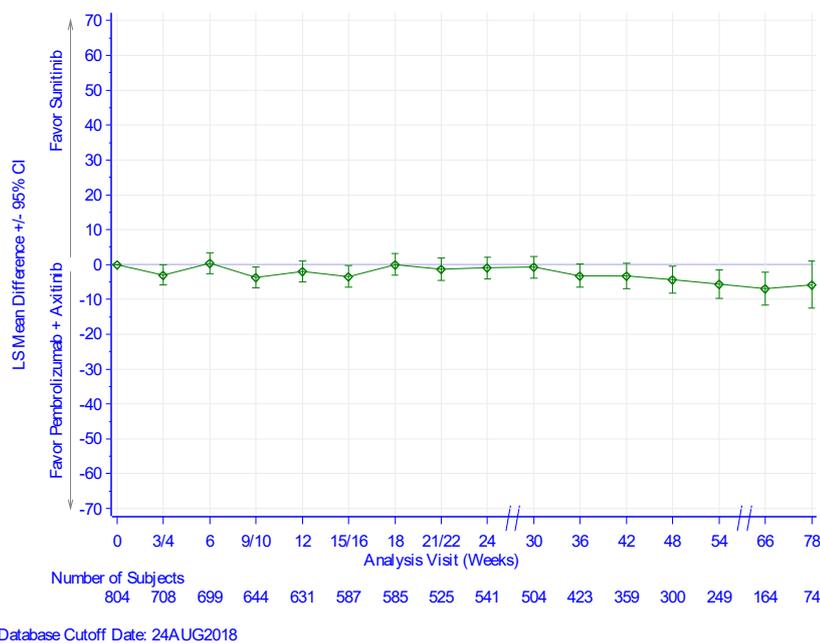


Abbildung 8: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

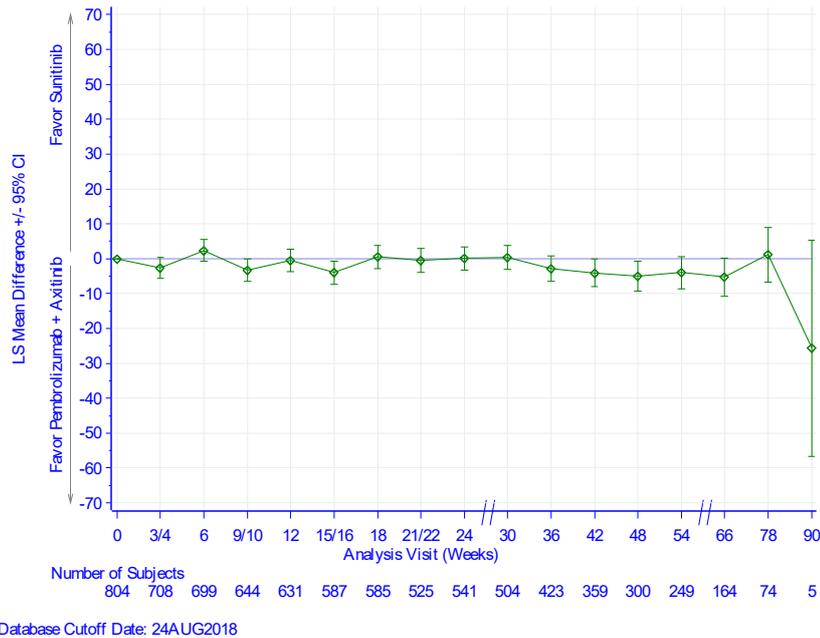


Abbildung 9: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

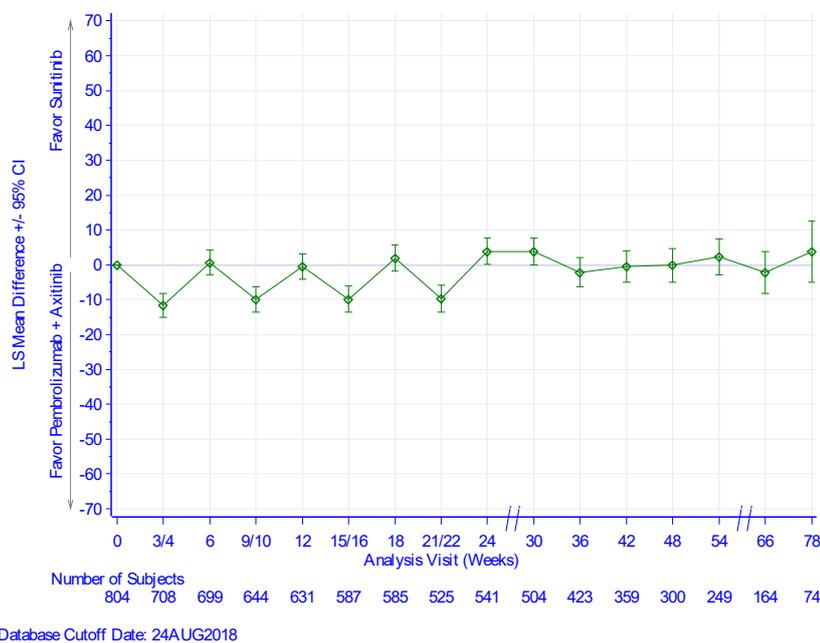


Abbildung 10: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

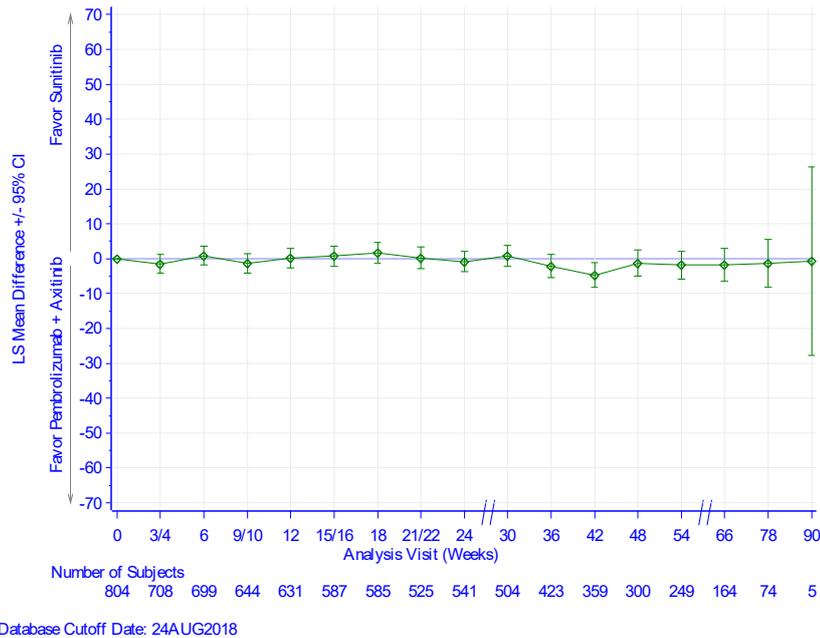


Abbildung 11: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

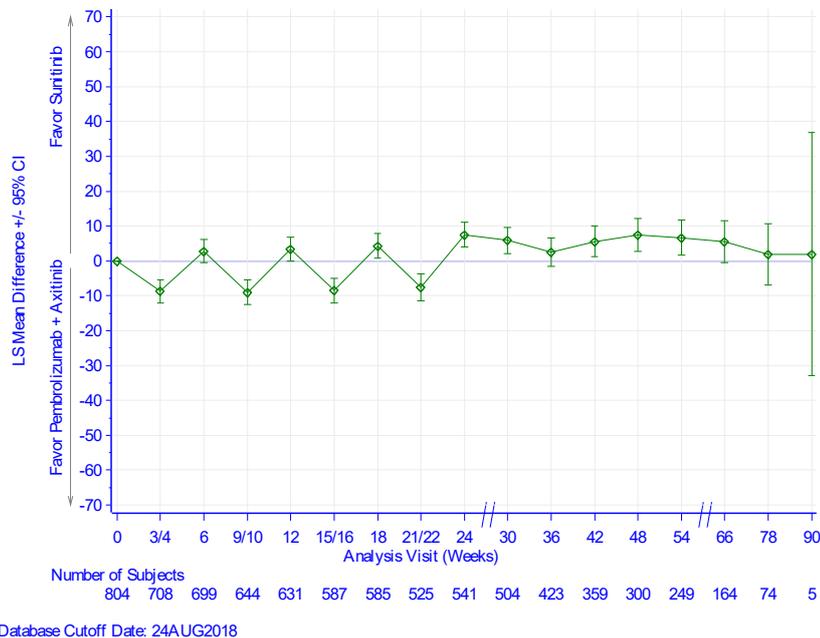


Abbildung 12: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

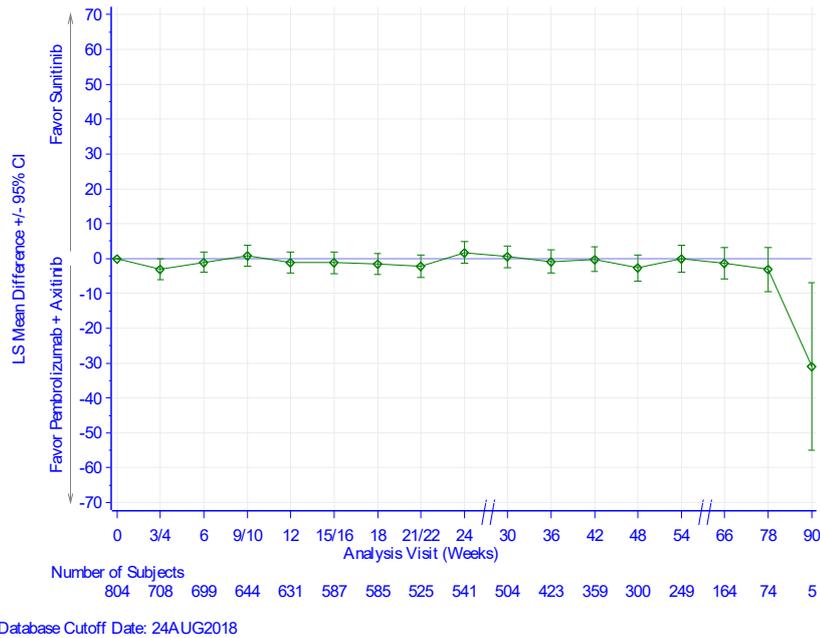


Abbildung 13: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**FKSI-DRS**

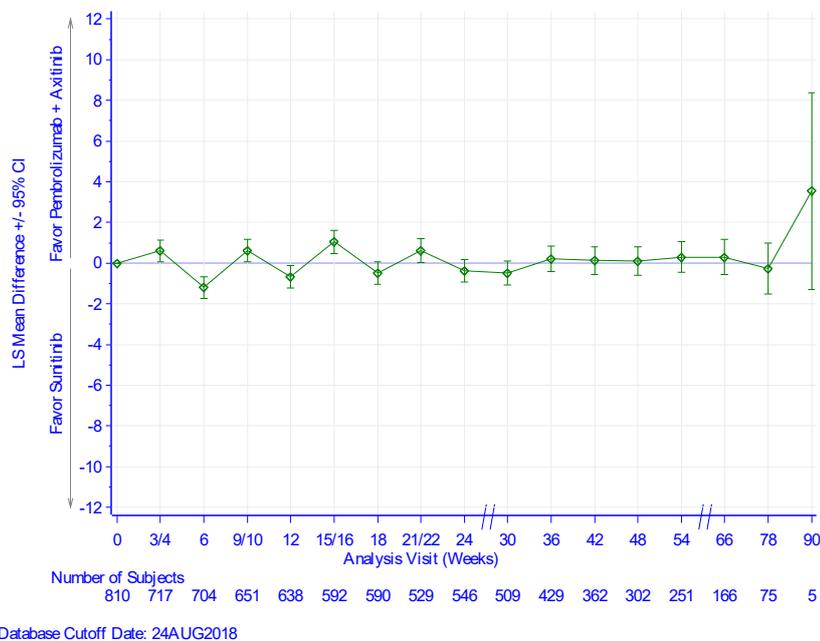


Abbildung 14: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Krankheitssymptomatik: FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### EQ-5D VAS

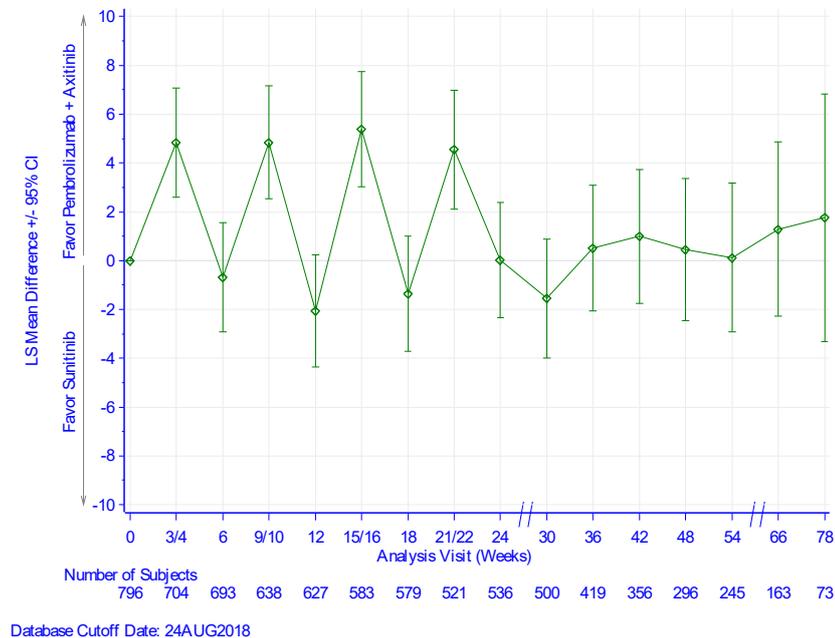


Abbildung 15: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitszustand: EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Nebenanalyse der Endpunkte Krankheitssymptomatik und Gesundheitszustand

#### EORTC QLQ-C30

##### Symptomskala Erschöpfung

Tabelle 4G-108: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	21.4 (20.2)	23.4 (22.4)
Median (Q1; Q3)	22.2 (0; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	30.1 (21.4)	35.5 (25.8)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 33.3)	33.3 (22.2; 44.4)

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	30.8 (21.1)	26.4 (21.2)
Median (Q1; Q3)	33.3 (22.2; 33.3)	33.3 (11.1; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	30.6 (22.9)	33 (23.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	33.3 (22.2; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	30.1 (22.5)	24.8 (21.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	30.4 (23.5)	34 (24.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	33.3 (22.2; 44.4)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	30.7 (23.4)	25.8 (23.6)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	29.4 (23.3)	31.1 (21.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	33.3 (11.1; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	28.9 (23)	24.3 (21.4)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	28.5 (22.2)	23.7 (20.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	25.5 (21.1)	25.7 (22)
Median (Q1; Q3)	22.2 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Fatigue	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	25.1 (20)	25.7 (21.6)
Median (Q1; Q3)	22.2 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	25.5 (19.7)	24.4 (22)
Median (Q1; Q3)	22.2 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	26.4 (21.8)	23.1 (21.6)
Median (Q1; Q3)	27.8 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	26 (21.5)	25.7 (21.5)
Median (Q1; Q3)	22.2 (11.1; 33.3)	22.2 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	28.4 (23.2)	27.8 (20.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (11.1; 33.3)	33.3 (11.1; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 88.9
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	22.2 (38.5)	50 (23.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66.7)	50 (33.3; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	33.3; 66.7
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

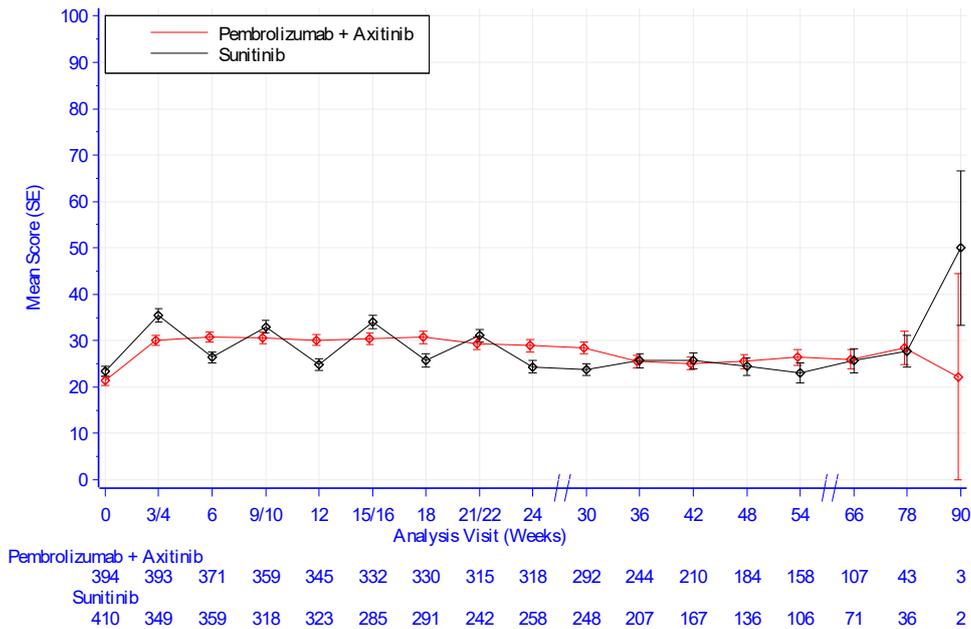


Abbildung 16: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Erschöpfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Übelkeit und Erbrechen*

Tabelle 4G-109: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	3.3 (11.2)	3.2 (10.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	4.7 (11.2)	9.8 (16.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	4.8 (10.3)	4.5 (11.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 66.7	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	5.9 (12.6)	11.7 (17.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 83.3	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	5.7 (12.2)	5.1 (13.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 83.3	0; 83.3
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	6.3 (14.9)	10.5 (18.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	6.6 (13.4)	4.8 (13.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	4.5 (10.2)	8.8 (14.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 16.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	5.4 (11)	4.3 (10.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	5.8 (14.2)	4.1 (9.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	4 (10.5)	5.2 (11.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 83.3	0; 50
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	4 (10.6)	6 (12.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Nausea and Vomiting	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 83.3	0; 66.7
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	6.2 (13.4)	4.8 (11.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 50
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	5.3 (13.4)	4.4 (11.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 83.3	0; 83.3
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	4.8 (15.7)	4.9 (10.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 50
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	4.7 (13.3)	3.2 (10.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 50
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	0 (0)	25 (35.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	25 (0; 50)
Min; Max	0; 0	0; 50
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

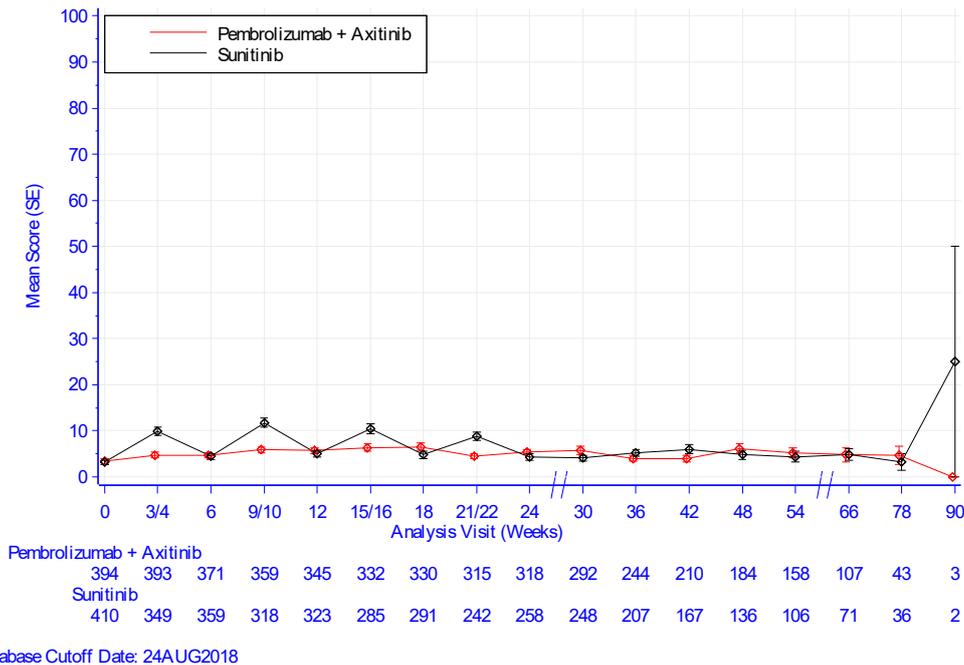


Abbildung 17: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schmerzen*

Tabelle 4G-110: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2019)

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	17.2 (22.2)	19.1 (24.4)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	19.8 (23.7)	21.9 (24.4)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	20.1 (22.7)	16.9 (20.9)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	20.5 (23.7)	22.3 (24.9)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	18.6 (23.7)	16.8 (21.7)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	18.4 (22.7)	23.9 (26.5)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	19.2 (23.9)	17.6 (23.6)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	18.7 (22.6)	21 (22.7)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	18.1 (22.2)	16.8 (22.7)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	17.9 (22.7)	16.1 (20.7)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 83.3
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	15.7 (21)	17.1 (20.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	14.8 (19.1)	18.3 (21.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 83.3	0; 83.3

EORTC QLQ-C30 Pain	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	15.8 (21.4)	15.4 (20.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 83.3
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	14.8 (20.1)	15.6 (20.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 16.7)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	17.1 (21.5)	16.2 (22.4)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 83.3
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	15.9 (20.6)	17.1 (20.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	16.7 (16.7)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	16.7 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

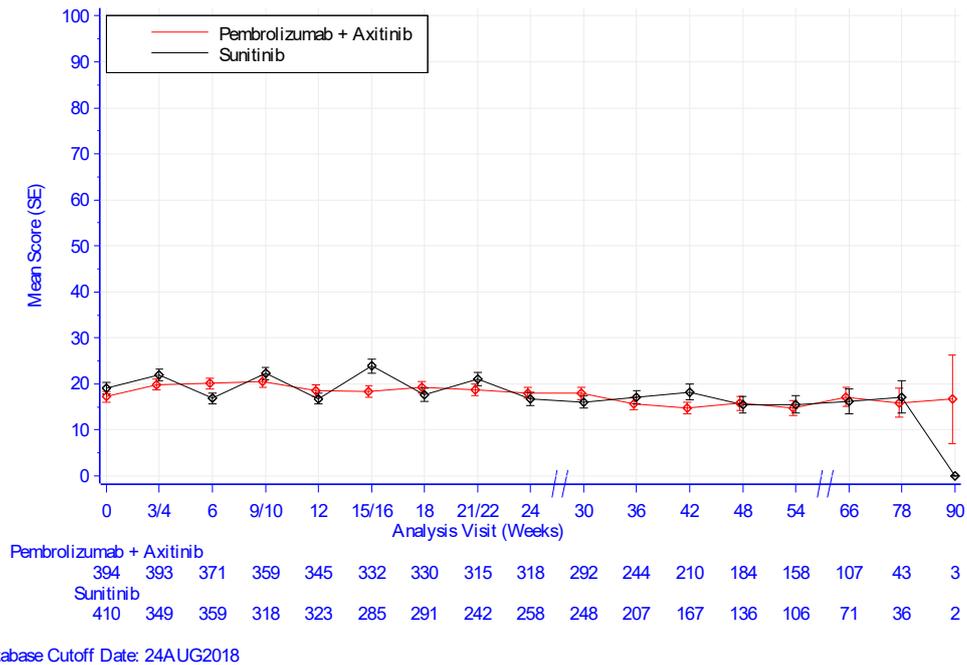


Abbildung 18: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schmerzen zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Atemnot (Dyspnoe)*

Tabelle 4G-111: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Dyspnea	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	12.6 (21.4)	13.5 (21.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	15 (20.4)	17.8 (24.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	16.6 (22)	15 (21.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EORTC QLQ-C30 Dyspnea	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	15.9 (21.7)	17.4 (23.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	14.5 (21)	14.4 (21)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	15.4 (21.9)	17.3 (22.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	15.9 (22.1)	14.9 (21.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	14.2 (20.2)	14.2 (19.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	14 (21.8)	13.6 (18.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	14 (22)	14.2 (21.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	13 (18.4)	14.7 (20.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	12.2 (20.2)	15.8 (23.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Dyspnea	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	13.2 (19.7)	14.7 (22.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	12.4 (19.4)	15.1 (23.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	11.8 (17.9)	16.9 (24.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	14 (22.1)	14.8 (20.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	11.1 (19.2)	16.7 (23.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	16.7 (0; 33.3)
Min; Max	0; 33.3	0; 33.3
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

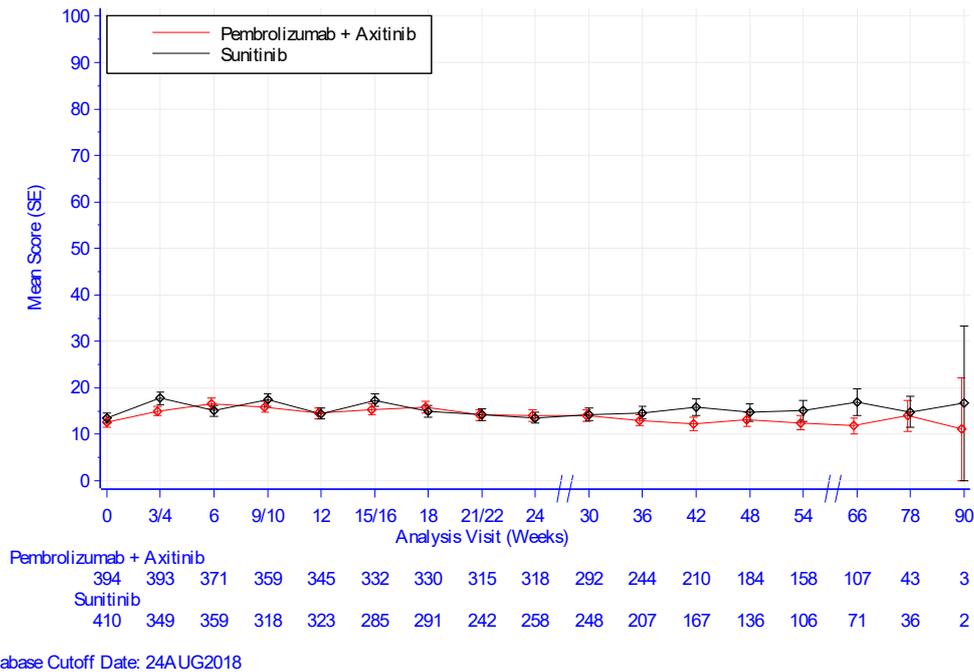


Abbildung 19: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Atemnot (Dyspnoe) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Schlaflosigkeit*

Tabelle 4G-112: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	20 (24.5)	22.1 (28.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	19.8 (24.1)	21.8 (28.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	20.2 (25.4)	18.4 (24.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	18.7 (23.4)	21.3 (26.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	17.9 (23.8)	17.4 (23.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	18 (23.6)	21.1 (25.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	18.2 (23.4)	15.8 (22.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	18.1 (23.1)	17.5 (23.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	17.3 (21.6)	15.1 (22.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	17.2 (21.1)	14.7 (22.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	15.2 (20.1)	16.4 (22.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	15.7 (19.9)	17.8 (20.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7

EORTC QLQ-C30 Insomnia	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	16.5 (20.9)	16.9 (23.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	18.4 (24.3)	18.6 (25.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	15.6 (23.5)	17.8 (23.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	13.2 (19.4)	12 (18.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	22.2 (38.5)	33.3 (47.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66.7)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

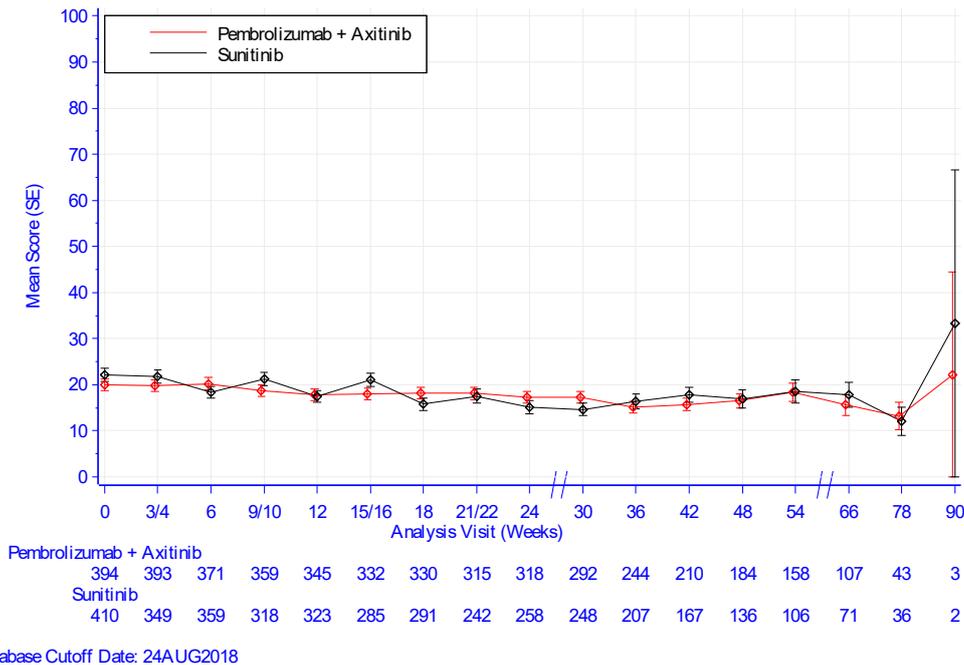


Abbildung 20: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Schlaflosigkeit zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

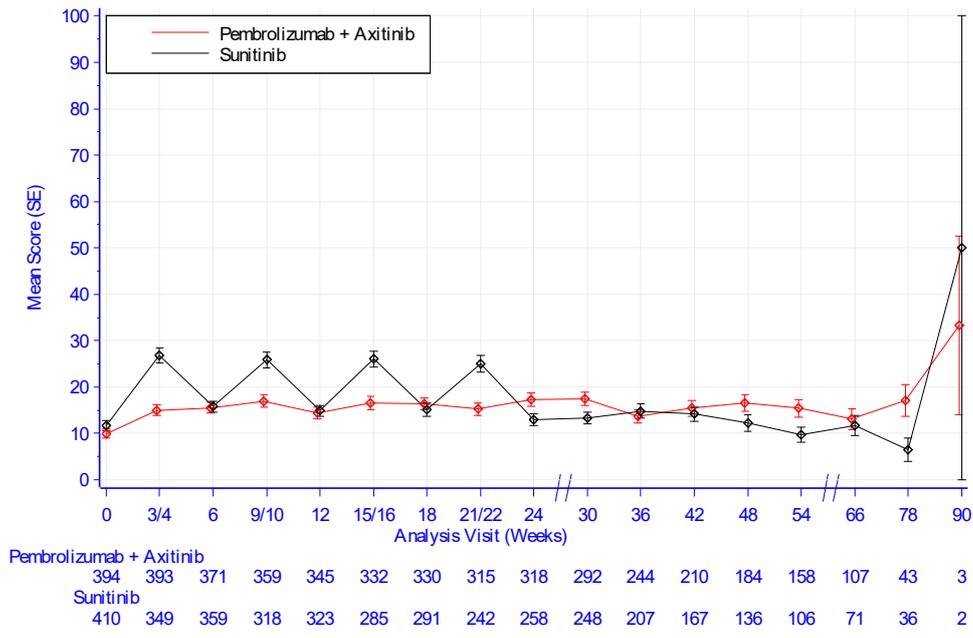
*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Appetitverlust*

Tabelle 4G-113: Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2019)

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	10 (20.9)	11.7 (22.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	15 (24)	26.8 (30.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	15.5 (22.6)	15.8 (23.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	17 (26.1)	25.9 (30.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	14.4 (22.8)	14.9 (22.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	16.6 (25.1)	26.1 (29.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	16.4 (24.1)	15.1 (23.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	15.2 (23.7)	25.1 (28.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	17.3 (26)	12.9 (20.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	17.5 (25.2)	13.3 (20.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	13.7 (23.1)	14.8 (22.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	15.4 (24)	14.2 (19.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 48</b>		

EORTC QLQ-C30 Appetite Loss	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	16.5 (24.4)	12.3 (21.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	15.4 (23.1)	9.7 (17.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	13.1 (22.8)	11.7 (17.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	17.1 (22.3)	6.5 (15.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	33.3 (33.3)	50 (70.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 66.7)	50 (0; 100)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 21: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Appetitverlust zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Verstopfung*

Tabelle 4G-114: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	11.3 (22.8)	9.9 (19.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	12 (21.6)	13.2 (23.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	10.3 (19.7)	9.2 (18.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	12 (22.3)	12.4 (21.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	10.8 (21.7)	9.3 (19.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	12.1 (22.8)	9.9 (18.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	11.2 (21.2)	8.5 (17.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	12.3 (24.2)	10.6 (21.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	8.3 (19)	7.5 (16.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	8.2 (19)	7.4 (16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	7.4 (16)	7.4 (15.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	8.1 (16.7)	10.2 (19.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Constipation	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	9.1 (19.5)	7.4 (16.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	7.2 (16.5)	6.3 (13.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	5.3 (15.3)	5.6 (13.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	4.7 (15.6)	2.8 (9.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 66.7	0; 33.3
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	11.1 (19.2)	0 (0)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 33.3	0; 0
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

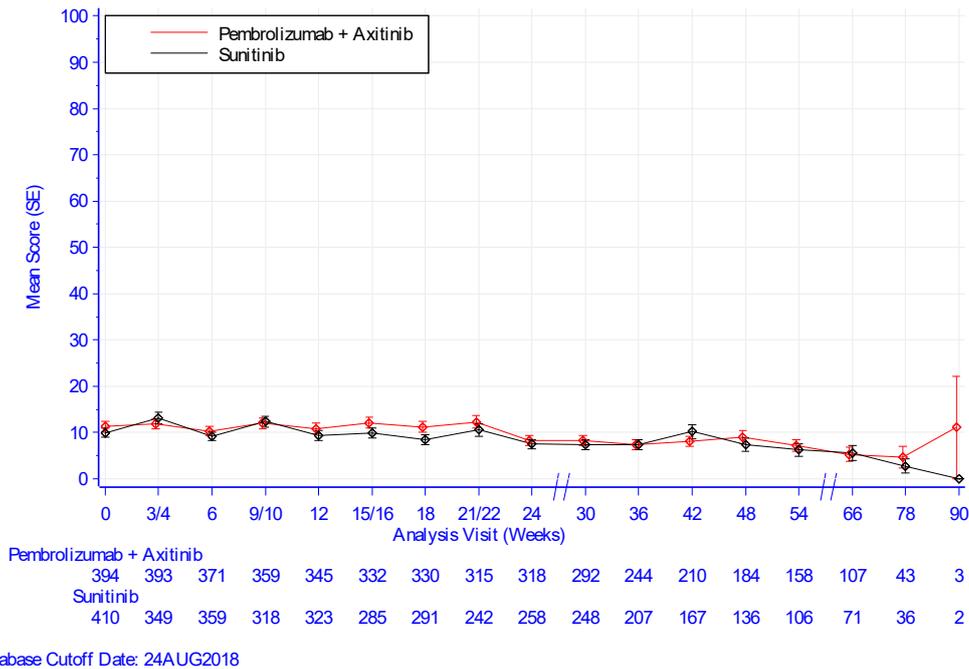


Abbildung 22: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Verstopfung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Diarrhö*

Tabelle 4G-115: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	4.1 (12)	4.9 (13.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	8.9 (18.7)	17.2 (23.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	11.6 (20.8)	8.6 (16.2)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 0)

EORTC QLQ-C30 Diarrhoea	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	13.7 (22.8)	21.2 (26.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	14.2 (23.5)	10.5 (18.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	15.6 (23.1)	23.3 (26.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	16.9 (25)	12.6 (20.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	17.6 (25.7)	24.8 (26.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	33.3 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	20.4 (25.6)	12 (19)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	21.5 (27.8)	14 (19.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	21.6 (26.2)	16.9 (22.5)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	23.7 (27.8)	16.8 (20.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7

EORTC QLQ-C30 Diarhoea	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	26.6 (29.3)	17.6 (22.6)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	25.5 (26.9)	15.7 (20.7)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 66.7
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	20.2 (23.7)	11.7 (16)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 33.3
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	23.3 (20)	15.7 (20.3)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	33.3 (33.3)	33.3 (47.1)
Median (Q1; Q3)	33.3 (0; 66.7)	33.3 (0; 66.7)
Min; Max	0; 66.7	0; 66.7
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

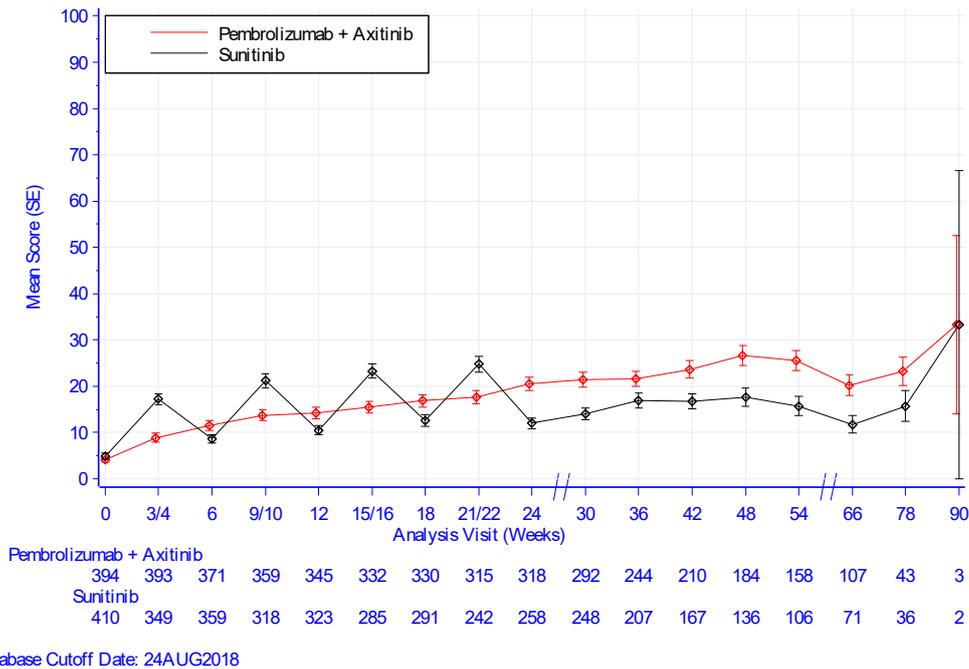


Abbildung 23: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Diarrhö zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten*

Tabelle 4G-116: Deskriptive Übersicht der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	12.4 (22.4)	15.7 (25.1)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	10.8 (22.7)	16.2 (26.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	13.2 (25.7)	15.6 (25.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)

EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	14.3 (24.3)	15.3 (24.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	12.7 (23.2)	15.3 (24.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	13.3 (23.6)	16.4 (25.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	12.3 (23.2)	16.2 (25.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	13.2 (24.9)	17.2 (25.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	15.9 (25.9)	15.4 (25.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	13.1 (24.7)	14.1 (25.3)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	12.7 (22.8)	15.6 (26.4)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	13.5 (25.5)	16 (26.6)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Financial Difficulties	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	13.9 (24.5)	15.7 (26.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	12.9 (25.2)	12.9 (22.8)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	11.8 (21.6)	15.5 (26.9)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 33.3)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	10.1 (21.3)	15.7 (27)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 0)	0 (0; 33.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	22.2 (38.5)	50 (70.7)
Median (Q1; Q3)	0 (0; 66.7)	50 (0; 100)
Min; Max	0; 66.7	0; 100
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

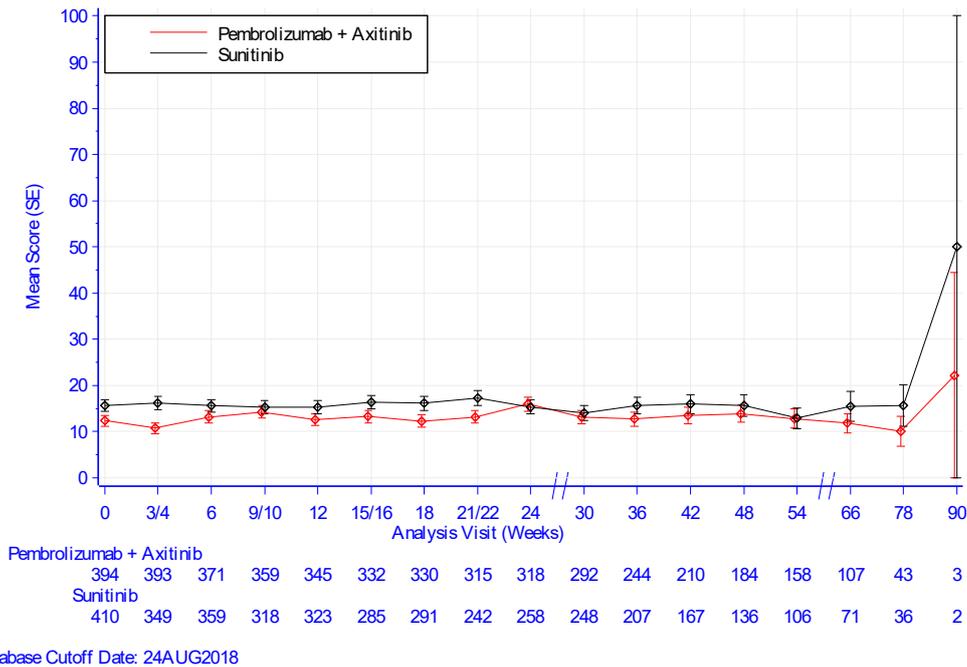


Abbildung 24: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Symptomskala Finanzielle Schwierigkeiten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**FKSI-DRS**

Tabelle 4G-117: Deskriptive Übersicht des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

FKSI-DRS Score	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	400	410
Mean (SD)	31.5 (4.2)	31.3 (4.3)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 35)	32 (29; 35)
Min; Max	14; 36	15; 36
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	395	350
Mean (SD)	30.1 (4.3)	29.8 (4.8)
Median (Q1; Q3)	31 (28; 33)	31 (27; 33)
Min; Max	12; 36	13; 36
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	30.3 (4.3)	31.5 (4.2)
Median (Q1; Q3)	31 (27; 34)	33 (29; 35)

FKSI-DRS Score	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	15; 36	17; 36
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	361	318
Mean (SD)	30.5 (4.4)	30.2 (4.5)
Median (Q1; Q3)	31 (28; 34)	31 (28; 33)
Min; Max	12; 36	16; 36
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	347	323
Mean (SD)	30.8 (3.9)	31.8 (4)
Median (Q1; Q3)	32 (28; 34)	33 (30; 35)
Min; Max	17; 36	17; 36
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	30.9 (4.2)	30.2 (4.8)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	31 (28; 34)
Min; Max	18; 36	13; 36
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	30.9 (4.1)	31.7 (4.3)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min; Max	16; 36	14; 36
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	243
Mean (SD)	31.2 (4.2)	30.9 (4)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	32 (29; 34)
Min; Max	13; 36	16; 36
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	31.1 (4.5)	32.1 (3.7)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min; Max	8; 36	18; 36
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	31.2 (4.1)	32 (4)
Median (Q1; Q3)	32 (29; 34)	33 (30; 35)
Min; Max	17; 36	17; 36
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	31.4 (3.8)	31.4 (4.3)
Median (Q1; Q3)	32.5 (30; 34)	33 (29; 35)
Min; Max	16; 36	18; 36
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	211	167
Mean (SD)	31.8 (3.8)	31.8 (4.2)
Median (Q1; Q3)	33 (30; 35)	33 (30; 35)
Min; Max	17; 36	11; 36

FKSI-DRS Score	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	31.6 (4.1)	32.2 (3.8)
Median (Q1; Q3)	32 (30; 35)	33 (31; 35)
Min; Max	13; 36	18; 36
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	32 (3.7)	32.3 (3.7)
Median (Q1; Q3)	33 (31; 35)	33 (31; 35)
Min; Max	17; 36	21; 36
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	32.1 (3.6)	32.3 (4)
Median (Q1; Q3)	33 (31; 35)	34 (30; 36)
Min; Max	16; 36	21; 36
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	31.4 (4.7)	32.1 (3.6)
Median (Q1; Q3)	33 (31; 34)	33 (31; 34.5)
Min; Max	15; 36	19; 36
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	30.7 (4.6)	28.5 (3.5)
Median (Q1; Q3)	28 (28; 36)	28.5 (26; 31)
Min; Max	28; 36	26; 31
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

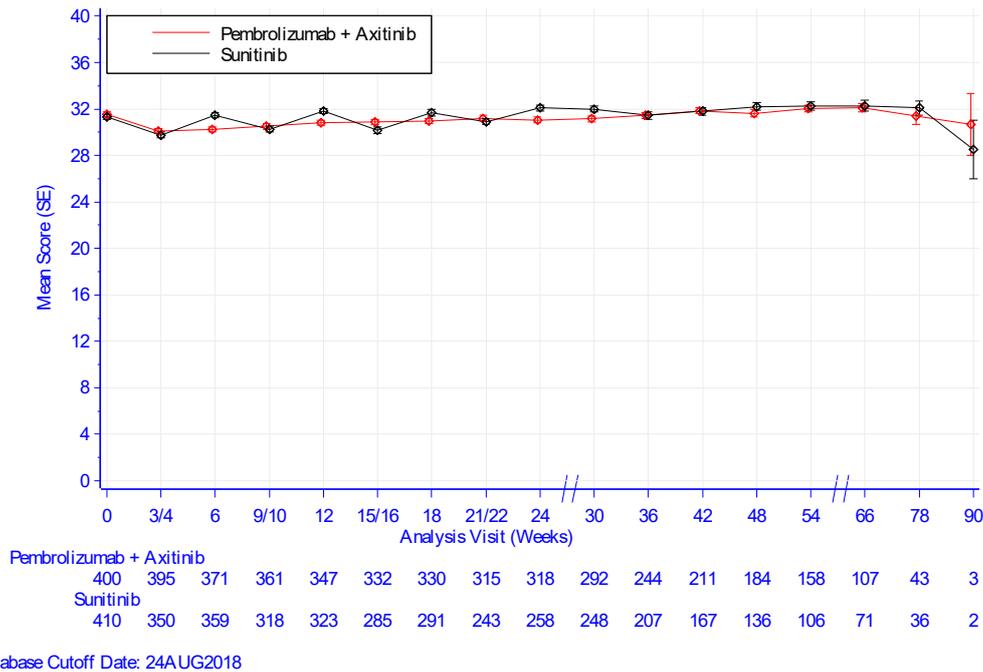


Abbildung 25: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesamtscores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des FKSI-DRS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

### EQ-5D VAS

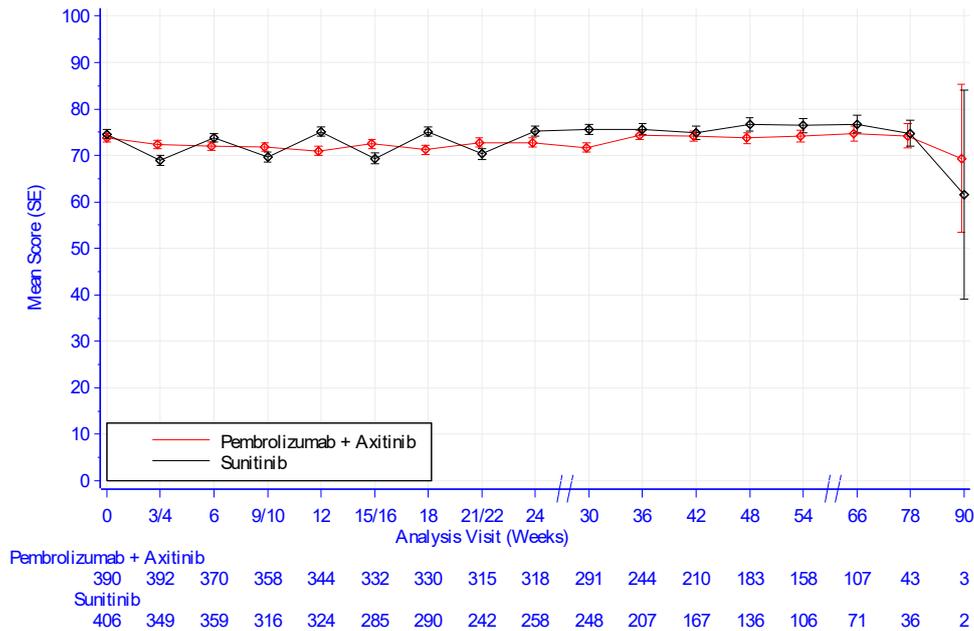
Tabelle 4G-118: Deskriptive Übersicht des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EuroQoL Visual Analog Scale	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	390	406
Mean (SD)	73.8 (18.7)	74.6 (19.3)
Median (Q1; Q3)	80 (60; 89)	80 (62; 90)
Min; Max	10; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	392	349
Mean (SD)	72.4 (17.3)	68.9 (19.7)
Median (Q1; Q3)	77 (60; 85)	71 (59; 83)
Min; Max	18; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	370	359
Mean (SD)	71.9 (17)	73.8 (17.7)
Median (Q1; Q3)	75 (60; 85)	79 (63; 88)
Min; Max	19; 100	0; 100

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

EuroQoL Visual Analog Scale	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	358	316
Mean (SD)	71.8 (17.3)	69.7 (18.2)
Median (Q1; Q3)	76 (60; 85)	72 (59; 82)
Min; Max	18; 100	9; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	344	324
Mean (SD)	71 (18.2)	75.1 (16.9)
Median (Q1; Q3)	74.5 (59.5; 86)	79 (64; 89.5)
Min; Max	14; 100	23; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	72.5 (16.6)	69.4 (19.1)
Median (Q1; Q3)	73 (62; 85)	74 (58; 84)
Min; Max	19; 100	9; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	290
Mean (SD)	71.2 (18.1)	75.1 (17.1)
Median (Q1; Q3)	75 (59; 86)	80 (65; 89)
Min; Max	10; 100	13; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	72.7 (17.5)	70.4 (18.2)
Median (Q1; Q3)	76 (60; 88)	74 (59; 84)
Min; Max	12; 100	11; 99
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	72.8 (17.8)	75.3 (16.4)
Median (Q1; Q3)	78 (60; 86)	79 (67; 88)
Min; Max	8; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	291	248
Mean (SD)	71.7 (17.2)	75.6 (17.4)
Median (Q1; Q3)	75 (60; 85)	80 (65; 90)
Min; Max	8; 100	10; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	74.4 (15.9)	75.7 (17.2)
Median (Q1; Q3)	78 (65.5; 87)	80 (66; 90)
Min; Max	25; 100	17; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	74.1 (16)	74.9 (18.1)
Median (Q1; Q3)	77.5 (61; 86)	79 (66; 90)
Min; Max	21; 100	0; 100
<b>Week 48</b>		

EuroQoL Visual Analog Scale	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 421
N <sup>c</sup>	183	136
Mean (SD)	73.7 (16.5)	76.7 (17)
Median (Q1; Q3)	79 (61; 87)	80 (70; 90)
Min; Max	20; 100	29; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	74.2 (16)	76.4 (16.4)
Median (Q1; Q3)	77 (66; 88)	80 (69; 89)
Min; Max	30; 100	19; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	74.7 (16.3)	76.8 (16.5)
Median (Q1; Q3)	78 (62; 87)	80 (64; 90)
Min; Max	20; 100	27; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	74.2 (17)	74.8 (16.5)
Median (Q1; Q3)	79 (60; 86)	79 (65.5; 88.5)
Min; Max	27; 99	27; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	69.3 (27.6)	61.5 (31.8)
Median (Q1; Q3)	80 (38; 90)	61.5 (39; 84)
Min; Max	38; 90	39; 84
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 26: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten der EQ-5D VAS aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

#### Anhang 4-G4.3: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird der patientenrelevante Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) dargestellt.

#### Anhang 4-G4.3.1: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)

##### *Hauptanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

##### **EORTC QLQ-C30**

##### *Globaler Gesundheitsstatus*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4G-119: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) über den Beobachtungszeitraum insgesamt (MMRM) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
<b>EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL</b>							
Global health status/QoL							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	71.0 (21.05)	-5.2 (0.78)	2.02	0.029	0.12
Sunitinib	423	387	72.7 (20.52)	-7.2 (0.79)	[0.21; 3.82]		[0.01; 0.22]
<b>EORTC QLQ-C30 Functional Scales</b>							
Physical functioning							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	85.1 (17.68)	-4.7 (0.77)	0.94	0.307	-
Sunitinib	423	387	85.0 (18.89)	-5.6 (0.78)	[-0.86; 2.73]		[-;-]
Role functioning							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	84.2 (23.20)	-9.5 (1.06)	1.28	0.311	-
Sunitinib	423	387	83.6 (25.57)	-10.8 (1.09)	[-1.20; 3.75]		[-;-]
Emotional functioning							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	81.9 (18.17)	1.9 (0.69)	1.22	0.141	-
Sunitinib	423	387	80.9 (20.06)	0.7 (0.71)	[-0.40; 2.83]		[-;-]
Cognitive functioning							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	91.5 (14.78)	-3.4 (0.65)	0.73	0.342	-
Sunitinib	423	387	90.6 (14.23)	-4.1 (0.66)	[-0.78; 2.25]		[-;-]
Social functioning							
Pembrolizumab + Axitinib	428	389	86.9 (21.54)	-5.4 (0.96)	2.68	0.020	0.13
Sunitinib	423	387	85.7 (23.33)	-8.1 (0.99)	[0.43; 4.93]		[0.02; 0.24]
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of subjects with data available for analysis d: Mean and SD at baseline are calculated based on number of subjects with data available for analysis e: MMRM of change from baseline with treatment, time, baseline endpoint score, and strata IMDC risk group (favorable vs. intermediate vs. poor) and geographic region (North America vs.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	N <sup>c</sup>	Mean at Baseline (SD) <sup>d</sup>	Mean Change from Baseline (SE) <sup>e</sup>	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib		
					Mean Difference <sup>e</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>e</sup>	Standardized Mean Difference <sup>f</sup> [95 %-CI]
Western Europe vs. Rest of the World) as covariates. A continuous time assessment (relative analysis day) is used, and spatial power covariance between visits is assumed f: Standardized mean difference (Hedges' s g) is only calculated if the p-value for mean difference < 0.05 CI: confidence interval; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Cancer 30 questions; IMDC: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; MMRM: mixed-effect model repeated measures; QoL: Quality of Life; SD: Standard Deviation; SE: Standard Error.							

**EORTC QLQ-C30**

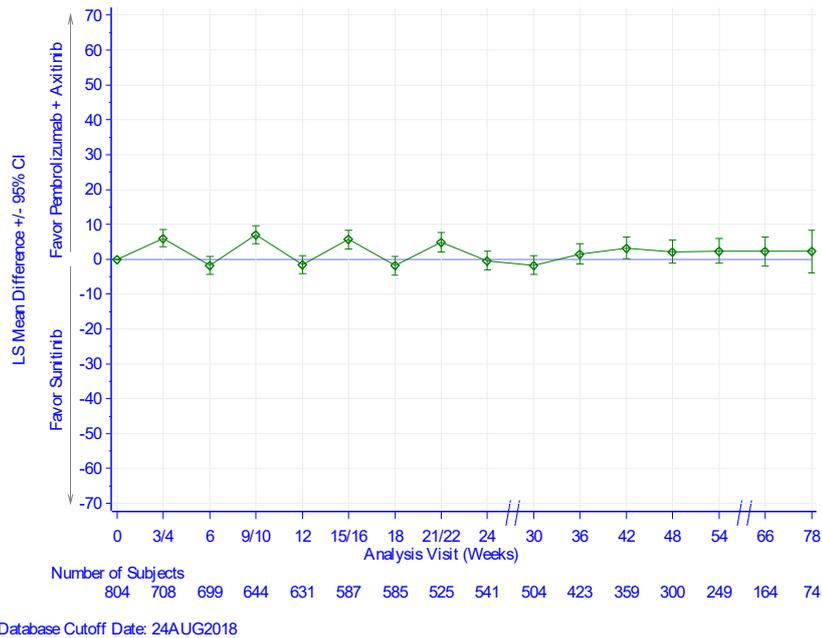


Abbildung 27: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

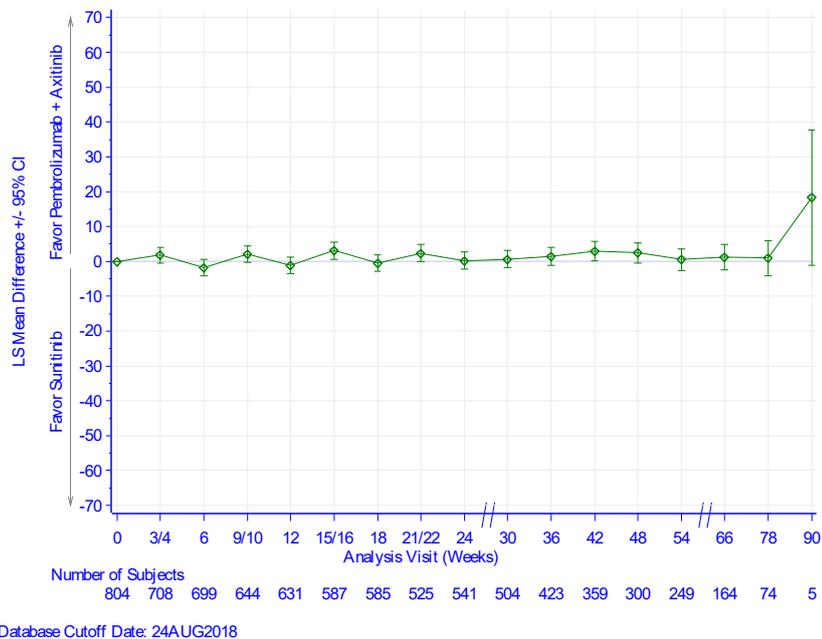


Abbildung 28: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

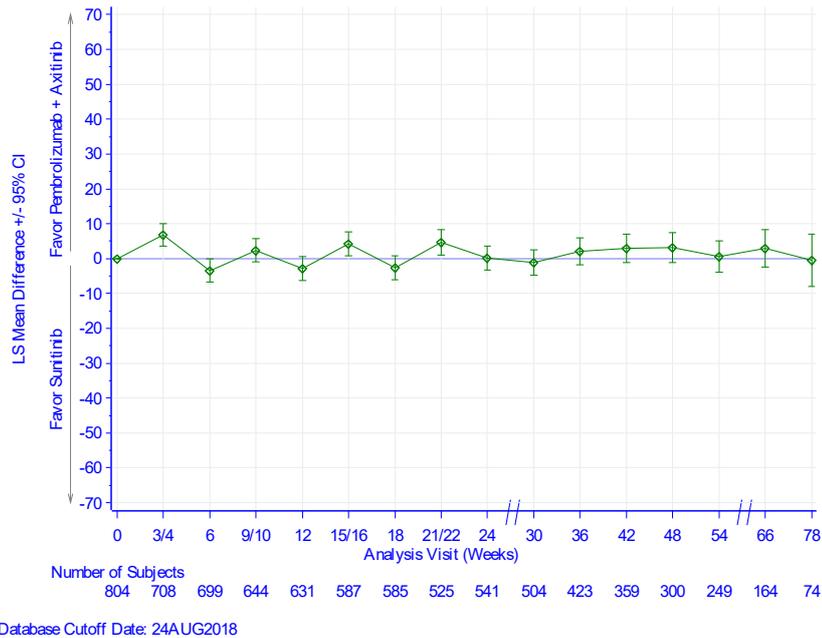


Abbildung 29: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

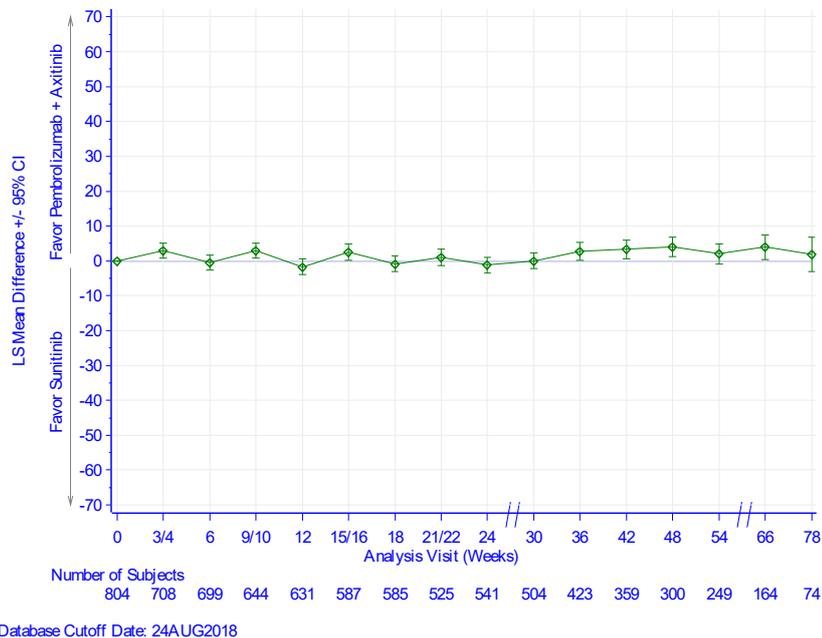


Abbildung 30: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

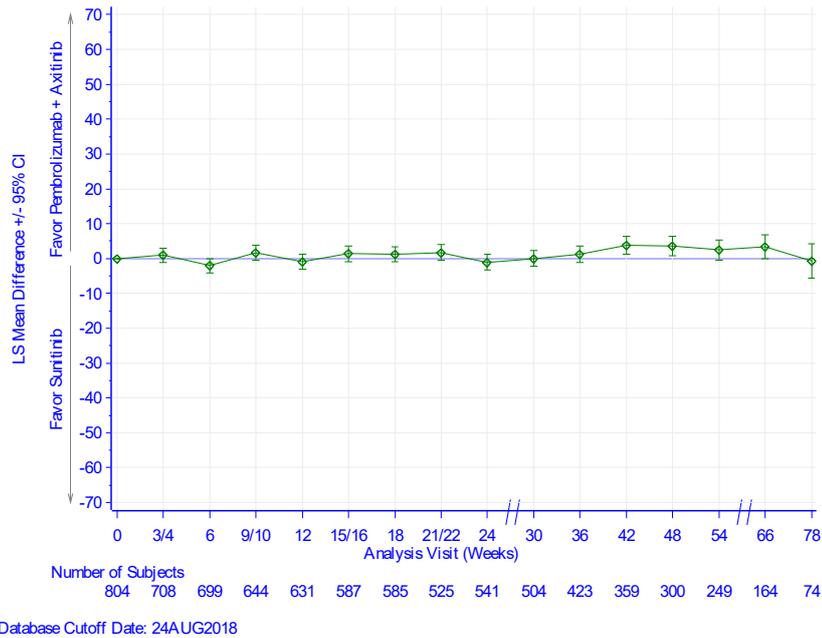


Abbildung 31: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

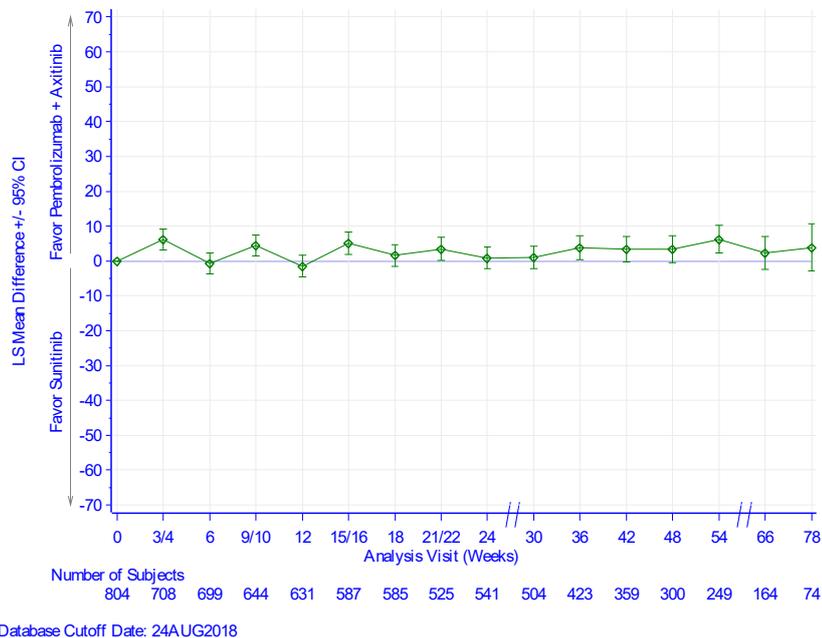


Abbildung 32: Mittlere Differenz (Änderung zu Studienbeginn) zwischen Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib und Sunitinib für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

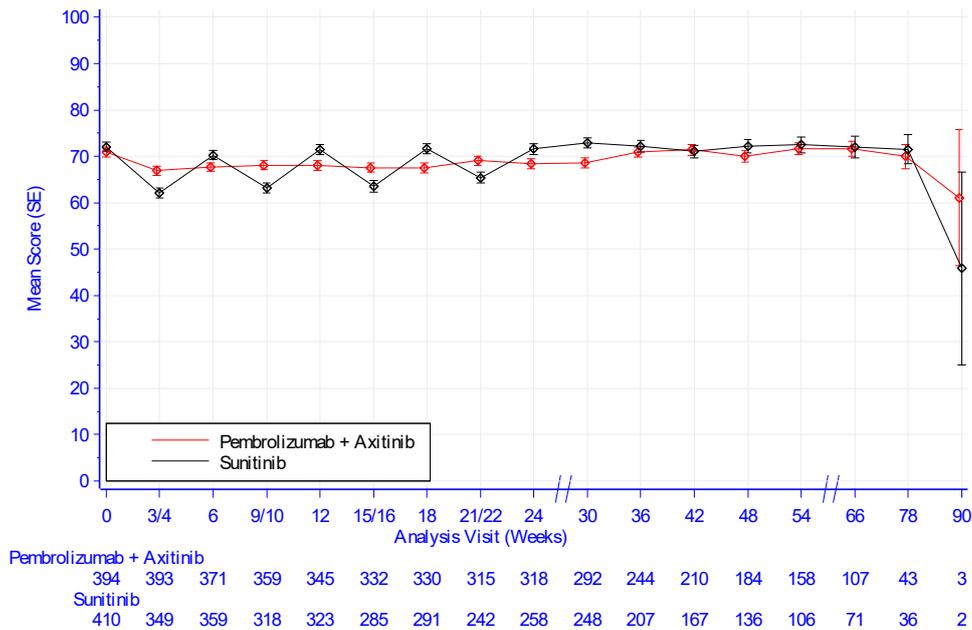
**Nebenanalyse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität****EQRTC QLQ-C30: Globaler Gesundheitsstatus**

Tabelle 4G-120: Deskriptive Übersicht des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status / QoL	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	70.9 (21)	72.1 (20.6)
Median (Q1; Q3)	75 (58.3; 83.3)	75 (58.3; 83.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	66.9 (20.6)	62.1 (21.5)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	67.7 (18.1)	70.3 (19.2)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	75 (58.3; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	16.7; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	68.1 (19.1)	63.2 (20.3)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 75)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	68 (18.9)	71.5 (18.1)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	75 (58.3; 83.3)
Min; Max	8.3; 100	16.7; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	67.6 (18.6)	63.6 (20.9)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	66.7 (50; 83.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	67.6 (19.3)	71.6 (18.9)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	69 (18.1)	65.4 (18.8)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	66.7 (50; 83.3)

EORTC QLQ-C30 Global Health Status / QoL	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>b</sup> = 428	N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	16.7; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	68.4 (19.3)	71.6 (18.5)
Median (Q1; Q3)	66.7 (50; 83.3)	75 (58.3; 83.3)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	68.6 (18.2)	72.9 (18)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	71 (16.8)	72.1 (17.7)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 83.3)	75 (58.3; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	16.7; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	71.4 (16.1)	71.1 (18)
Median (Q1; Q3)	75 (58.3; 83.3)	75 (58.3; 83.3)
Min; Max	33.3; 100	16.7; 100
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	70 (17.6)	72.2 (16.7)
Median (Q1; Q3)	66.7 (58.3; 83.3)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	25; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	71.6 (16.6)	72.5 (17.3)
Median (Q1; Q3)	75 (66.7; 83.3)	75 (66.7; 83.3)
Min; Max	25; 100	25; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	71.6 (16.8)	72.1 (19.7)
Median (Q1; Q3)	66.7 (66.7; 83.3)	75 (58.3; 83.3)
Min; Max	16.7; 100	16.7; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	70 (17.2)	71.5 (18.8)
Median (Q1; Q3)	75 (58.3; 83.3)	66.7 (66.7; 83.3)
Min; Max	33.3; 100	25; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	61.1 (25.5)	45.8 (29.5)
Median (Q1; Q3)	66.7 (33.3; 83.3)	45.8 (25; 66.7)
Min; Max	33.3; 83.3	25; 66.7

EORTC QLQ-C30 Global Health Status / QoL	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 33: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler des Globalen Gesundheitszustands zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Körperliche Funktion*

Tabelle 4G-121: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	84.9 (18.1)	84.2 (19.5)
Median (Q1; Q3)	93.3 (80; 100)	93.3 (73.3; 100)
Min; Max	6.7; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	81.1 (19.5)	80.4 (21.3)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	81.3 (18.1)	83.5 (18.7)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	86.7 (80; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	81.1 (18.9)	80.6 (20.3)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	0; 100	13.3; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	81.6 (19)	84.5 (16.7)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	86.7 (80; 100)
Min; Max	13.3; 100	13.3; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	80.9 (19.4)	78.8 (20.4)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 96.7)	86.7 (66.7; 93.3)
Min; Max	6.7; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	81.2 (19.2)	83.3 (19.1)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	86.7 (80; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	82.1 (19.4)	81.2 (18.5)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	86.7 (73.3; 93.3)
Min; Max	6.7; 100	13.3; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	82.5 (18.9)	83.7 (18.3)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	86.7 (80; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	83.2 (17.4)	84 (18.1)
Median (Q1; Q3)	86.7 (80; 100)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	20; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		

EORTC QLQ-C30 Physical Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	84 (18)	83.7 (18.1)
Median (Q1; Q3)	86.7 (80; 100)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	0; 100	6.7; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	86 (14.8)	84 (17)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	20; 100
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	83.4 (17.7)	85.5 (15.9)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	86.7 (80; 100)
Min; Max	13.3; 100	20; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	83.2 (18.1)	86.1 (16.6)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	93.3 (80; 100)
Min; Max	13.3; 100	26.7; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	83.6 (17.3)	85 (17.3)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 100)	93.3 (73.3; 100)
Min; Max	13.3; 100	13.3; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	79.4 (22.3)	83.7 (18.1)
Median (Q1; Q3)	86.7 (73.3; 93.3)	86.7 (73.3; 100)
Min; Max	6.7; 100	13.3; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	86.7 (11.5)	76.7 (14.1)
Median (Q1; Q3)	80 (80; 100)	76.7 (66.7; 86.7)
Min; Max	80; 100	66.7; 86.7
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

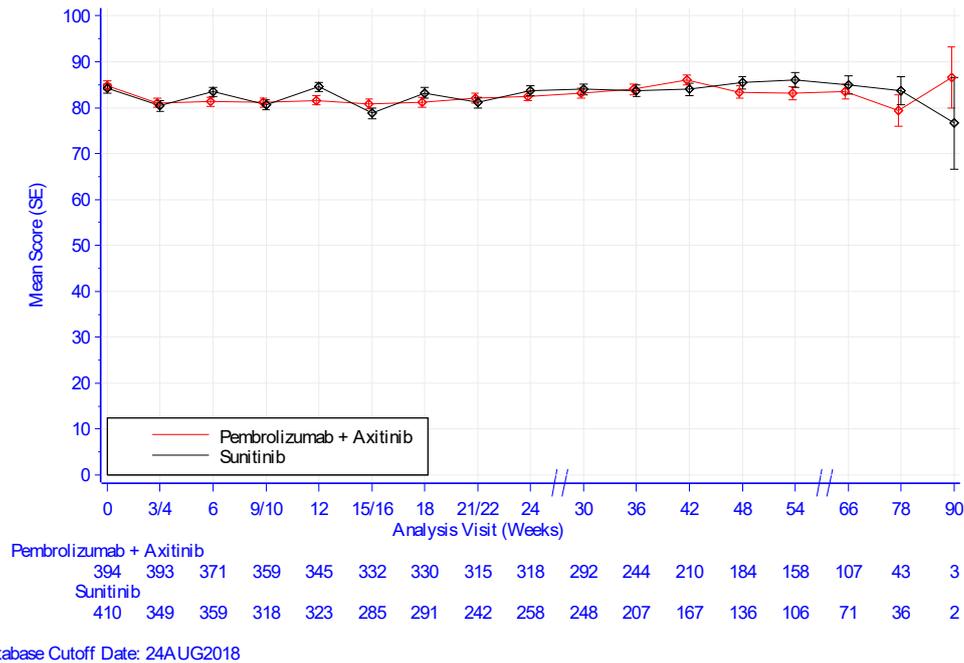


Abbildung 34: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Körperliche Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Rollenfunktion*

Tabelle 4G-122: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	83.8 (23.7)	82.4 (26.7)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	80.3 (24.7)	72.9 (30.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	77.8 (24.9)	80.9 (25.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	76.7 (25.7)	75.2 (26.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	76.2 (26.8)	80.2 (23.9)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	75.7 (27.9)	72.7 (27.5)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	66.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	76.2 (27.2)	80.1 (24.8)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	78 (26.3)	74.7 (26.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	79 (25.1)	79.9 (23.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	78.7 (26.2)	80.7 (23.3)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	81.7 (23.9)	79.5 (25.1)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	82.2 (23.3)	79 (24.9)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Role Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	80.3 (24.1)	80.9 (22.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	80.5 (23.5)	83 (23.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	81 (24.9)	81.2 (24.5)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	77.9 (25.6)	81.5 (28.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	83.3 (16.7)	50 (70.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	50 (0; 100)
Min; Max	66.7; 100	0; 100
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

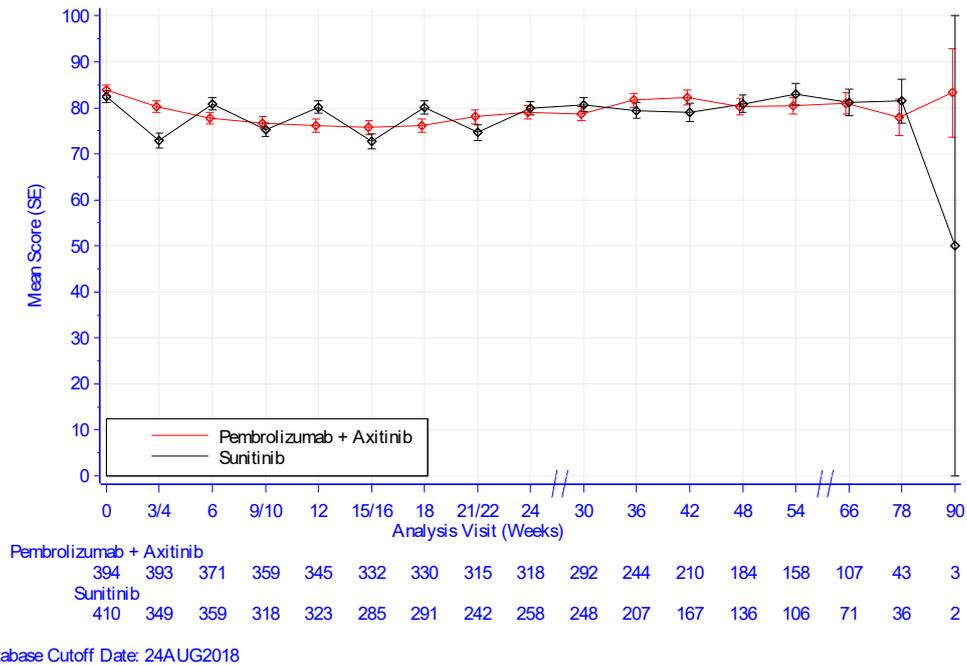


Abbildung 35: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Rollenfunktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

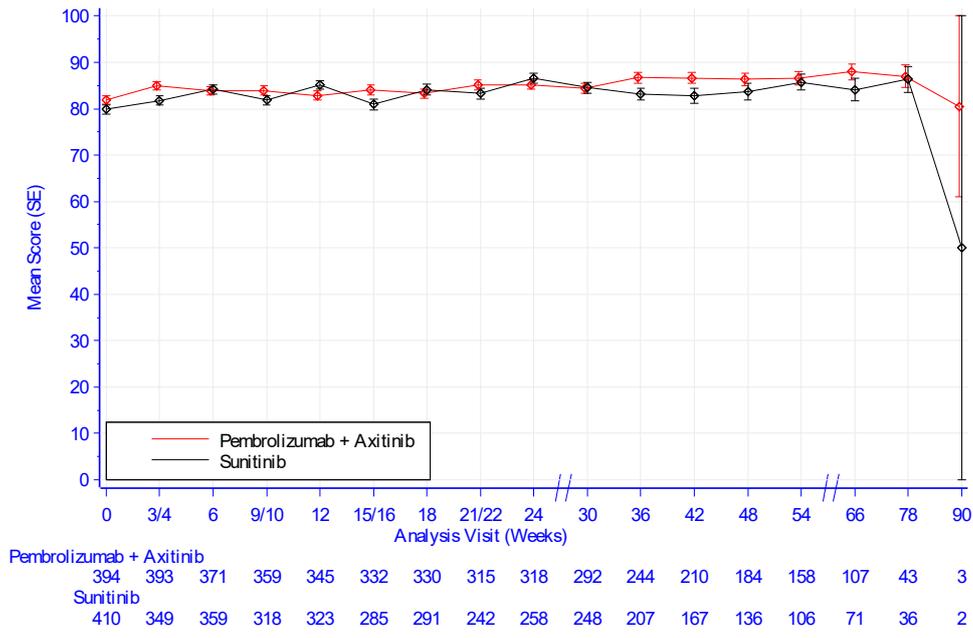
*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Emotionale Funktion*

Tabelle 4G-123: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	81.9 (18.2)	79.9 (20.7)
Median (Q1; Q3)	83.3 (75; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	8.3; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	85 (17)	81.8 (19.8)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	83.3 (75; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	83.8 (18.3)	84.2 (18.4)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (75; 100)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>b</sup> = 428	N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	8.3; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	83.9 (18.3)	81.8 (18.3)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	82.8 (18.4)	85.1 (17.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	91.7 (75; 100)
Min; Max	8.3; 100	0; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	84.1 (18.2)	81 (19.6)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	83.3 (18.1)	84.1 (19.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (75; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	85.2 (17.9)	83.3 (18.3)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	8.3; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	85.2 (18)	86.7 (17.2)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (75; 100)
Min; Max	0; 100	8.3; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	84.4 (18.7)	84.5 (18.4)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (75; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	86.7 (17.4)	83.1 (18.7)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	8.3; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	86.6 (17.4)	82.7 (21.1)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Emotional Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>b</sup> = 428	N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	86.3 (17.6)	83.7 (20.4)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	16.7; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	86.6 (18)	85.8 (18.4)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	91.7 (75; 100)
Min; Max	16.7; 100	0; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	88 (17.7)	84.2 (20.3)
Median (Q1; Q3)	100 (75; 100)	91.7 (66.7; 100)
Min; Max	16.7; 100	0; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	87 (16)	86.3 (16.7)
Median (Q1; Q3)	91.7 (75; 100)	95.8 (66.7; 100)
Min; Max	33.3; 100	41.7; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	80.6 (33.7)	50 (70.7)
Median (Q1; Q3)	100 (41.7; 100)	50 (0; 100)
Min; Max	41.7; 100	0; 100
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 36: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Emotionale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Kognitive Funktion*

Tabelle 4G-124: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Dstenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	91.5 (14.7)	90.6 (14.2)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	16.7; 100	16.7; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	90 (15.6)	88.7 (16)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	88.6 (17.1)	90.6 (14.7)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>b</sup> = 428	N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	33.3; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	89.8 (15)	88.2 (17.2)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	88.9 (16.4)	90.2 (14.5)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	88.3 (16.5)	86.6 (18.2)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	88.6 (17.1)	87.3 (17.7)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	88.6 (17.2)	86.4 (17.9)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	88.2 (17.7)	89.3 (15.4)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	88.1 (16.9)	88.3 (16.1)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	16.7; 100	33.3; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	88.9 (17.6)	87.2 (17)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	90.2 (15.7)	86.1 (15.9)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Cognitive Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib
	N <sup>b</sup> = 428	N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	50; 100
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	89.7 (15.8)	87.5 (16.3)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	33.3; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	91 (14)	89.8 (14.5)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	50; 100	50; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	90.2 (16.8)	87.8 (18.2)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	33.3; 100	16.7; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	87.2 (16.6)	90.3 (12.8)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	50; 100	66.7; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	88.9 (19.2)	100 (0)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (100; 100)
Min; Max	66.7; 100	100; 100
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018		
b: Number of subjects: full analysis set		
c: Number of observations at each timepoint		
Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

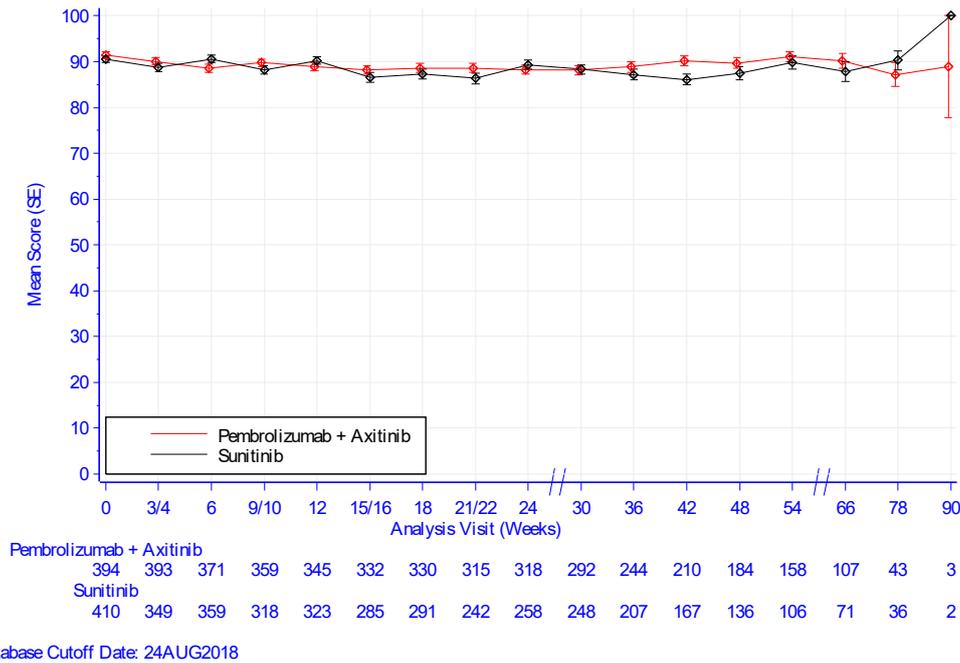


Abbildung 37: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Kognitive Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

*EORTC QLQ-C30: Funktionsskala Soziale Funktion*

Tabelle 4G-125: Deskriptive Übersicht der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Baseline</b>		
N <sup>c</sup>	394	410
Mean (SD)	86.8 (21.7)	85.4 (23.5)
Median (Q1; Q3)	100 (83.3; 100)	100 (83.3; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 3/4</b>		
N <sup>c</sup>	393	349
Mean (SD)	85.8 (21)	79.2 (26.1)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 6</b>		
N <sup>c</sup>	371	359
Mean (SD)	84.4 (20.5)	84.2 (22.9)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 9/10</b>		
N <sup>c</sup>	359	318
Mean (SD)	82.7 (22.2)	78.5 (25.7)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 12</b>		
N <sup>c</sup>	345	323
Mean (SD)	81.9 (24)	84.5 (20.4)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 15/16</b>		
N <sup>c</sup>	332	285
Mean (SD)	83.1 (22.6)	78.2 (24.3)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 18</b>		
N <sup>c</sup>	330	291
Mean (SD)	83.3 (22.6)	82.2 (23.8)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 21/22</b>		
N <sup>c</sup>	315	242
Mean (SD)	82.9 (22.1)	79.4 (23.6)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	83.3 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 24</b>		
N <sup>c</sup>	318	258
Mean (SD)	84.1 (21.7)	83.9 (21)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 30</b>		
N <sup>c</sup>	292	248
Mean (SD)	83.6 (23.3)	83.7 (22)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 36</b>		
N <sup>c</sup>	244	207
Mean (SD)	85.9 (20.7)	82.1 (24.4)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 42</b>		
N <sup>c</sup>	210	167
Mean (SD)	85.7 (19.8)	82.8 (21.5)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	16.7; 100	0; 100

EORTC QLQ-C30 Social Functioning	Study: KEYNOTE 426 <sup>a</sup>	
	Pembrolizumab + Axitinib N <sup>b</sup> = 428	Sunitinib N <sup>b</sup> = 423
<b>Week 48</b>		
N <sup>c</sup>	184	136
Mean (SD)	83.4 (21.7)	84.3 (22.7)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 54</b>		
N <sup>c</sup>	158	106
Mean (SD)	86.5 (21.1)	84.4 (20.9)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	16.7; 100
<b>Week 66</b>		
N <sup>c</sup>	107	71
Mean (SD)	85.4 (21.3)	85 (23.4)
Median (Q1; Q3)	100 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	0; 100	0; 100
<b>Week 78</b>		
N <sup>c</sup>	43	36
Mean (SD)	81 (21.7)	81.5 (26.4)
Median (Q1; Q3)	83.3 (66.7; 100)	100 (66.7; 100)
Min; Max	16.7; 100	0; 100
<b>Week 90</b>		
N <sup>c</sup>	3	2
Mean (SD)	77.8 (25.5)	66.7 (47.1)
Median (Q1; Q3)	83.3 (50; 100)	66.7 (33.3; 100)
Min; Max	50; 100	33.3; 100
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of subjects: full analysis set c: Number of observations at each timepoint Max: Maximum; Min: Minimum; Q1: First Quartile; Q3: Third Quartile; SD: Standard Deviation.		

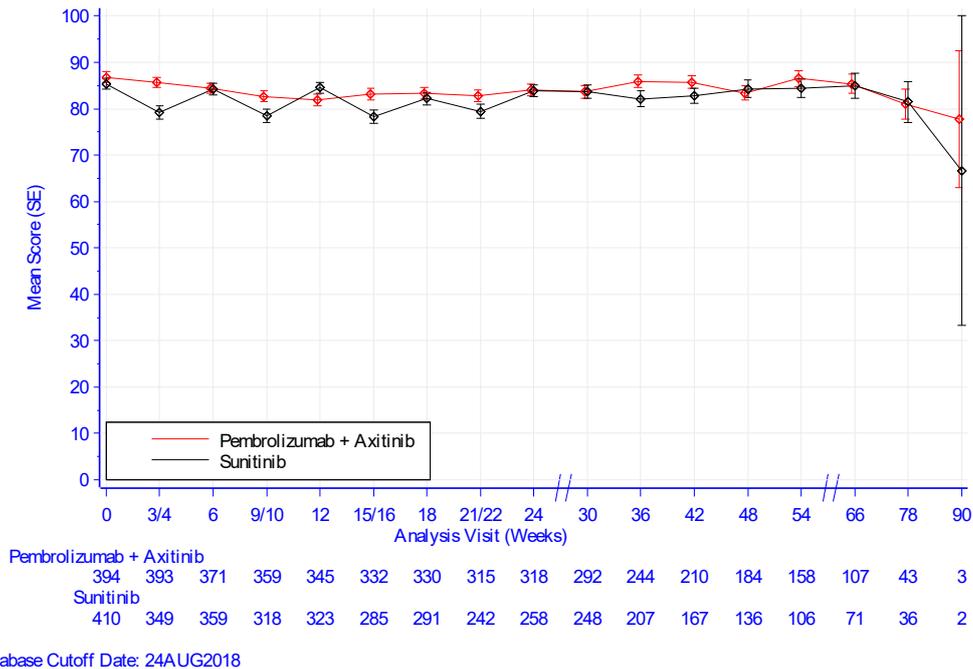


Abbildung 38: Deskriptive Darstellung über den Zeitverlauf: Mittelwert +/- Standardfehler der Funktionsskala Soziale Funktion zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten des EORTC QLQ-C30 aus der Studie KEYNOTE 426 mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**Anhang 4-G4.4: Nebenwirkungen – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)**

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen werden die patientenrelevanten Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) und Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (AEOSI) für den ersten Datenschnitt (24. August 2018) dargestellt.

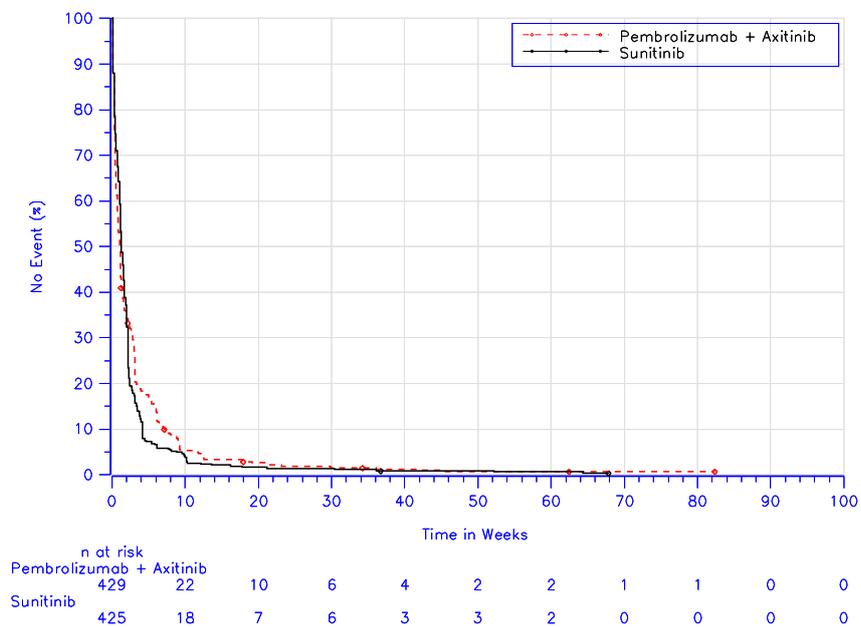
**Anhang 4-G4.4.1: Unerwünschte Ereignisse – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)**

Tabelle 4G-126: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
Adverse Event	429	422 (98.4)	1.0 [0.9; 1.1]	425	423 (99.5)	1.3 [1.1; 1.6]	0.92 [0.80; 1.06]	0.241
Serious Adverse Event	429	173 (40.3)	Not reached [65.3; -]	425	133 (31.3)	Not reached [85.0; -]	1.27 [1.01; 1.59]	0.037
Grade 3-5 Adverse Event	429	325	13.1	425	300	10.1	0.96	0.592

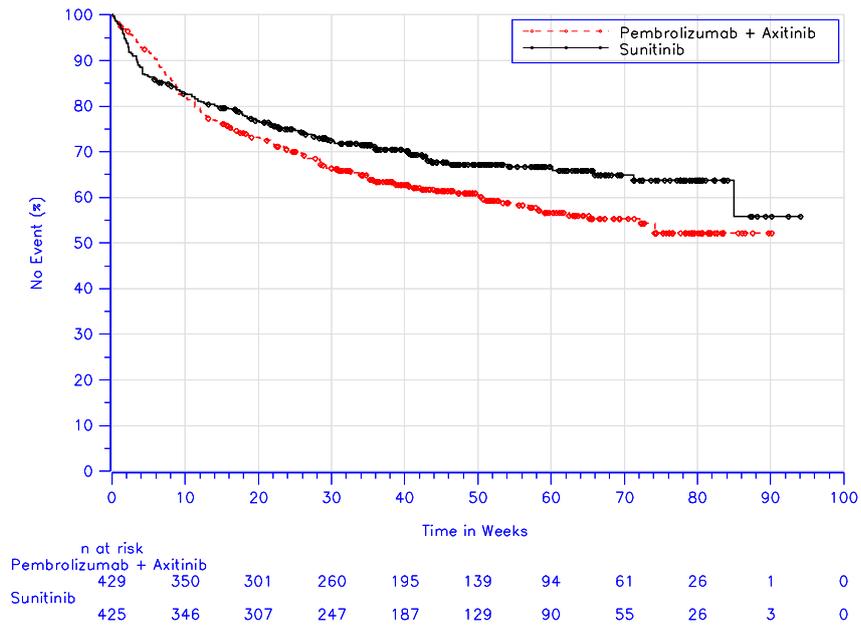
Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
		(75.8)	[12.0; 16.1]		(70.6)	[7.0; 11.6]	[0.82; 1.12]	
Discontinuation due to Adverse Event	429	131 (30.5)	Not reached [86.1; -]	425	59 (13.9)	Not reached [-; -]	2.17 [1.60; 2.95]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
 b: Number of patients: all-subjects-as-treated  
 c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
 d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate  
 e: Two-sided p-value (Wald test)  
 CI: Confidence Interval.



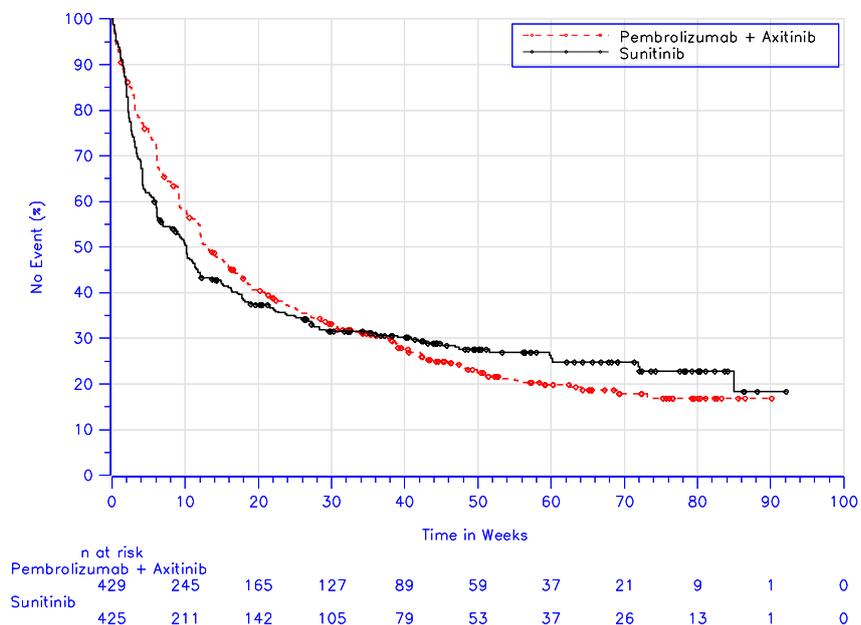
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 39: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



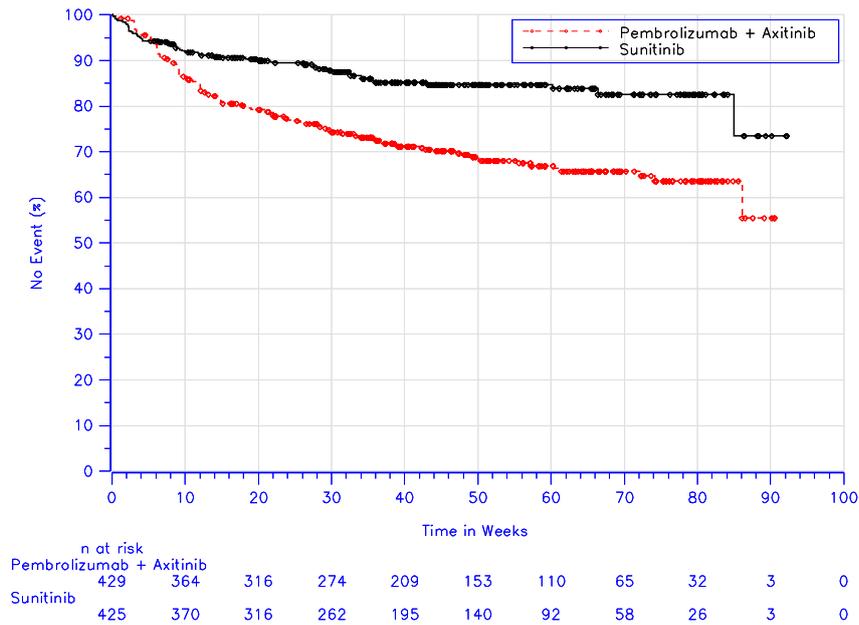
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 40: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 41: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 42: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**Anhang 4-G4.4.2: Unerwünschte Ereignisse (gegliedert nach SOC) – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)**

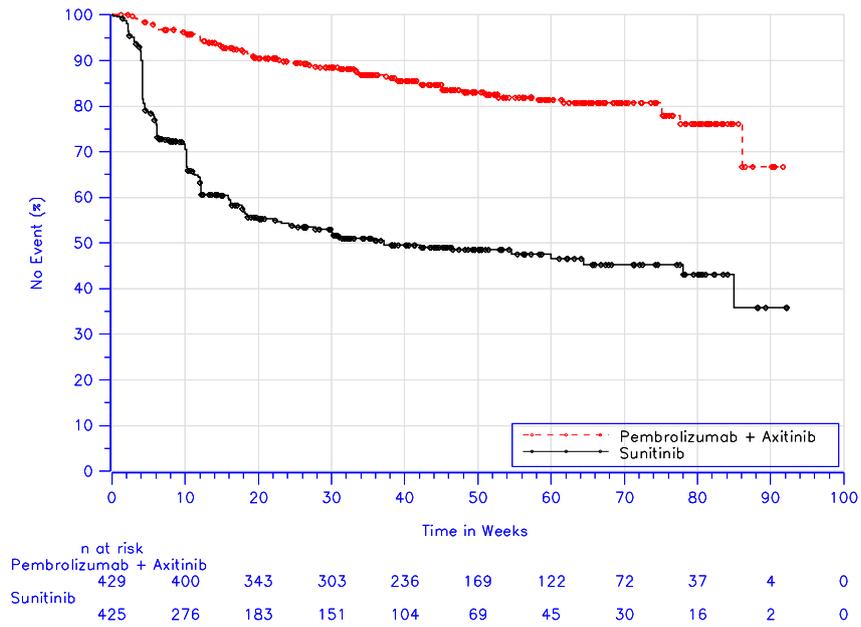
*Unerwünschte Ereignisse gesamt (SOC)*

Tabelle 4G-127: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
Blood and lymphatic system disorders	429	69 (16.1)	Not reached [86.1; -]	425	202 (47.5)	37.1 [22.0; 85.0]	0.23 [0.17; 0.30]	< 0.001
Cardiac disorders	429	47 (11.0)	Not reached [-; -]	425	35 (8.2)	Not reached [-; -]	1.23 [0.80; 1.91]	0.350
Congenital, familial and genetic disorders	429	1 (0.2)	Not reached [-; -]	425	2 (0.5)	Not reached [-; -]	0.45 [0.04; 4.97]	0.515
Ear and labyrinth disorders	429	21 (4.9)	Not reached [-; -]	425	8 (1.9)	Not reached [-; -]	2.45 [1.08; 5.53]	0.031
Endocrine disorders	429	185 (43.1)	65.0 [42.1; -]	425	143 (33.6)	78.1 [60.3; -]	1.24 [1.00; 1.55]	0.052
Eye disorders	429	43 (10.0)	Not reached [-; -]	425	56 (13.2)	Not reached [87.1; -]	0.65 [0.43; 0.97]	0.033
Gastrointestinal disorders	429	334	9.7	425	334	2.9	0.75	< 0.001

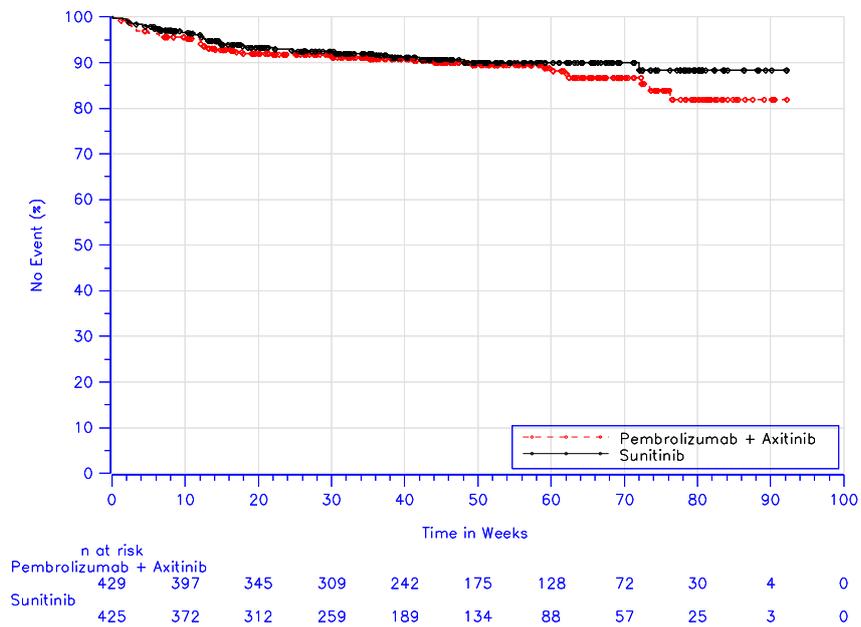
Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Adverse Events	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup>
(77.9)			[7.4; 12.3]	(78.6)		[2.3; 3.6]	[0.64; 0.87]	
General disorders and administration site conditions	429	276 (64.3)	15.0 [9.1; 21.1]	425	301 (70.8)	4.1 [3.7; 6.1]	0.75 [0.64; 0.88]	< 0.001
Hepatobiliary disorders	429	50 (11.7)	Not reached [-; -]	425	40 (9.4)	Not reached [-; -]	1.14 [0.75; 1.73]	0.537
Immune system disorders	429	9 (2.1)	Not reached [-; -]	425	7 (1.6)	Not reached [-; -]	1.07 [0.40; 2.87]	0.897
Infections and infestations	429	192 (44.8)	54.0 [48.3; 74.4]	425	173 (40.7)	54.0 [44.0; -]	0.98 [0.80; 1.20]	0.847
Injury, poisoning and procedural complications	429	47 (11.0)	Not reached [-; -]	425	38 (8.9)	Not reached [-; -]	1.08 [0.70; 1.66]	0.727
Investigations	429	252 (58.7)	23.1 [18.1; 27.9]	425	228 (53.6)	16.1 [12.0; 28.3]	0.92 [0.77; 1.10]	0.358
Metabolism and nutrition disorders	429	212 (49.4)	44.4 [29.7; 60.9]	425	205 (48.2)	36.6 [24.7; 72.9]	0.88 [0.73; 1.07]	0.199
Musculoskeletal and connective tissue disorders	429	219 (51.0)	42.7 [31.9; 55.9]	425	163 (38.4)	Not reached [47.3; -]	1.30 [1.06; 1.59]	0.012
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	429	12 (2.8)	Not reached [-; -]	425	16 (3.8)	Not reached [-; -]	0.66 [0.31; 1.40]	0.278
Nervous system disorders	429	182 (42.4)	Not reached [51.0; -]	425	227 (53.4)	19.1 [11.7; 38.1]	0.61 [0.50; 0.74]	< 0.001
Psychiatric disorders	429	80 (18.6)	Not reached [-; -]	425	69 (16.2)	Not reached [85.0; -]	1.05 [0.76; 1.45]	0.757
Renal and urinary disorders	429	141 (32.9)	Not reached [86.0; -]	425	92 (21.6)	Not reached [-; -]	1.46 [1.12; 1.90]	0.005
Reproductive system and breast disorders	429	27 (6.3)	Not reached [-; -]	425	19 (4.5)	Not reached [-; -]	1.27 [0.71; 2.29]	0.418
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	429	247 (57.6)	28.1 [20.6; 39.3]	425	170 (40.0)	Not reached [59.3; -]	1.57 [1.29; 1.91]	< 0.001
Skin and subcutaneous tissue disorders	429	241 (56.2)	25.0 [16.3; 36.3]	425	278 (65.4)	9.7 [8.1; 11.1]	0.67 [0.56; 0.80]	< 0.001
Vascular disorders	429	207 (48.3)	51.3 [25.1	425	215 (50.6)	24.3 [12.1; 58.9]	0.89 [0.74; 1.08]	0.253

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
b: Number of patients: all-subjects-as-treated  
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate  
e: Two-sided p-value (Wald test)  
CI: Confidence Interval.



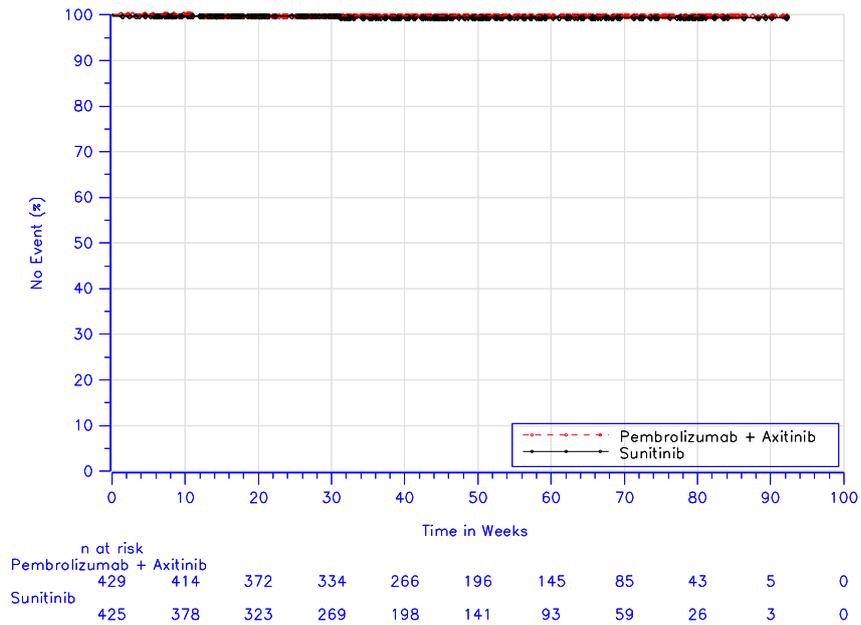
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 43: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



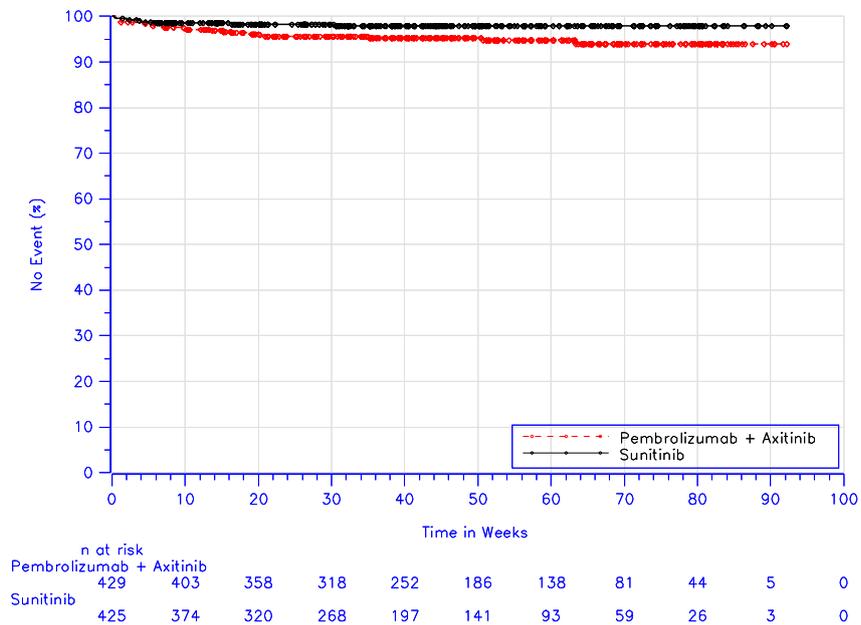
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 44: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



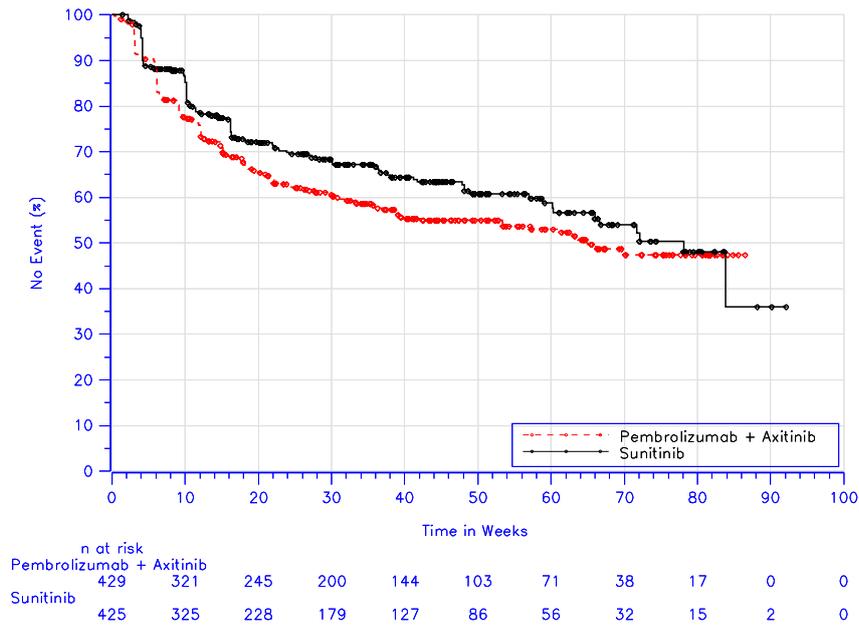
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 45: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Angeborene Fehlbildungen, Erbkrankheiten und genetische Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



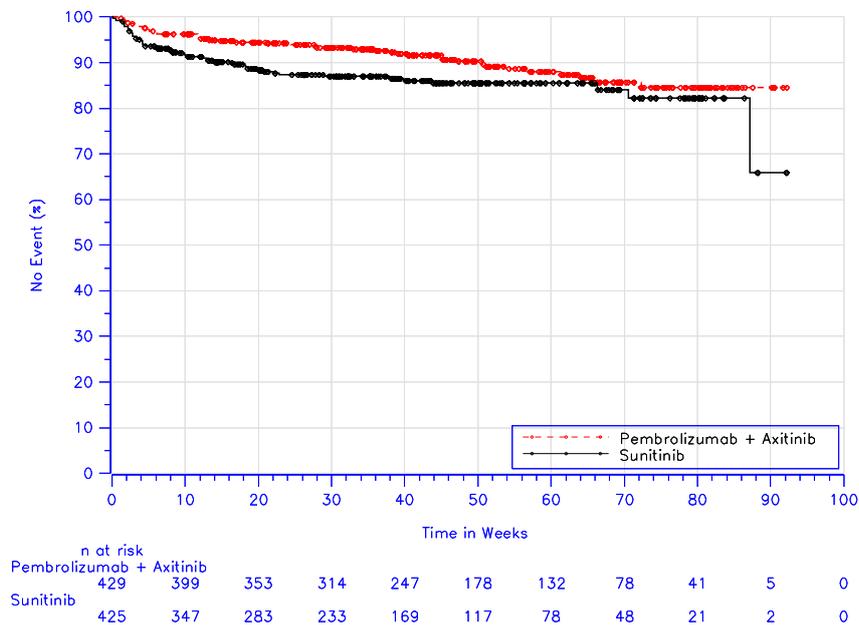
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 46: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



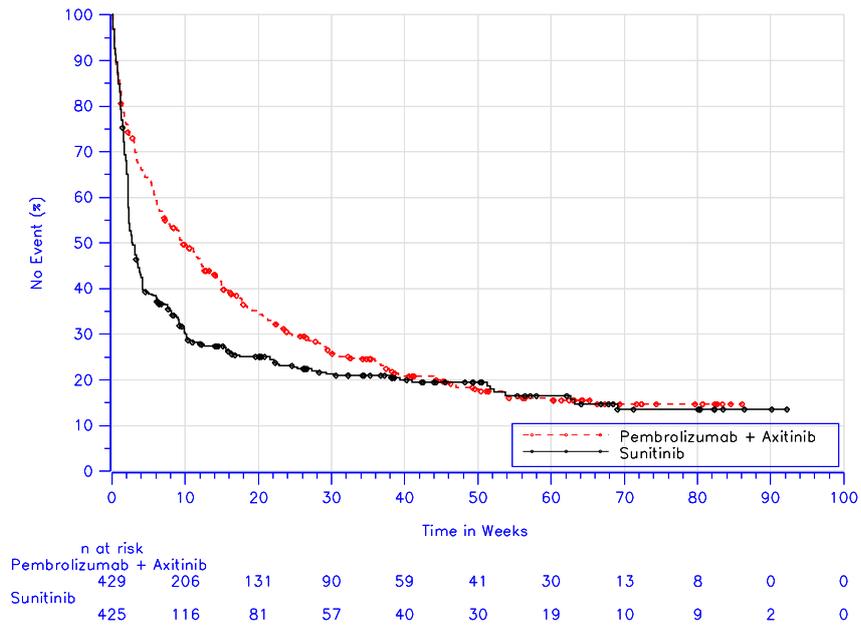
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 47: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



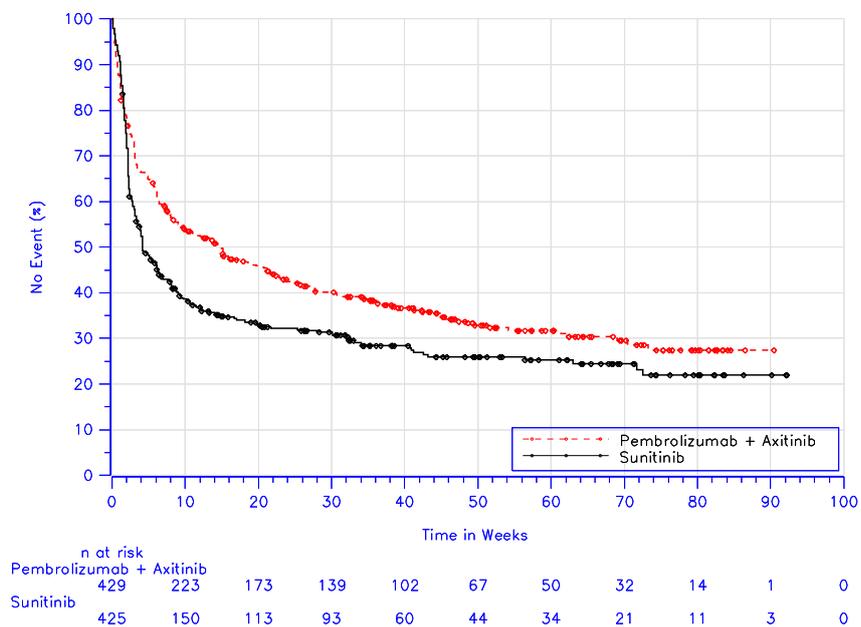
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 48: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



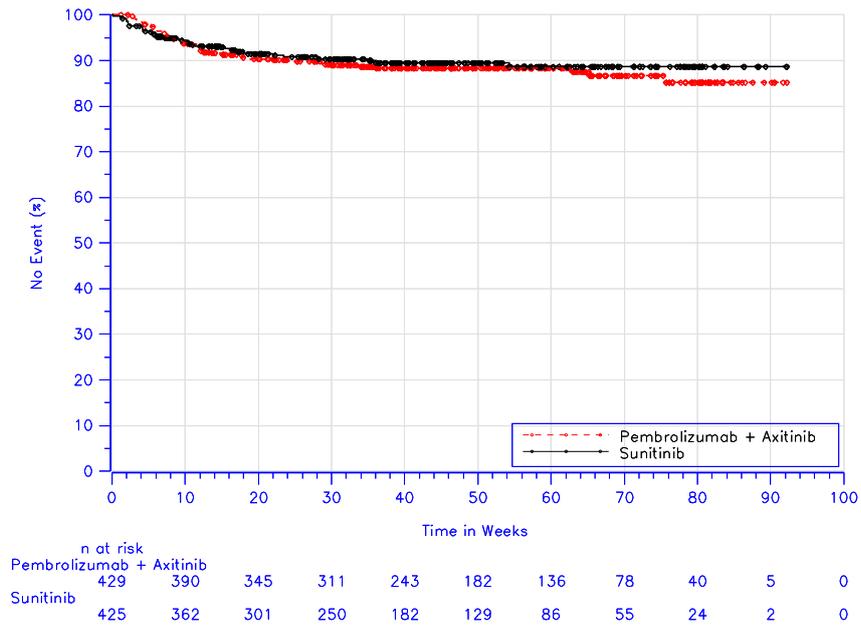
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 49: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



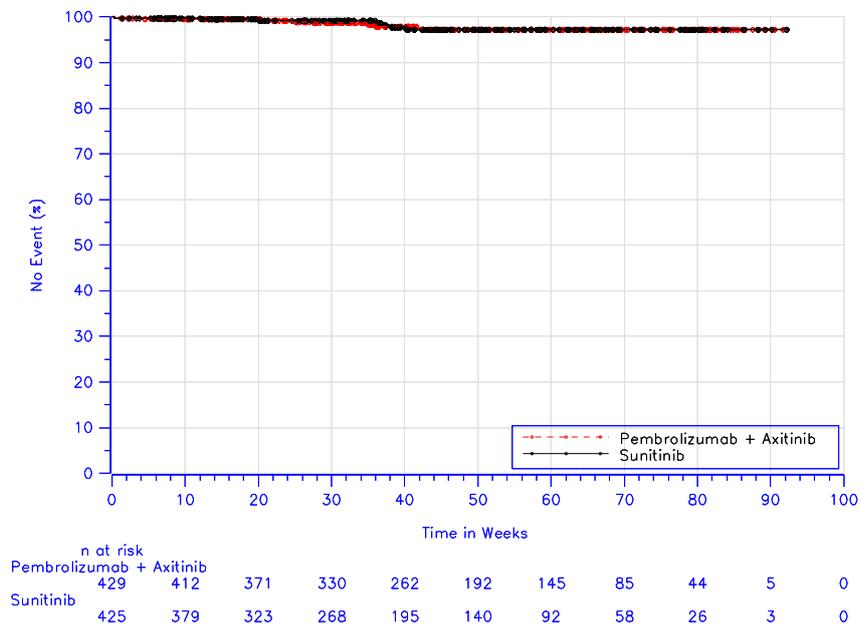
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 50: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



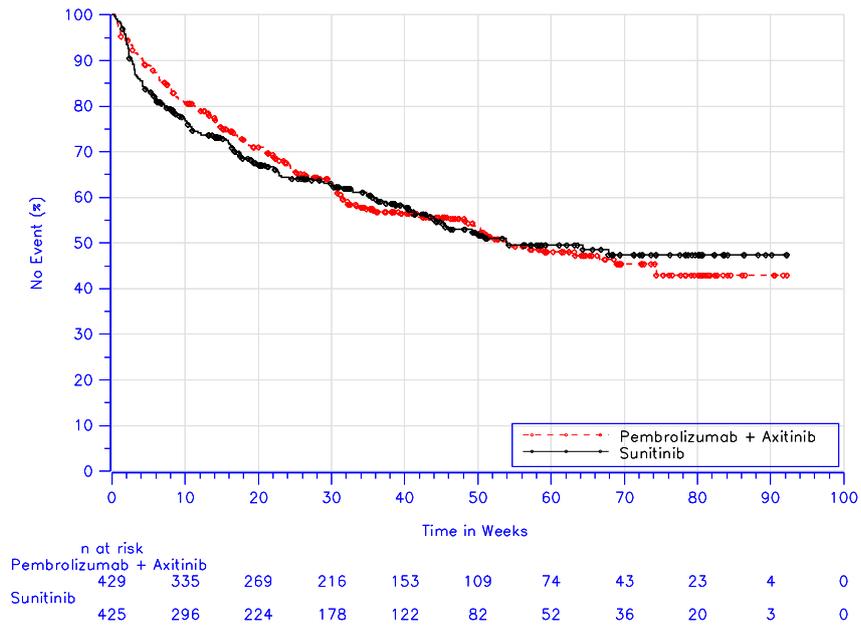
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 51: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



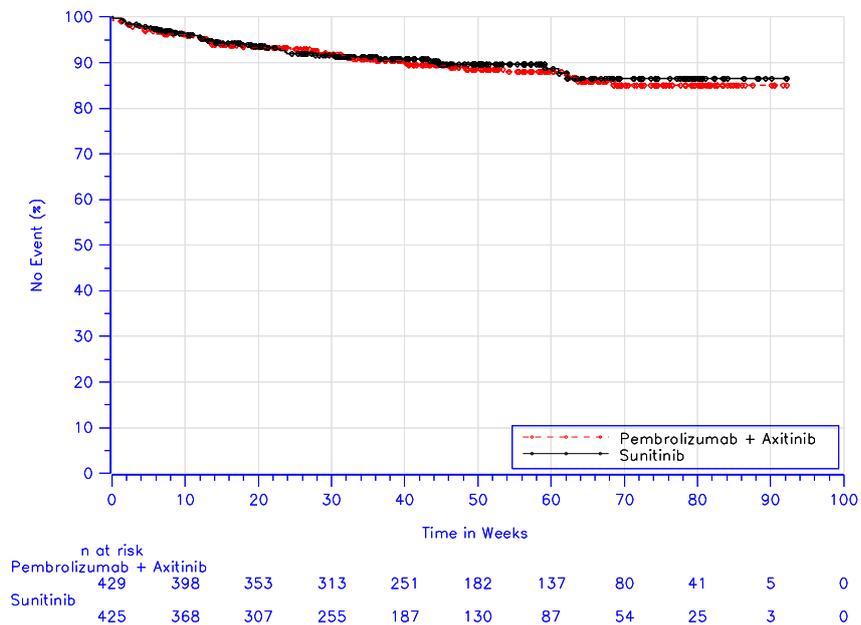
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 52: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



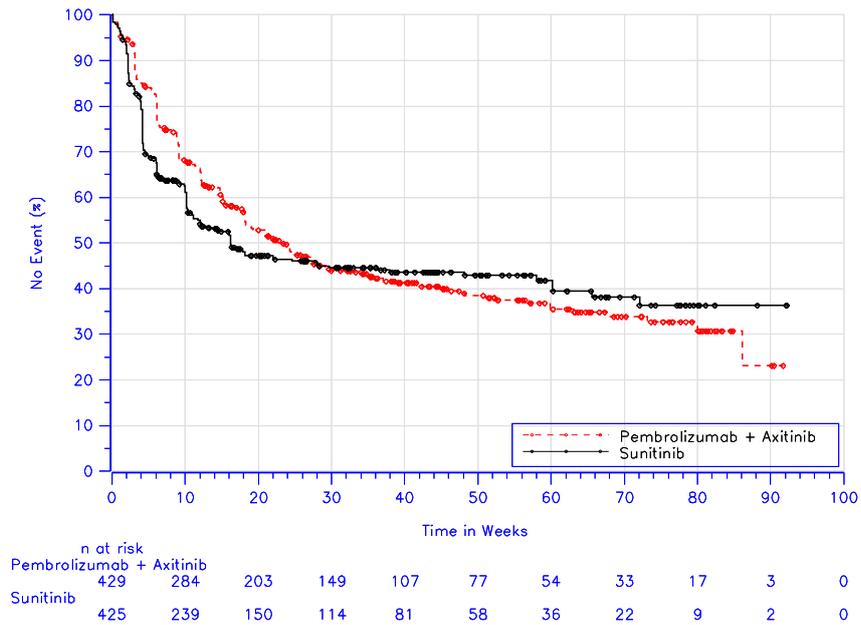
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 53: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



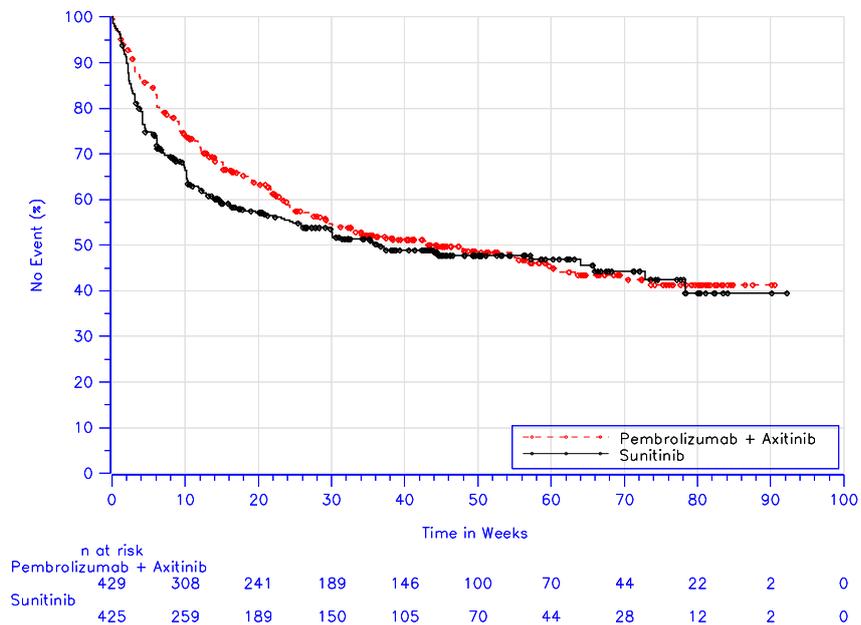
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 54: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



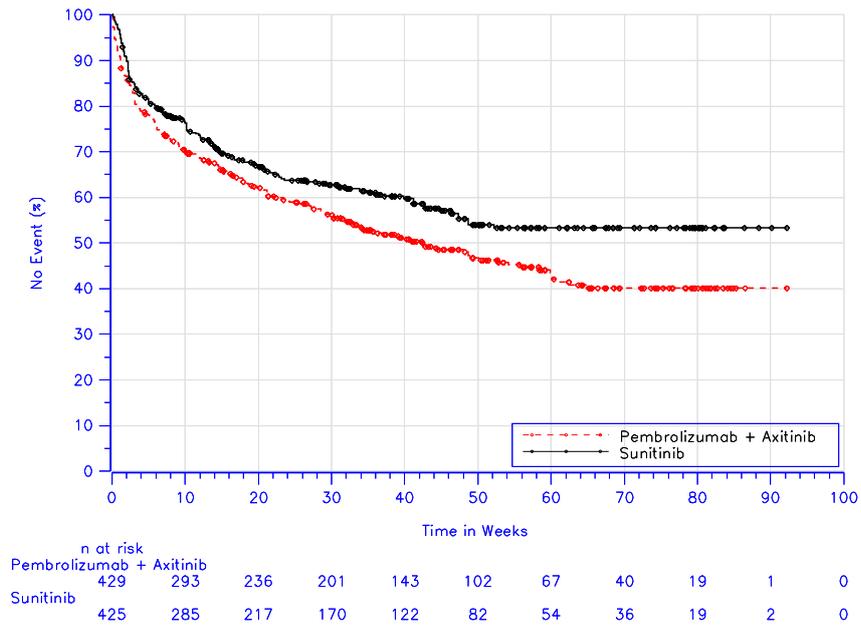
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 55: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



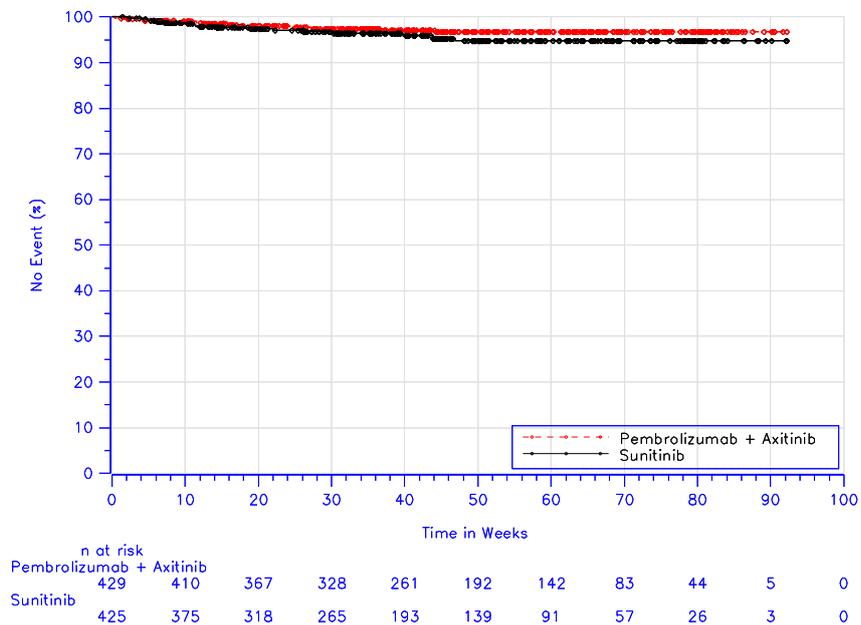
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 56: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



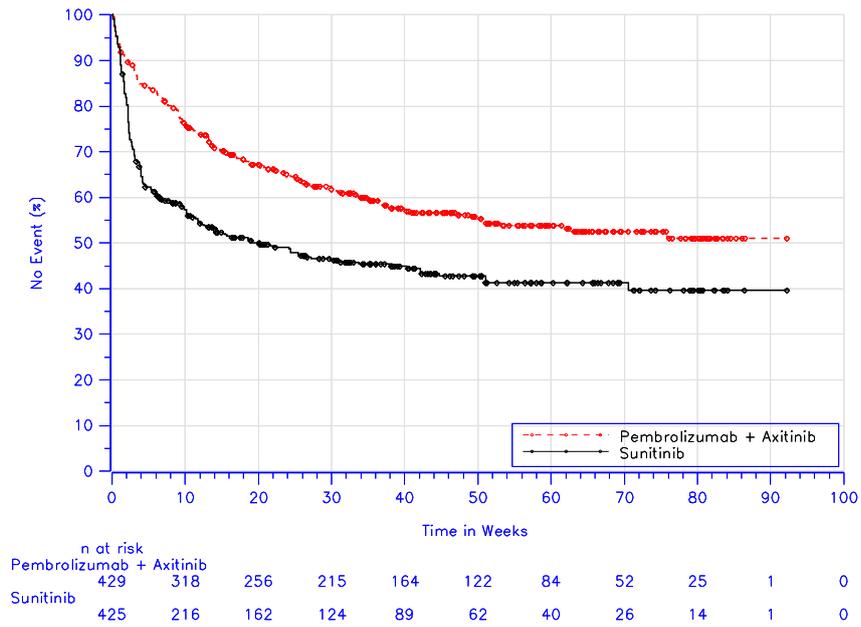
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 57: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



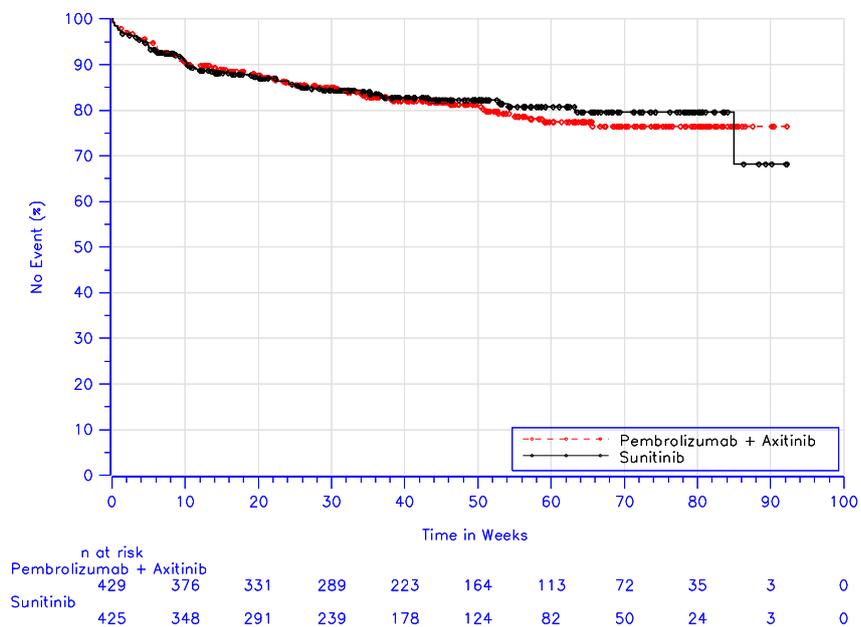
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 58: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



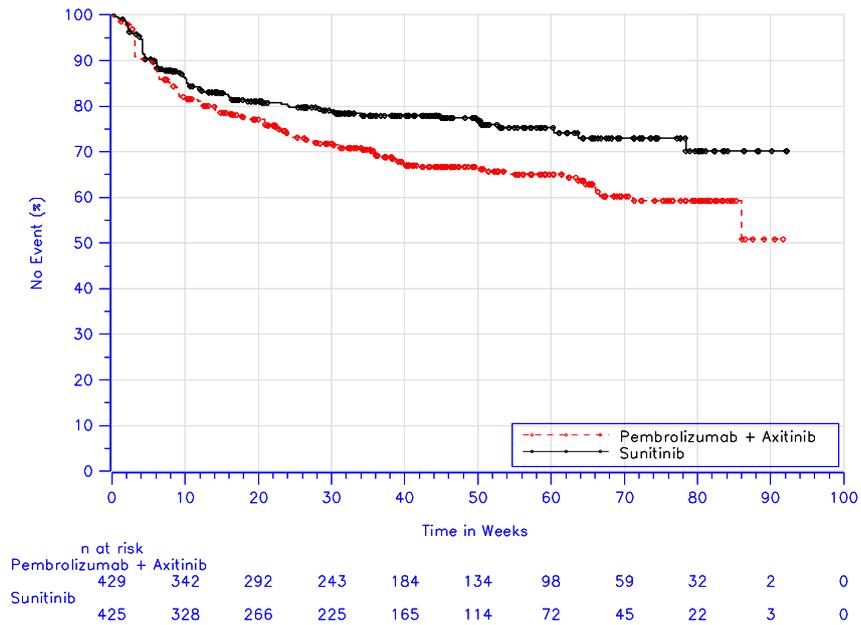
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 59: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



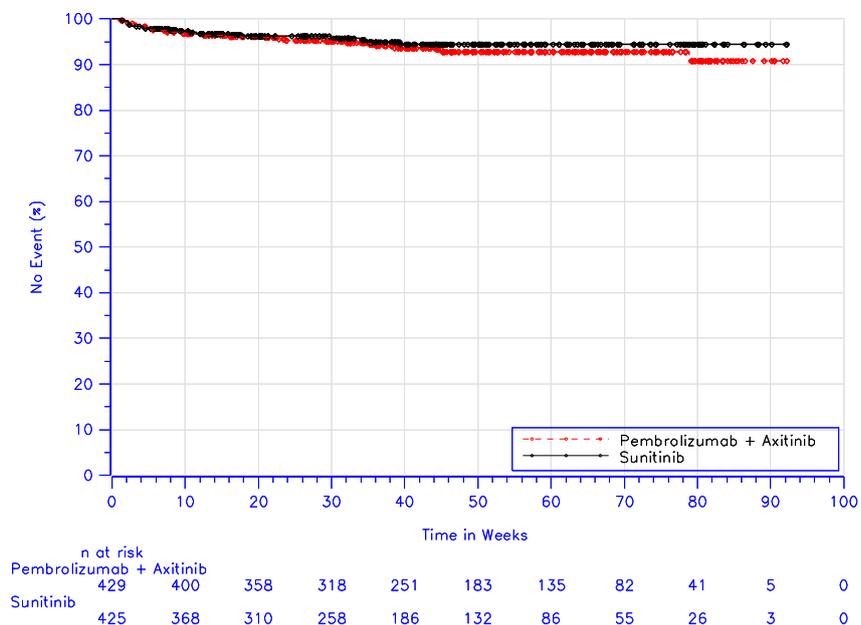
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 60: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



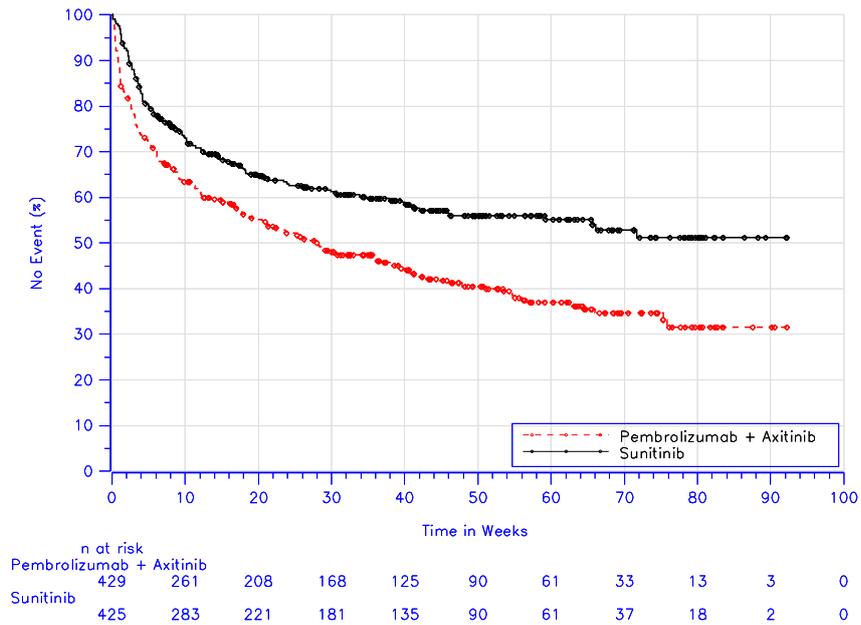
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 61: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



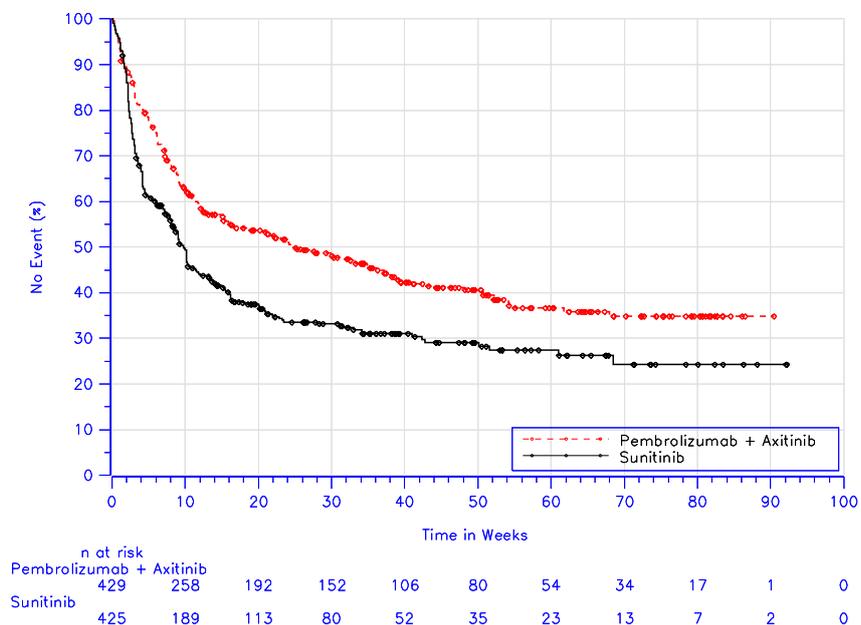
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 62: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



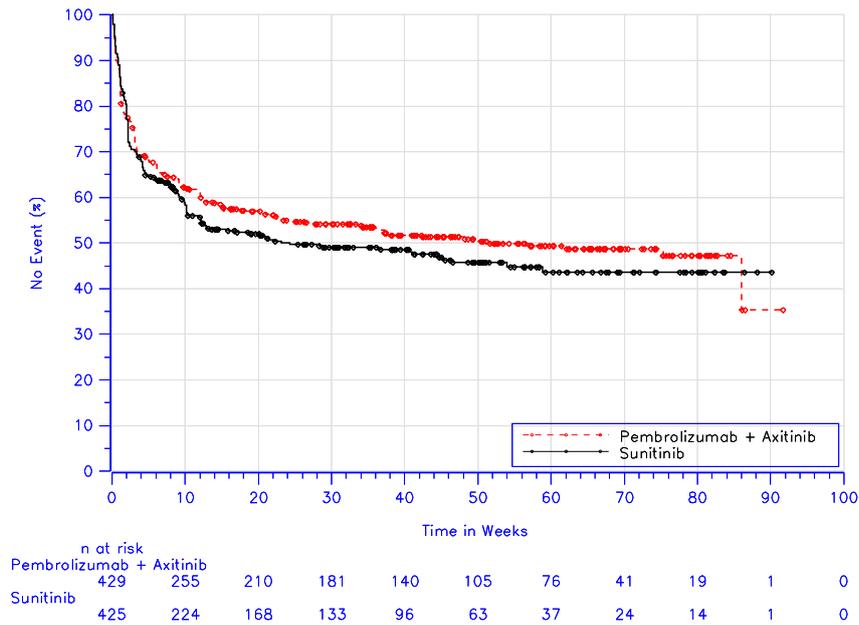
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 63: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 64: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 65: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßkrankungen“ bei unerwünschten Ereignissen gesamt (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

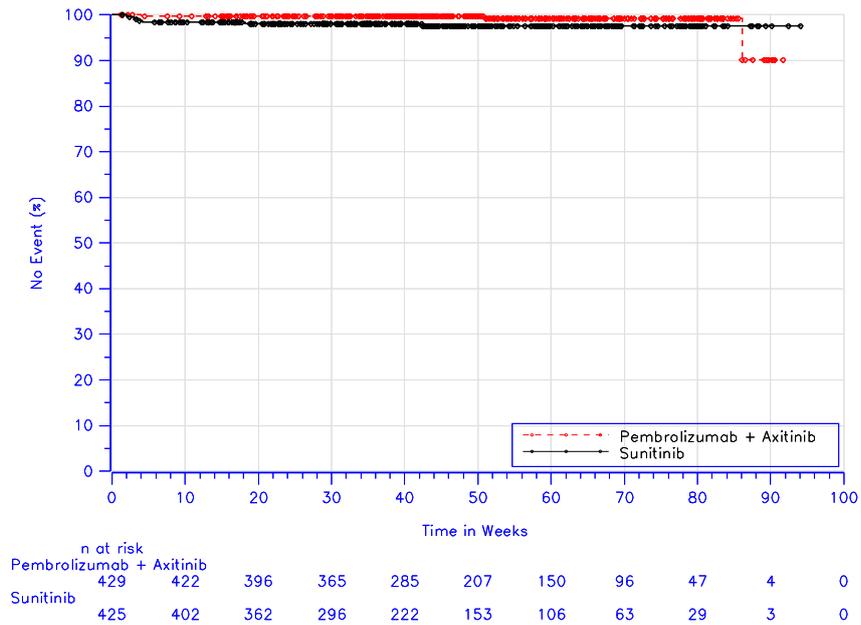
**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC)**

Tabelle 4G-128:: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
Serious Adverse Events								
Blood and lymphatic system disorders	429	3 (0.7)	Not reached [-; -]	425	9 (2.1)	Not reached [-; -]	0.30 [0.08; 1.13]	0.075
Cardiac disorders	429	15 (3.5)	Not reached [-; -]	425	13 (3.1)	Not reached [-; -]	1.09 [0.52; 2.28]	0.830
Endocrine disorders	429	11 (2.6)	Not reached [-; -]	425	2 (0.5)	Not reached [-; -]	5.02 [1.11; 22.67]	0.036
Eye disorders	429	1 (0.2)	Not reached [-; -]	425	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gastrointestinal disorders	429	28 (6.5)	Not reached [-; -]	425	26 (6.1)	Not reached [-; -]	0.96 [0.56; 1.64]	0.889
General disorders and administration site conditions	429	14 (3.3)	Not reached [-; -]	425	16 (3.8)	Not reached [-; -]	0.80 [0.39; 1.63]	0.531
Hepatobiliary disorders	429	19 (4.4)	Not reached [-; -]	425	8 (1.9)	Not reached [-; -]	2.23 [0.98; 5.10]	0.057
Immune system disorders	429	2 (0.5)	Not reached [-; -]	425	1 (0.2)	Not reached [-; -]	1.74 [0.16; 19.27]	0.651

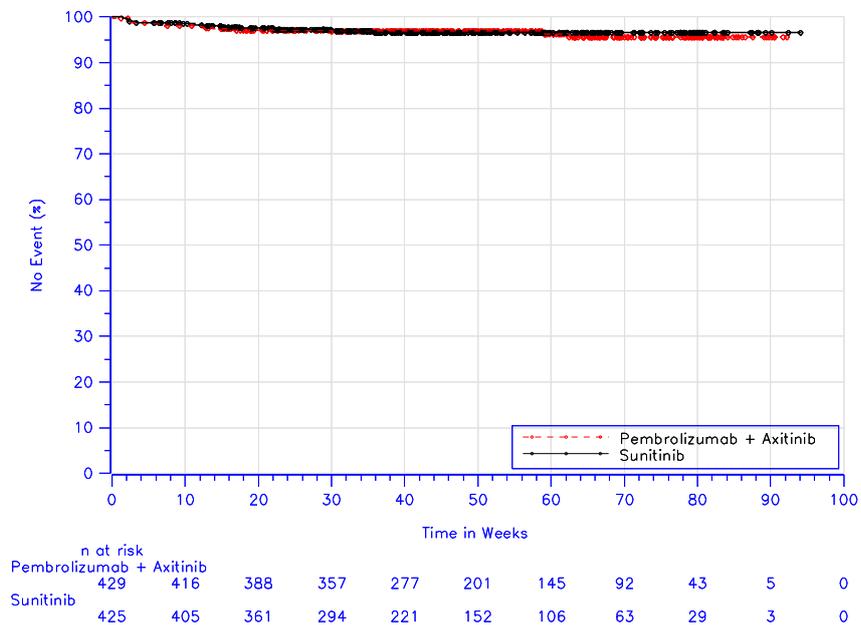
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
Not reached [-; -]								
Serious Adverse Events								
Infections and infestations	429	25 (5.8)	Not reached [-; -]	425	33 (7.8)	Not reached [-; -]	0.67 [0.40; 1.13]	0.137
Injury, poisoning and procedural complications	429	7 (1.6)	Not reached [-; -]	425	7 (1.6)	Not reached [-; -]	0.90 [0.31; 2.56]	0.839
Investigations	429	13 (3.0)	Not reached [-; -]	425	4 (0.9)	Not reached [-; -]	3.13 [1.02; 9.61]	0.046
Metabolism and nutrition disorders	429	21 (4.9)	Not reached [-; -]	425	15 (3.5)	Not reached [-; -]	1.30 [0.67; 2.52]	0.437
Musculoskeletal and connective tissue disorders	429	13 (3.0)	Not reached [-; -]	425	4 (0.9)	Not reached [-; -]	2.99 [0.98; 9.19]	0.055
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	429	5 (1.2)	Not reached [-; -]	425	8 (1.9)	Not reached [-; -]	0.58 [0.19; 1.77]	0.336
Nervous system disorders	429	18 (4.2)	Not reached [-; -]	425	7 (1.6)	Not reached [-; -]	2.42 [1.01; 5.79]	0.048
Psychiatric disorders	429	1 (0.2)	Not reached [-; -]	425	2 (0.5)	Not reached [85.0; -]	0.39 [0.04; 4.37]	0.449
Renal and urinary disorders	429	18 (4.2)	Not reached [-; -]	425	7 (1.6)	Not reached [-; -]	2.44 [1.02; 5.85]	0.045
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	429	22 (5.1)	Not reached [-; -]	425	13 (3.1)	Not reached [-; -]	1.51 [0.76; 3.00]	0.239
Skin and subcutaneous tissue disorders	429	6 (1.4)	Not reached [-; -]	425	2 (0.5)	Not reached [-; -]	2.75 [0.55; 13.64]	0.216
Vascular disorders	429	4 (0.9)	Not reached [-; -]	425	3 (0.7)	Not reached [-; -]	1.25 [0.28; 5.58]	0.773
a: Database Cutoff Date: 24AUG2018 b: Number of patients: all-subjects-as-treated c: From product-limit (Kaplan-Meier) method d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate e: Two-sided p-value (Wald test) CI: Confidence Interval; n.a. : not applicable when estimation not possible.								



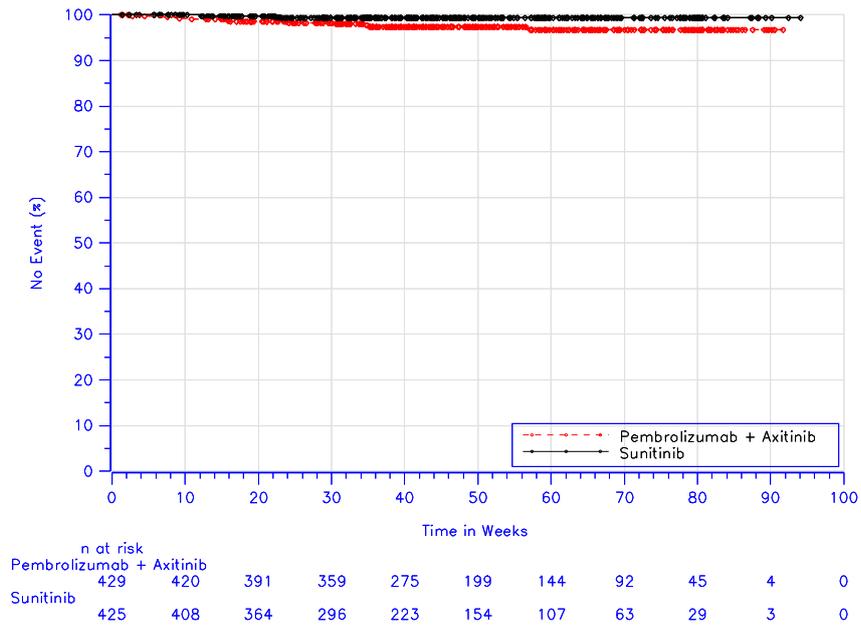
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 66: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



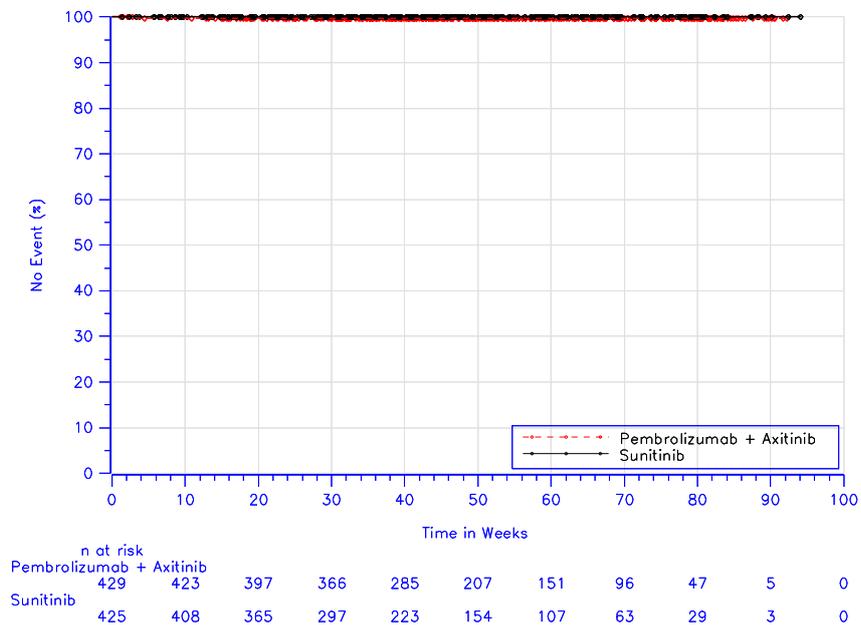
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 67: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



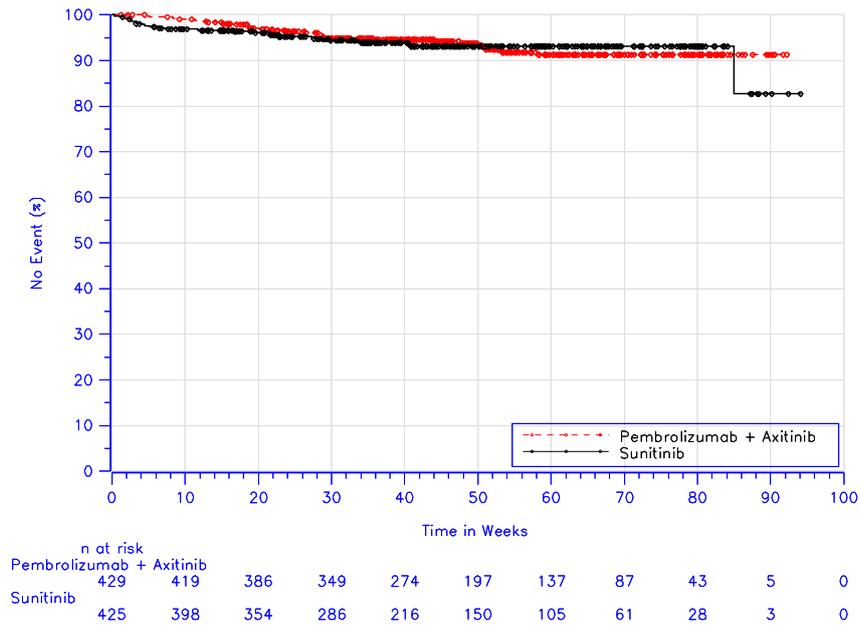
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 68: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



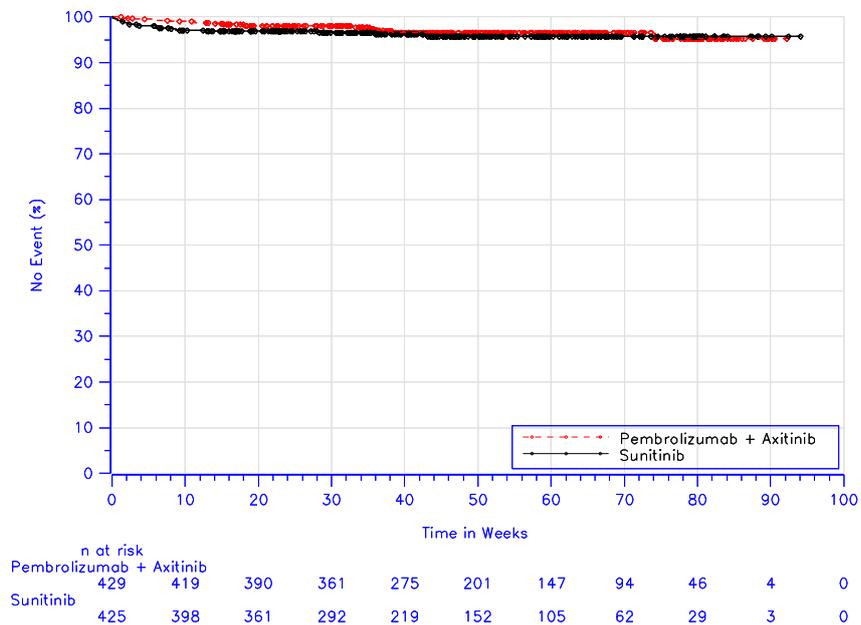
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 69: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



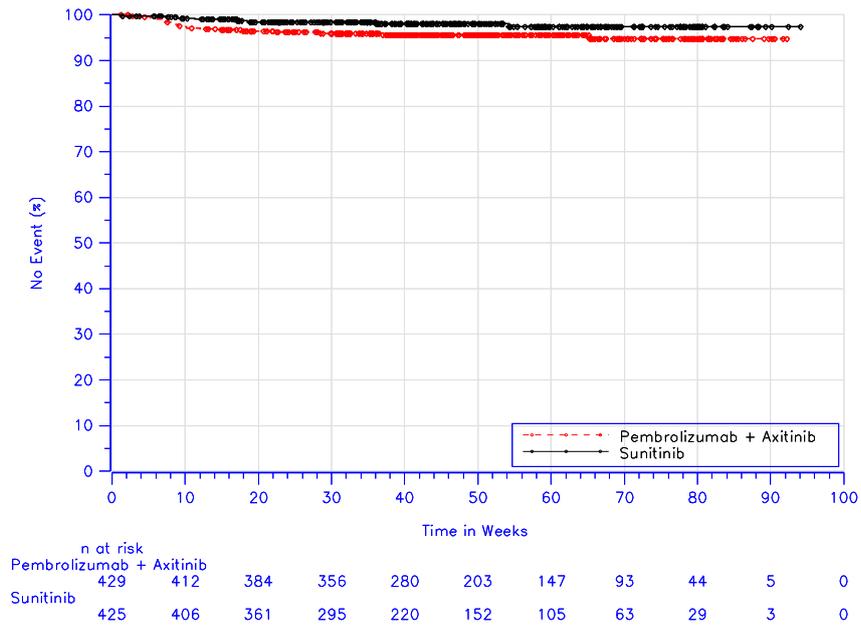
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 70: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



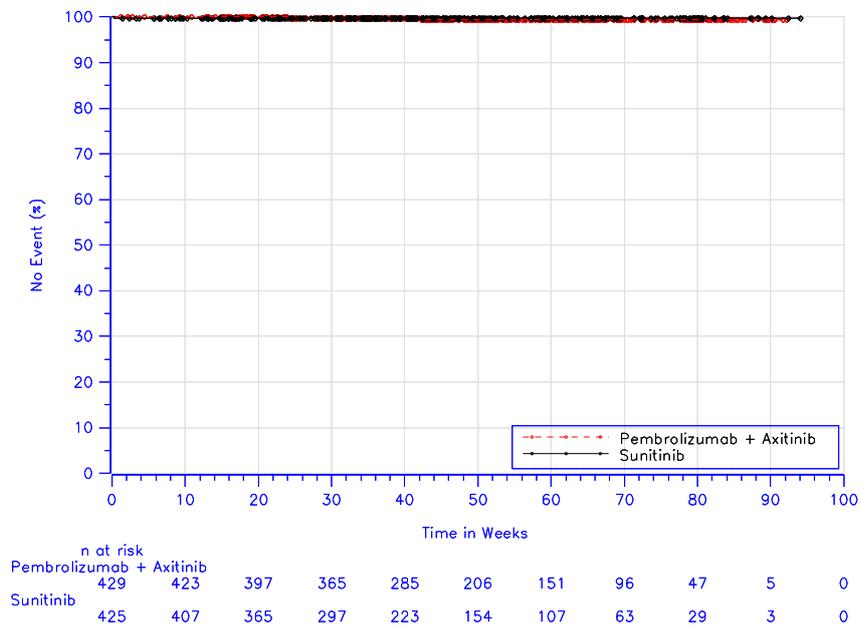
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 71: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



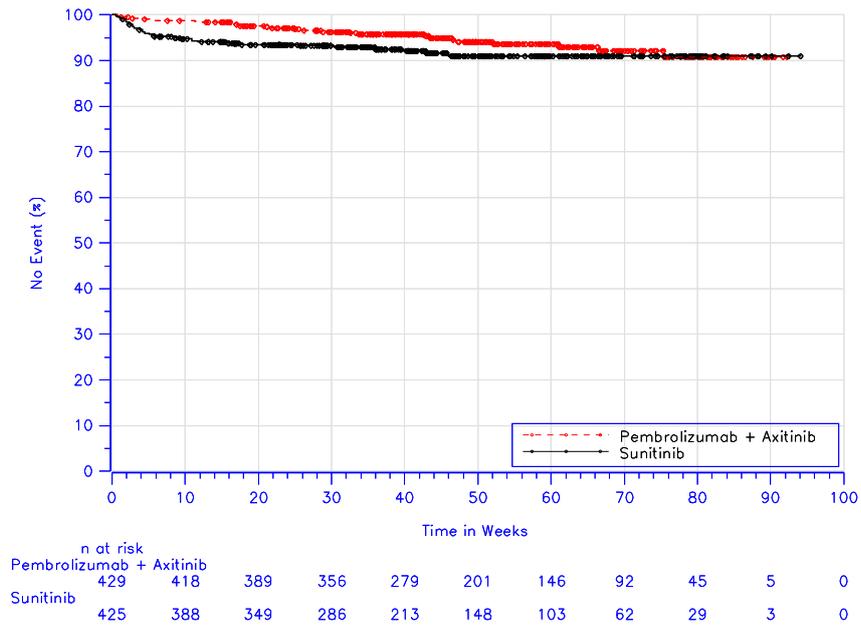
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 72: Überlebenszeitanalyse: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



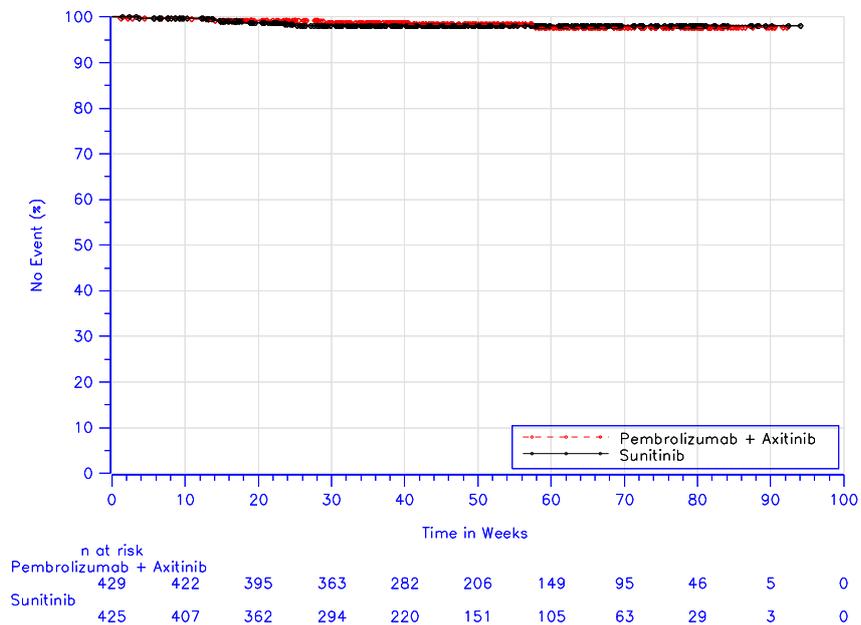
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 73: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



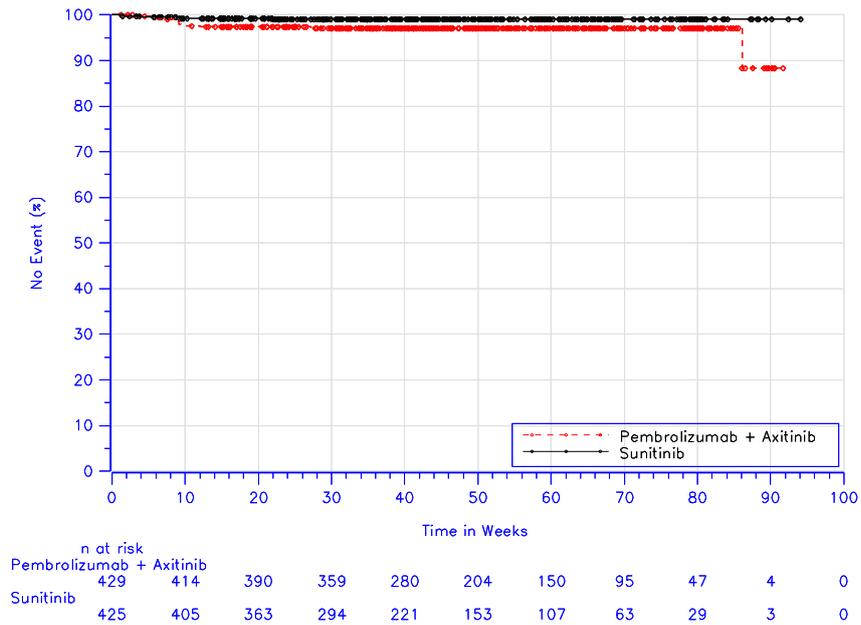
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 74: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



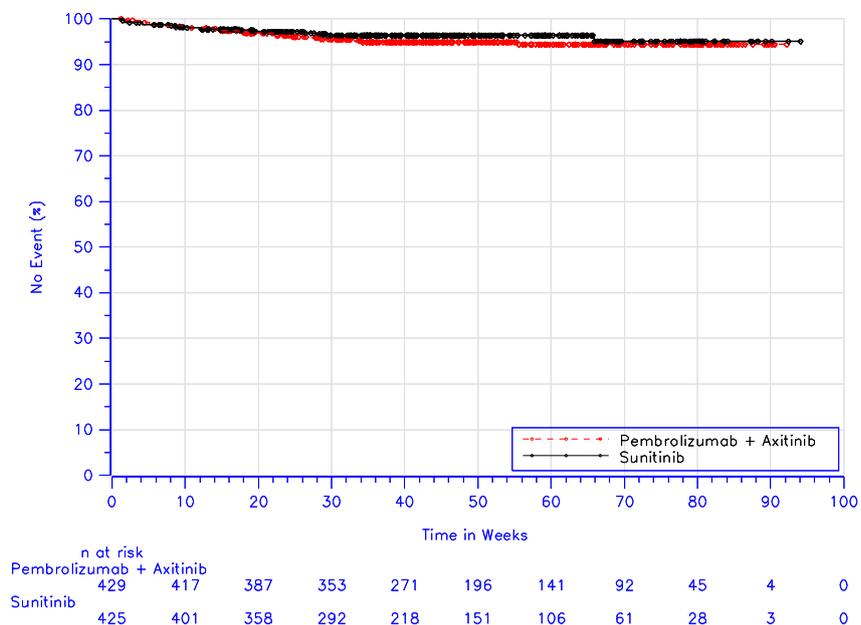
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 75: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



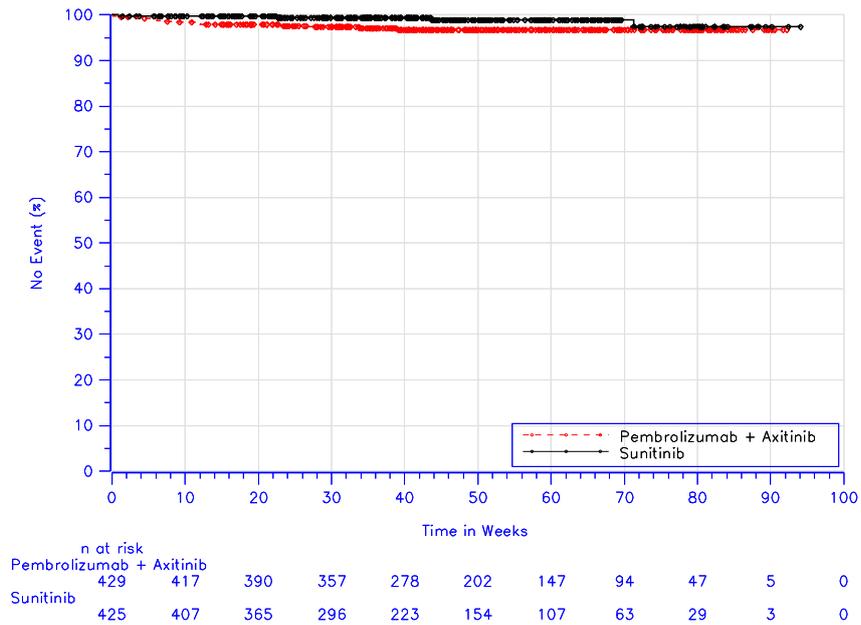
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 76: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



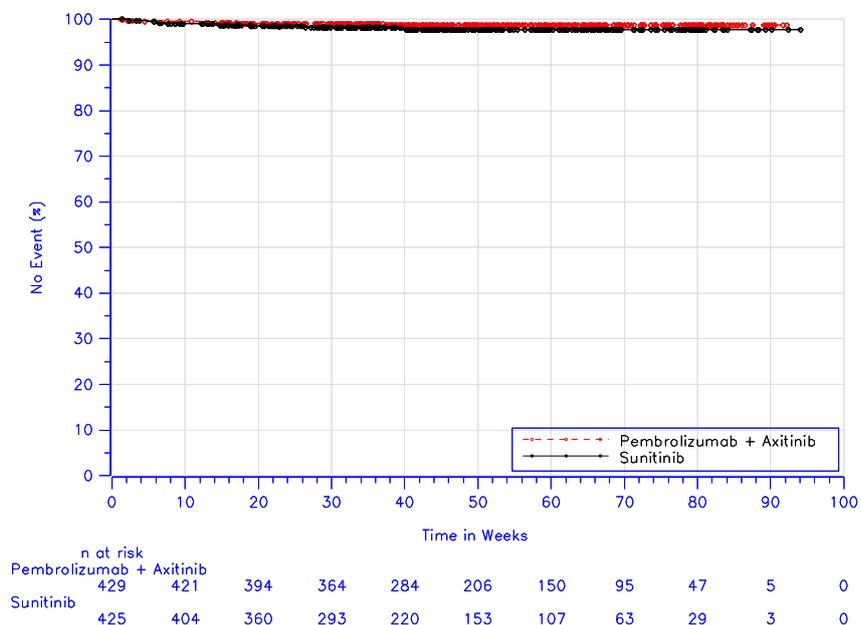
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 77: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



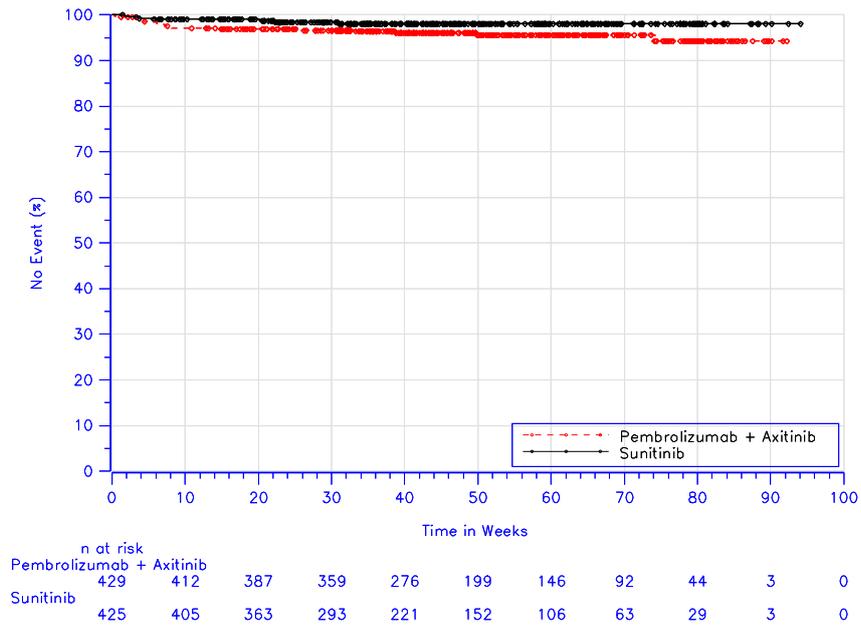
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 78: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



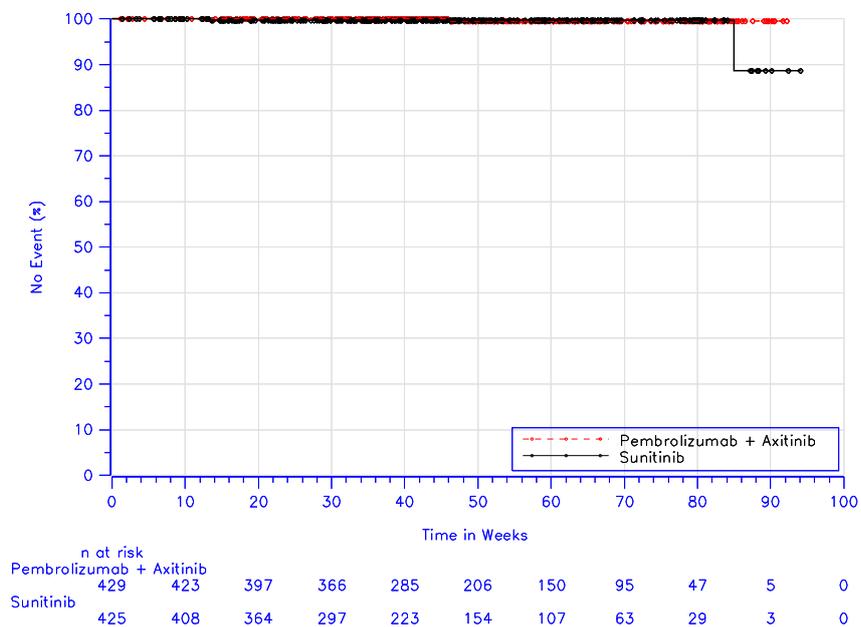
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 79: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



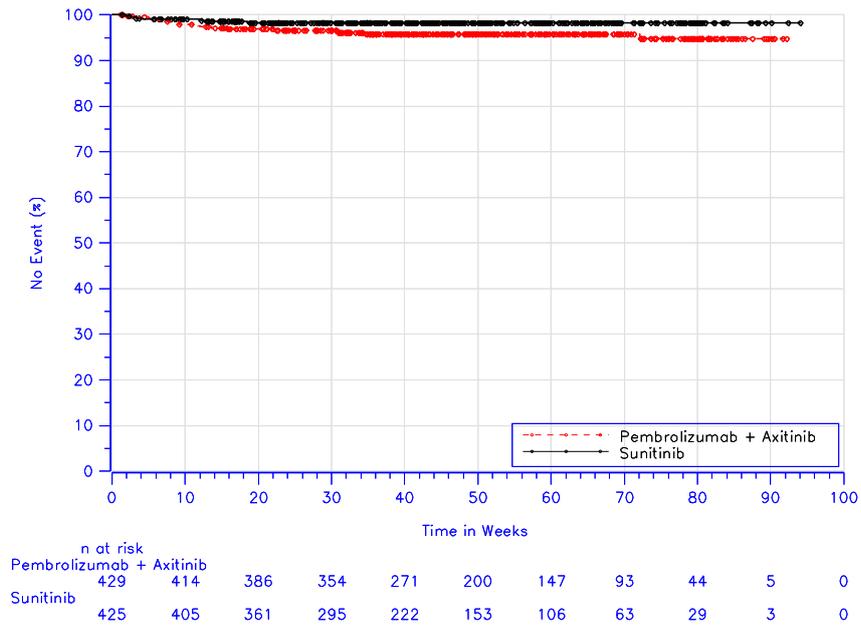
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 80: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



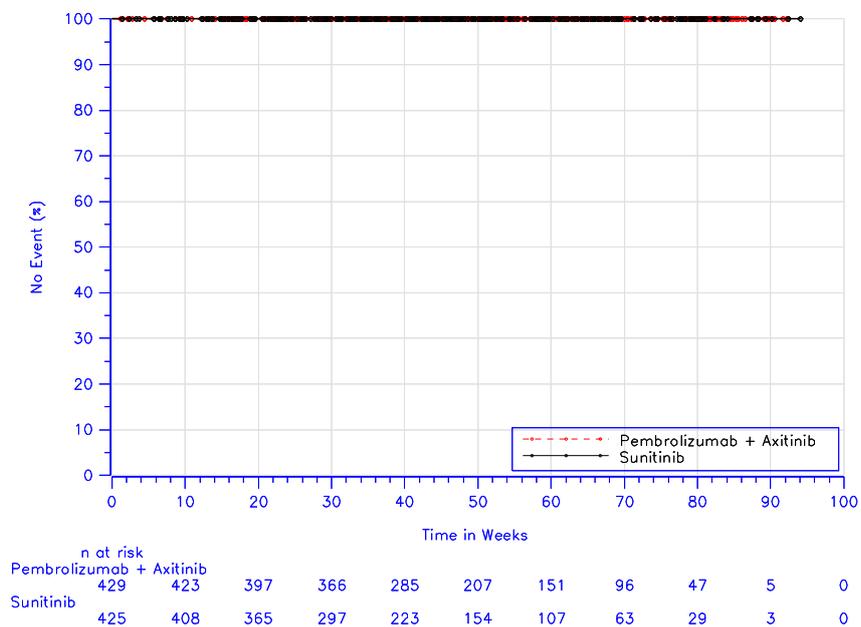
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 81: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



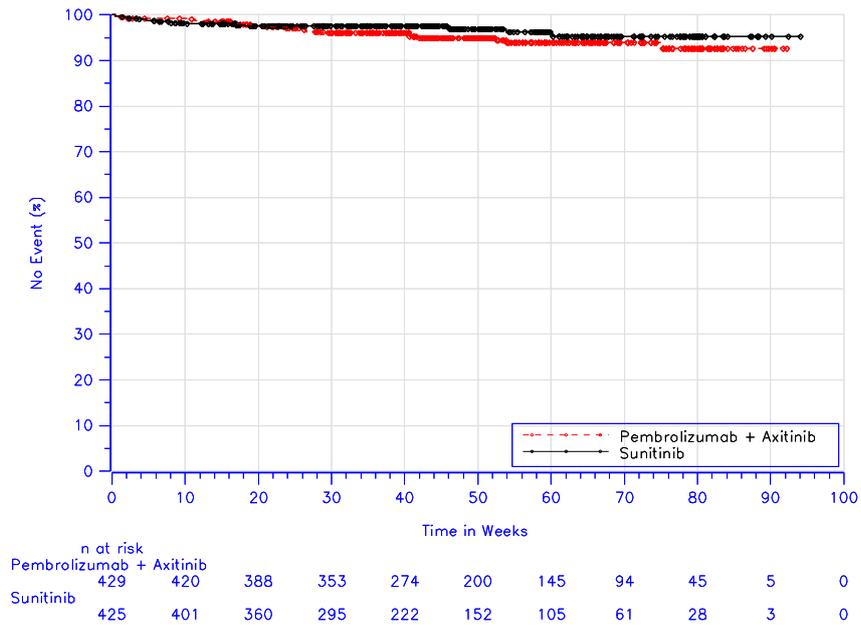
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 82: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



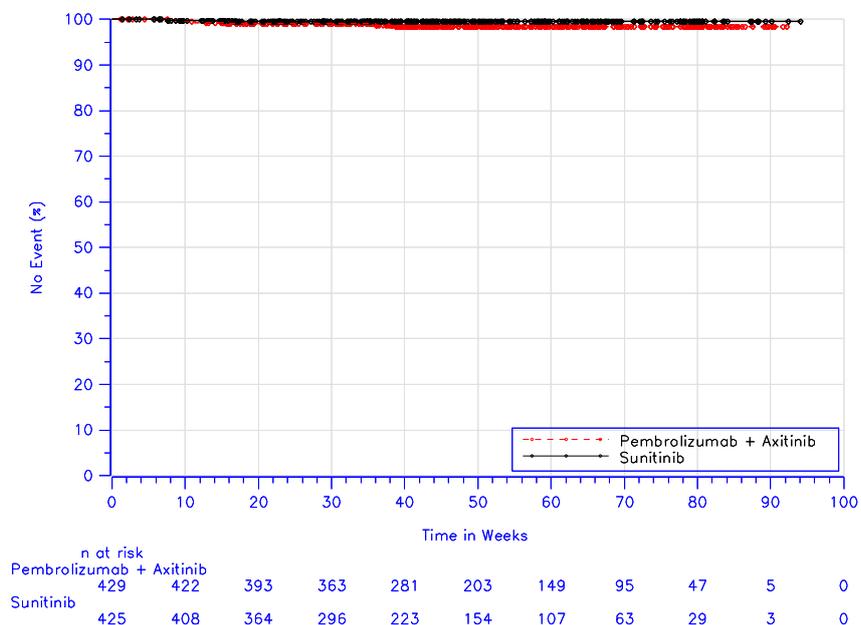
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 83: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



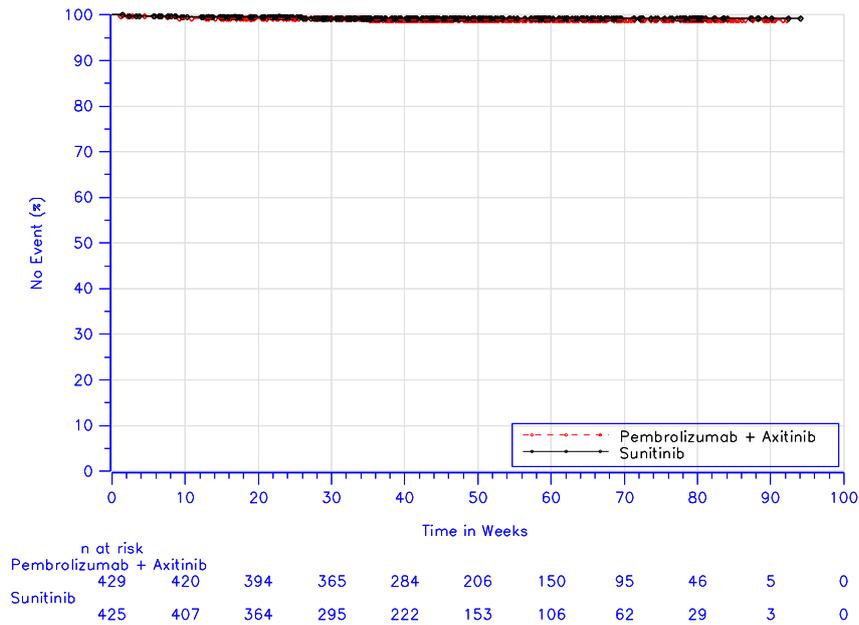
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 84: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 85: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 86: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC)**

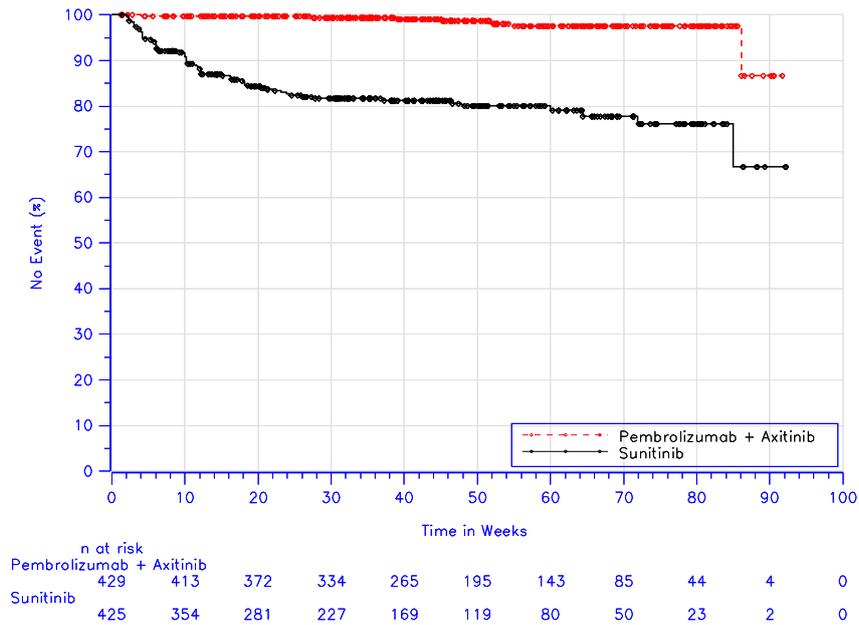
Tabelle 4G-129: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	Adverse Events	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>	
Blood and lymphatic system disorders	429	7 (1.6)	Not reached [86.1; -]	425	77 (18.1)	Not reached [85.0; -]	0.07 [0.03; 0.16]	< 0.001
Cardiac disorders	429	16 (3.7)	Not reached [-; -]	425	14 (3.3)	Not reached [-; -]	1.05 [0.51; 2.15]	0.900
Endocrine disorders	429	14 (3.3)	Not reached [-; -]	425	1 (0.2)	Not reached [-; -]	12.37 [1.63; 94.10]	0.015
Eye disorders	429	2 (0.5)	Not reached [-; -]	425	1 (0.2)	Not reached [-; -]	1.86 [0.17; 20.57]	0.611
Gastrointestinal disorders	429	63 (14.7)	Not reached [-; -]	425	60 (14.1)	Not reached [-; -]	0.89 [0.63; 1.27]	0.538
General disorders and administration site conditions	429	36 (8.4)	Not reached [-; -]	425	58 (13.6)	Not reached [-; -]	0.52 [0.35; 0.79]	0.002
Hepatobiliary disorders	429	28 (6.5)	Not reached [-; -]	425	12 (2.8)	Not reached [-; -]	2.15 [1.09; 4.22]	0.027
Immune system disorders	429	2	Not reached	425	2	Not reached	0.83	0.853

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

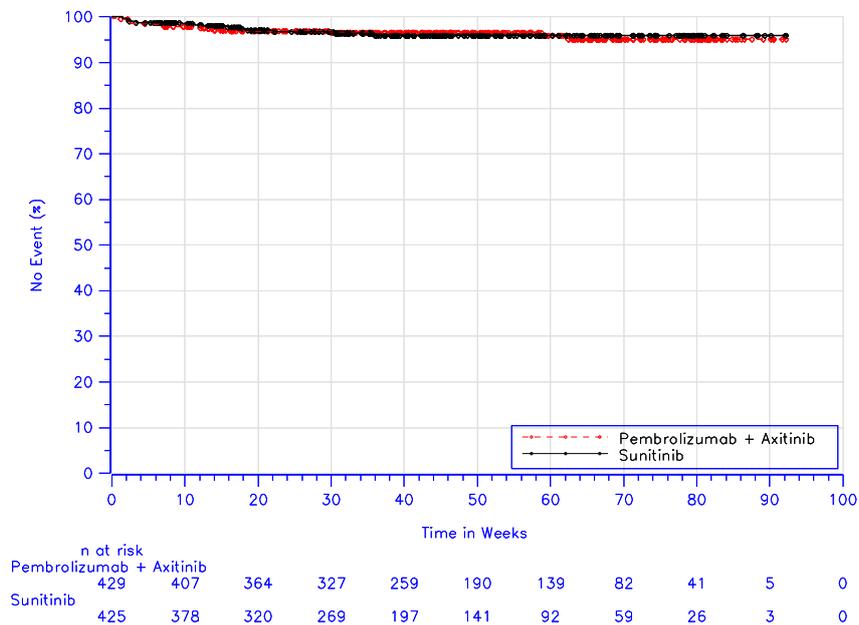
Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>		Pembrolizumab + Axitinib		Sunitinib		Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Adverse Grade 3-5	Events	Subjects with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks	Subjects with Event	Median Time <sup>c</sup> in Weeks	Hazard Ratio <sup>d</sup>	p-Value <sup>d,e</sup>
		N <sup>b</sup>	n (%)	N <sup>b</sup>	n (%)		
			[95 %-CI]		[95 %-CI]	[0.12; 5.92]	
		(0.5)	[-; -]	(0.5)	[-; -]		
Infections and infestations		429 31 (7.2)	Not reached [-; -]	425 42 (9.9)	Not reached [-; -]	0.64 [0.40; 1.01]	0.057
Injury, poisoning and procedural complications		429 7 (1.6)	Not reached [-; -]	425 7 (1.6)	Not reached [-; -]	0.87 [0.30; 2.47]	0.789
Investigations		429 95 (22.1)	Not reached [86.1; -]	425 81 (19.1)	Not reached [-; -]	1.03 [0.77; 1.39]	0.839
Metabolism and nutrition disorders		429 63 (14.7)	Not reached [-; -]	425 53 (12.5)	Not reached [-; -]	1.05 [0.73; 1.51]	0.797
Musculoskeletal and connective tissue disorders		429 25 (5.8)	Not reached [-; -]	425 19 (4.5)	Not reached [-; -]	1.16 [0.64; 2.10]	0.632
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		429 4 (0.9)	Not reached [-; -]	425 9 (2.1)	Not reached [-; -]	0.40 [0.12; 1.29]	0.126
Nervous system disorders		429 28 (6.5)	Not reached [-; -]	425 12 (2.8)	Not reached [-; -]	2.08 [1.06; 4.09]	0.034
Psychiatric disorders		429 3 (0.7)	Not reached [-; -]	425 5 (1.2)	Not reached [85.0; -]	0.46 [0.11; 1.93]	0.288
Renal and urinary disorders		429 30 (7.0)	Not reached [-; -]	425 16 (3.8)	Not reached [-; -]	1.77 [0.97; 3.25]	0.065
Reproductive system and breast disorders		429 1 (0.2)	Not reached [-; -]	425 1 (0.2)	Not reached [-; -]	0.85 [0.05; 13.75]	0.911
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		429 27 (6.3)	Not reached [-; -]	425 18 (4.2)	Not reached [-; -]	1.29 [0.71; 2.34]	0.407
Skin and subcutaneous tissue disorders		429 34 (7.9)	Not reached [-; -]	425 24 (5.6)	Not reached [-; -]	1.19 [0.71; 2.01]	0.509
Vascular disorders		429 99 (23.1)	Not reached [86.0; -]	425 84 (19.8)	Not reached [-; -]	1.13 [0.84; 1.51]	0.422

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
b: Number of patients: all-subjects-as-treated  
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate  
e: Two-sided p-value (Wald test)  
CI: Confidence Interval.



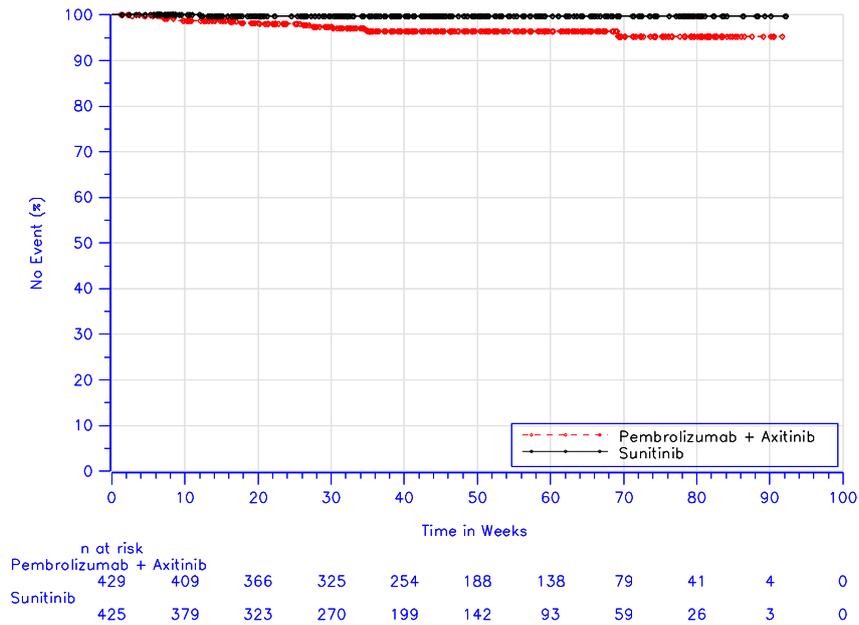
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 87: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



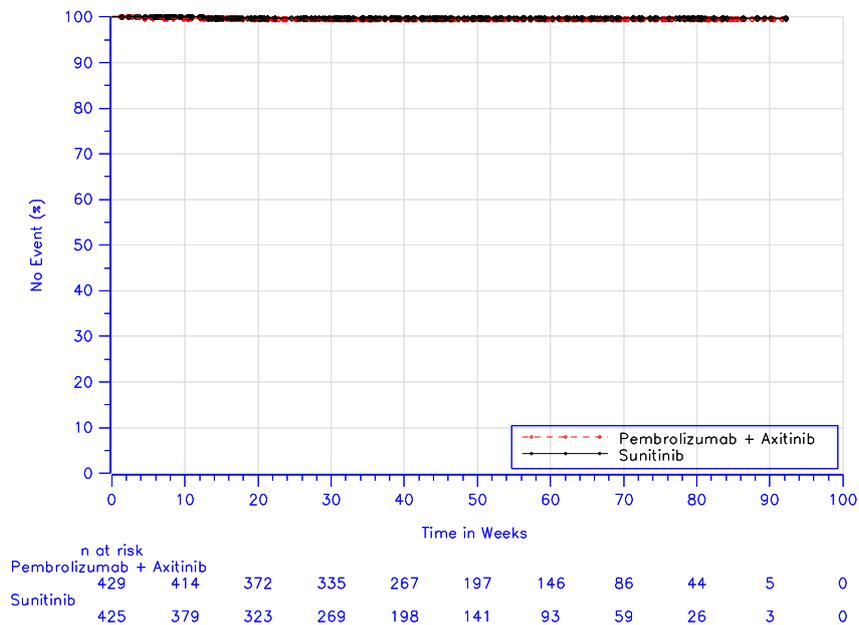
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 88: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



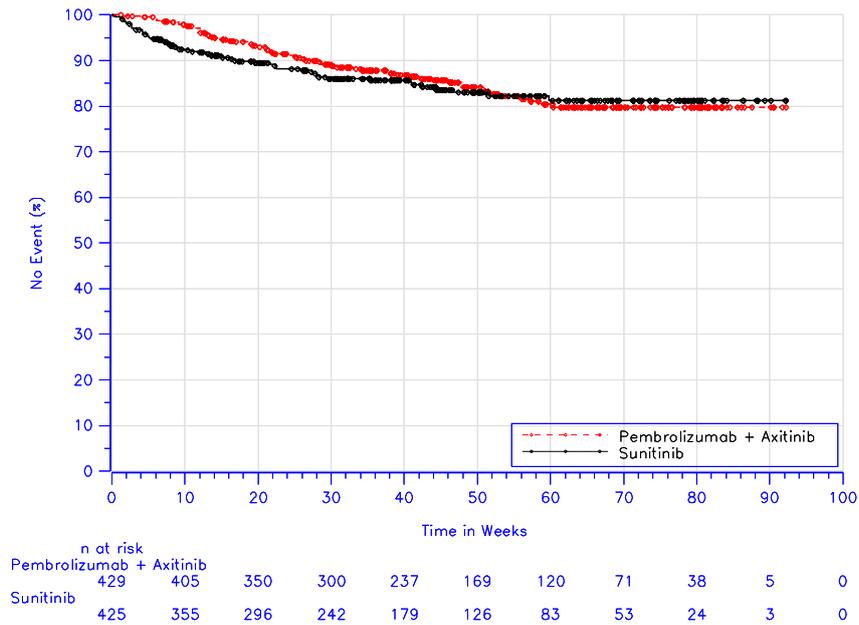
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 89: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



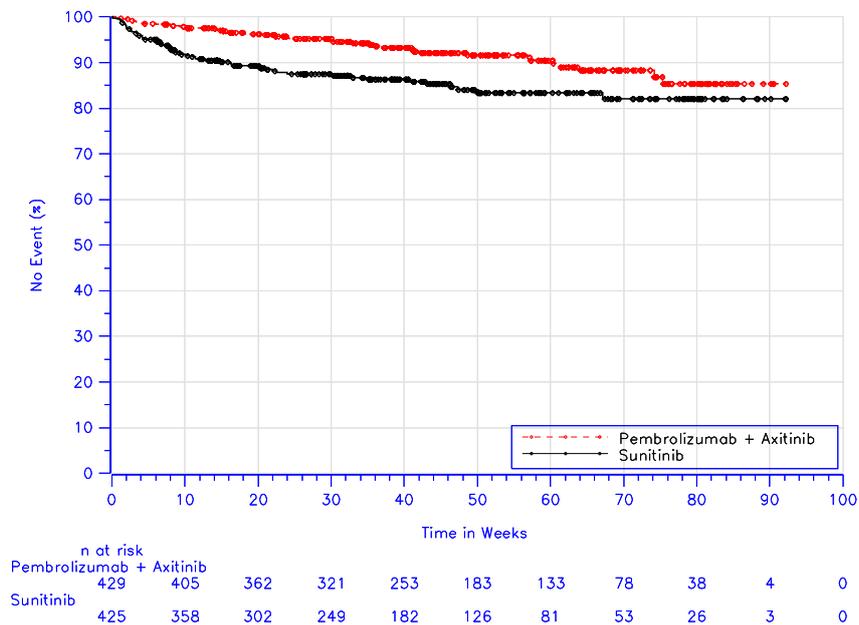
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 90: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



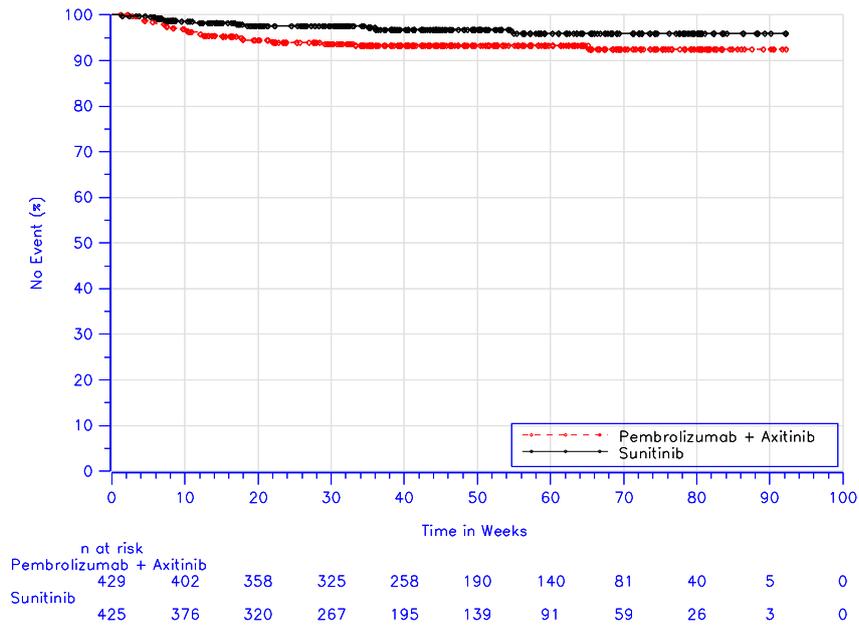
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 91: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



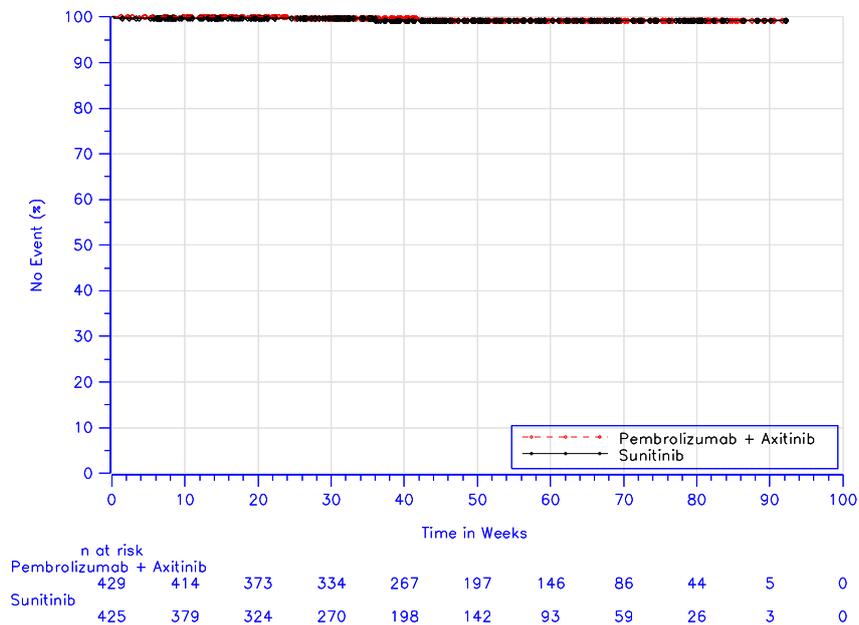
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 92: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



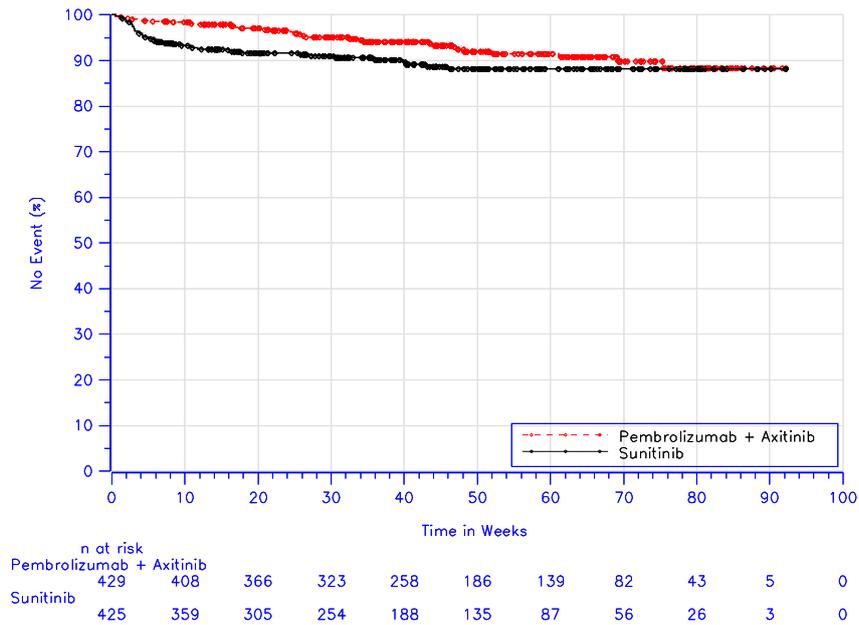
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 93: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



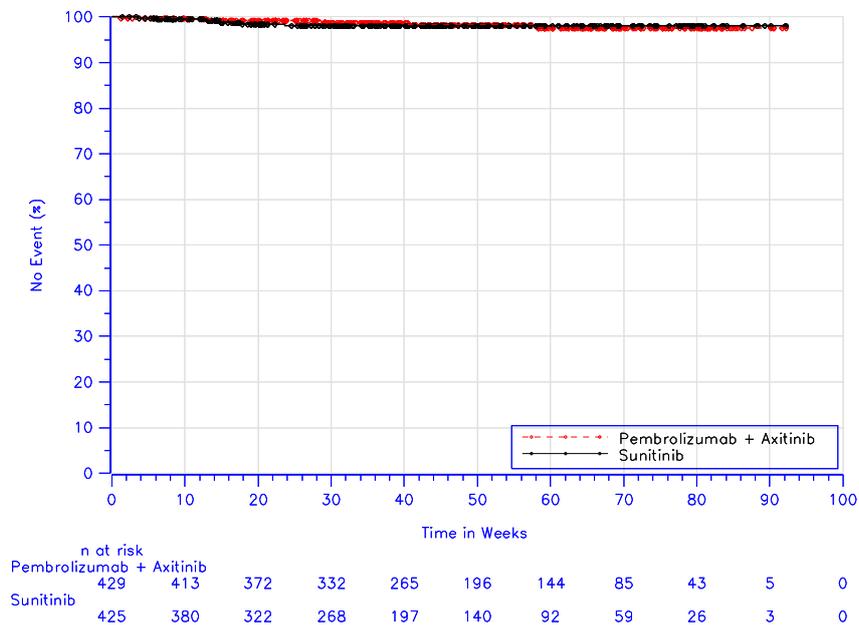
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 94: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



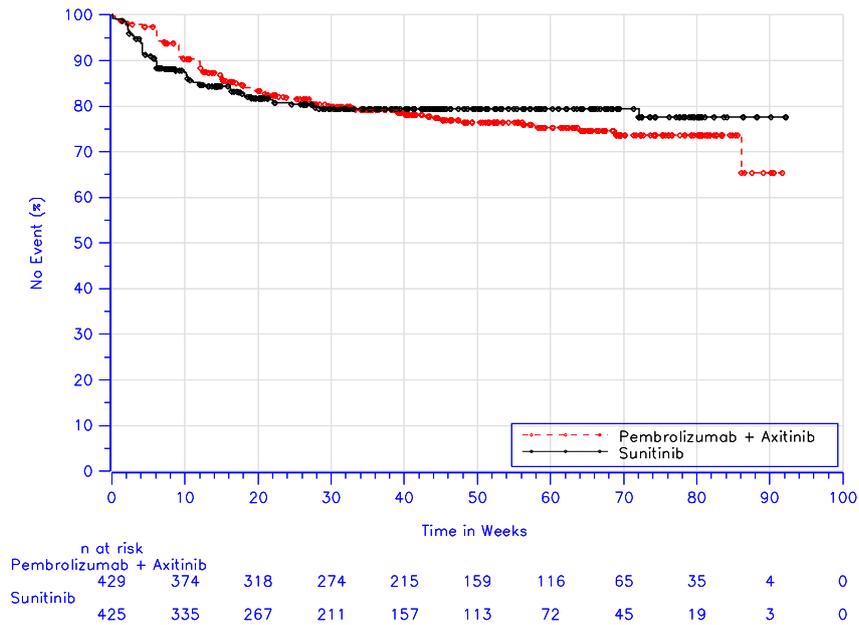
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 95: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



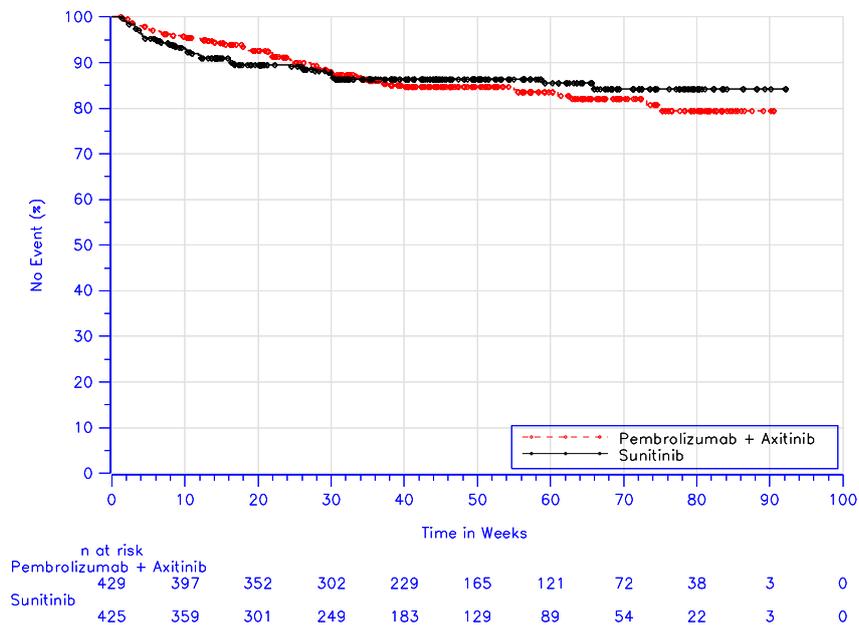
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 96: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



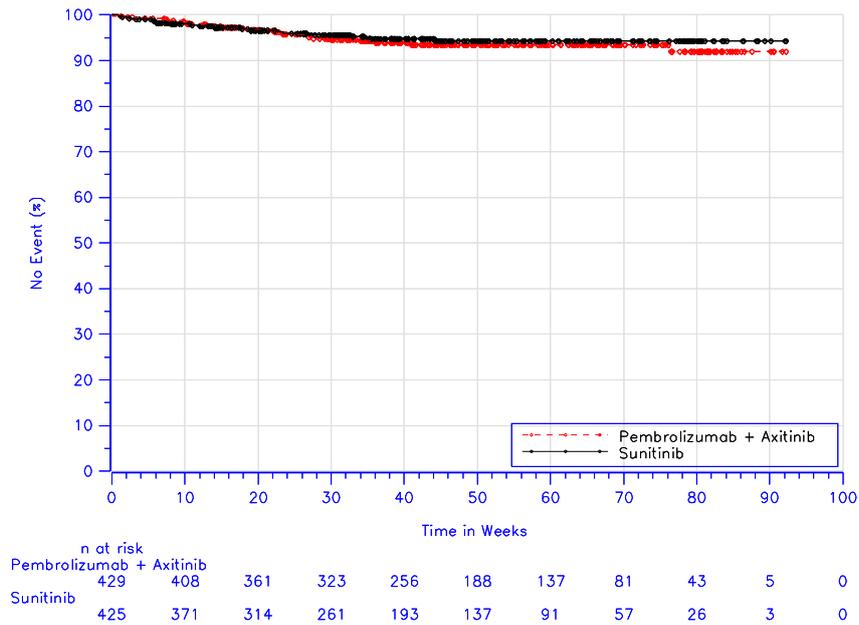
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 97: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



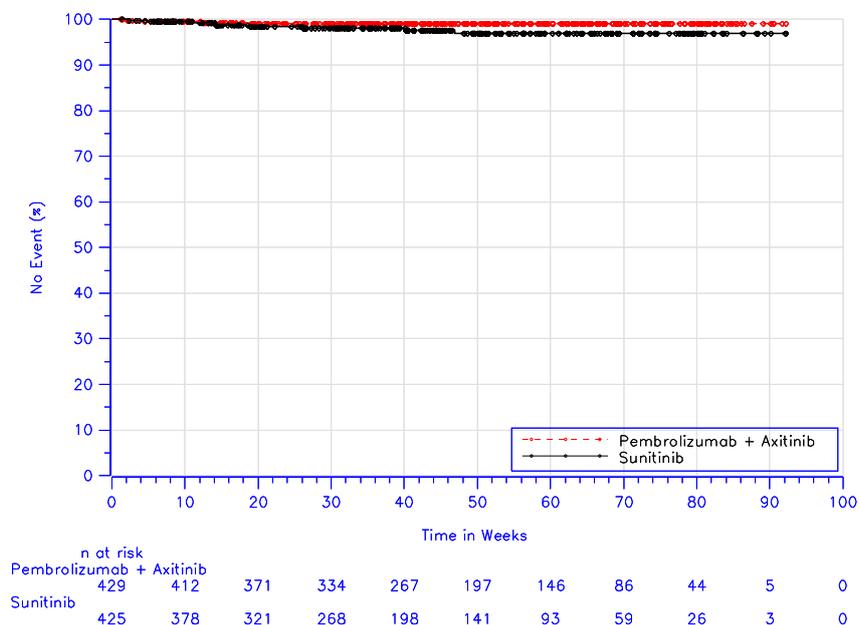
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 98: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



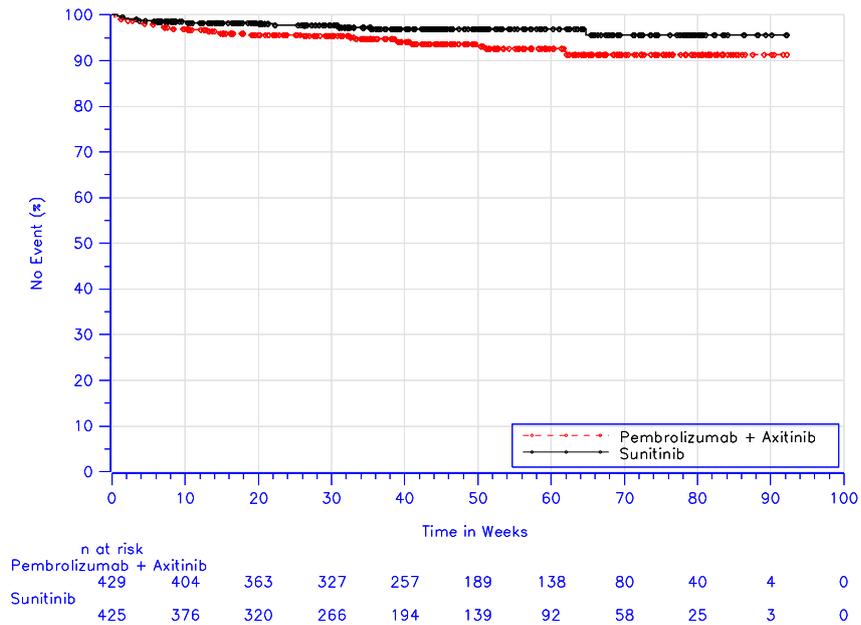
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 99: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



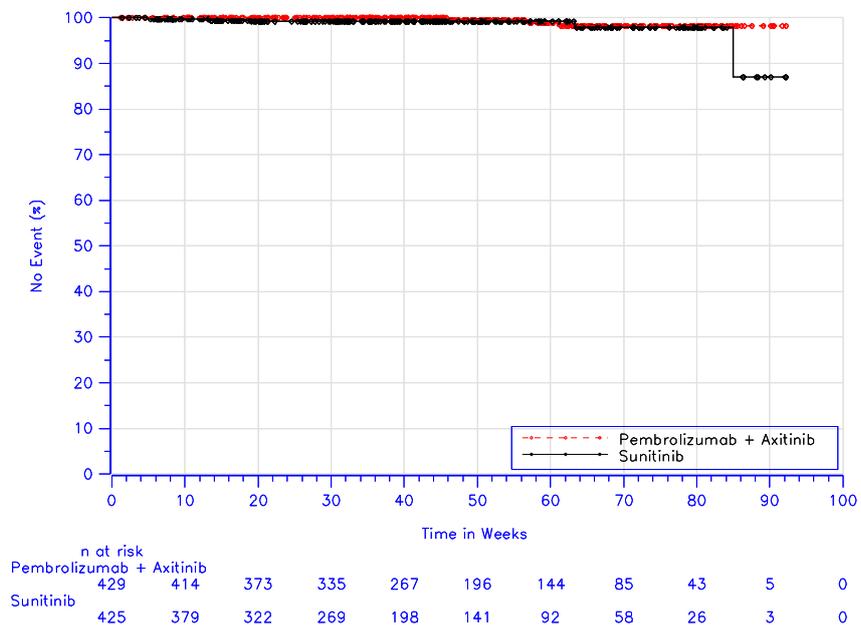
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 100: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



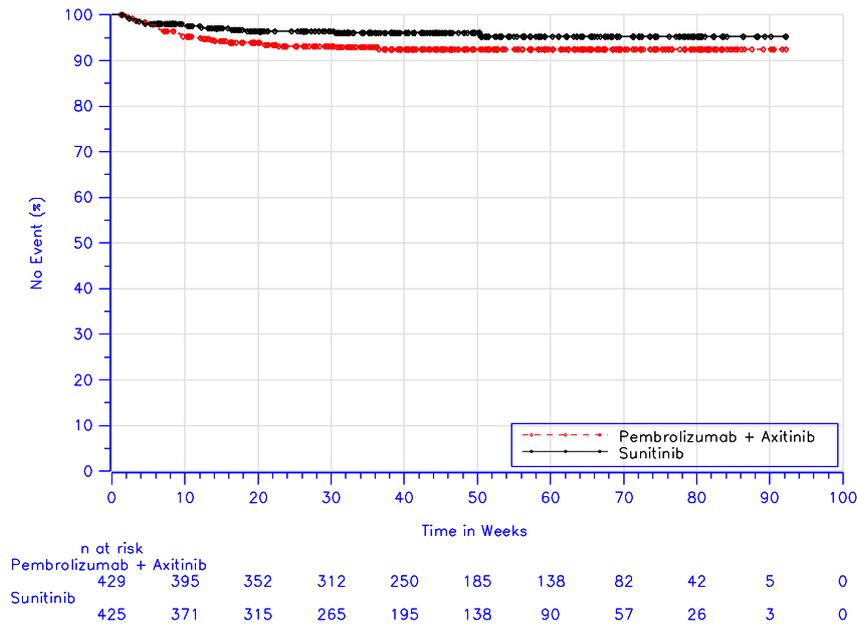
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 101: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



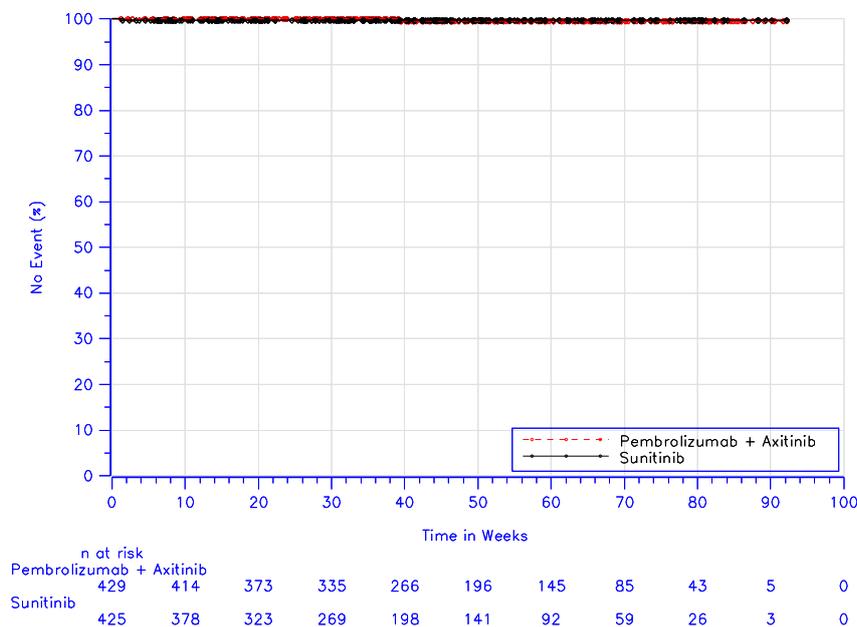
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 102: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



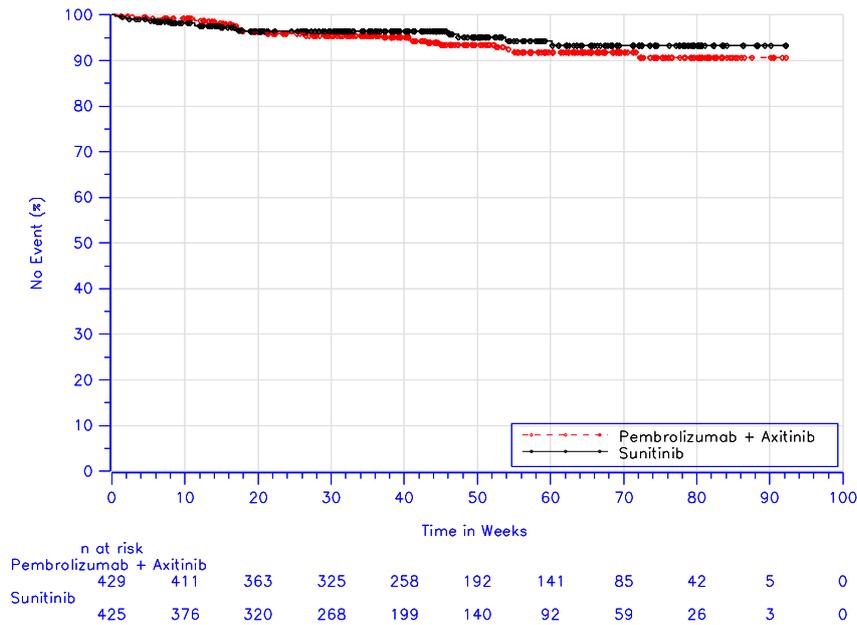
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 103: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



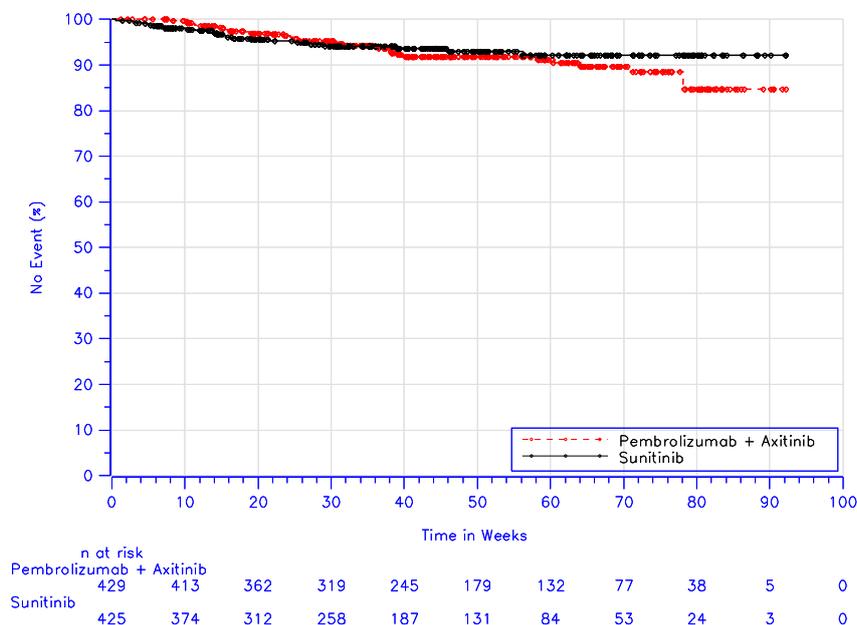
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 104: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



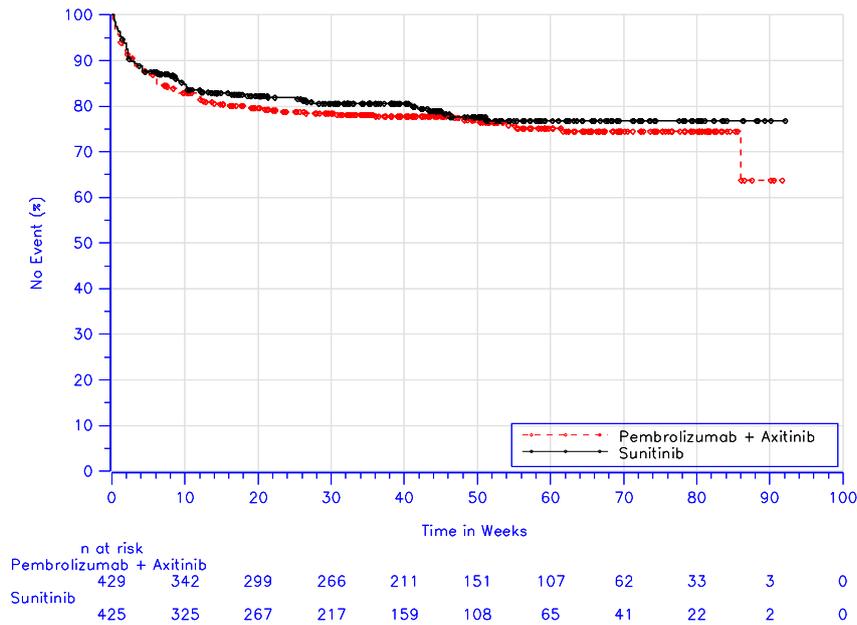
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 105: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 106: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 107: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad 3-5) (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

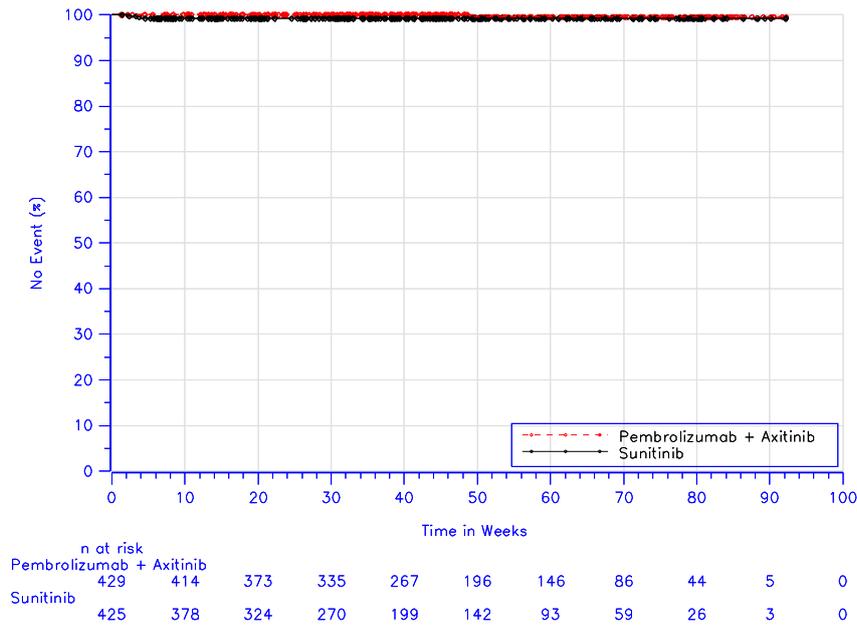
**Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (SOC)**

Tabelle 4G-130: Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses (SOC) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	to	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>de</sup>
Blood and lymphatic system disorders	429	1 (0.2)	Not reached [-; -]	425	3 (0.7)	Not reached [-; -]	0.31 [0.03; 2.95]	0.305
Cardiac disorders	429	9 (2.1)	Not reached [-; -]	425	8 (1.9)	Not reached [-; -]	1.04 [0.40; 2.69]	0.943
Endocrine disorders	429	2 (0.5)	Not reached [-; -]	425	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Eye disorders	429	1 (0.2)	Not reached [-; -]	425	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Gastrointestinal disorders	429	12 (2.8)	Not reached [-; -]	425	6 (1.4)	Not reached [-; -]	1.66 [0.62; 4.44]	0.310
General disorders and administration site conditions	429	6 (1.4)	Not reached [-; -]	425	12 (2.8)	Not reached [-; -]	0.42 [0.16; 1.13]	0.085
Hepatobiliary disorders	429	21 (4.9)	Not reached [-; -]	425	3 (0.7)	Not reached [-; -]	6.48 [1.93; 21.72]	0.002
Immune system disorders	429	0	Not reached	425	1	Not reached	n.a.	n.a.

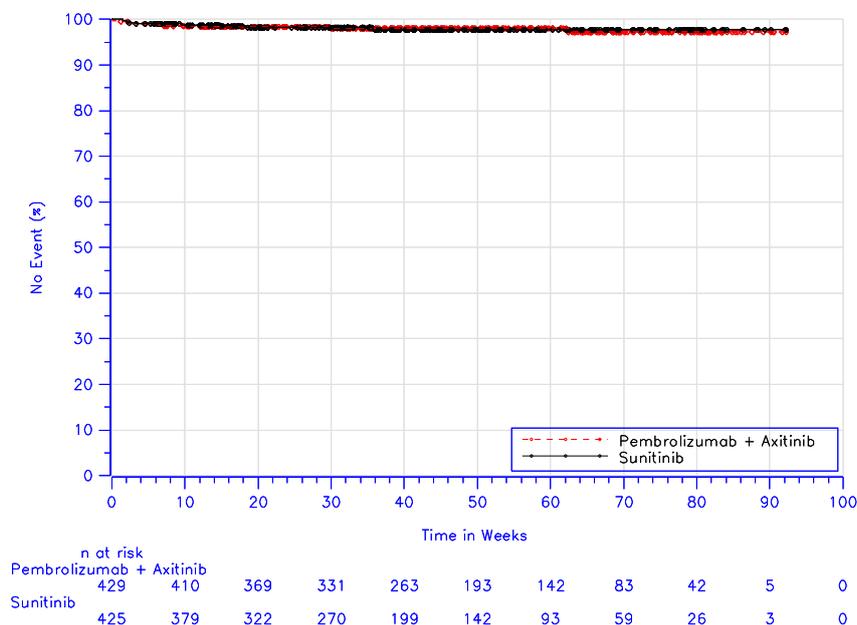
Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
Discontinuation due to Adverse Events	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
		(0.0)	[-; -]		(0.2)	[-; -]	[n.a.; n.a.]	
Infections and infestations	429	5 (1.2)	Not reached [-; -]	425	7 (1.6)	Not reached [-; -]	0.61 [0.19; 1.94]	0.406
Injury, poisoning and procedural complications	429	1 (0.2)	Not reached [-; -]	425	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Investigations	429	40 (9.3)	Not reached [-; -]	425	2 (0.5)	Not reached [-; -]	18.83 [4.55; 77.93]	< 0.001
Metabolism and nutrition disorders	429	9 (2.1)	Not reached [-; -]	425	5 (1.2)	Not reached [-; -]	1.55 [0.52; 4.64]	0.430
Musculoskeletal and connective tissue disorders	429	5 (1.2)	Not reached [-; -]	425	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	429	1 (0.2)	Not reached [-; -]	425	1 (0.2)	Not reached [-; -]	0.91 [0.06; 14.63]	0.949
Nervous system disorders	429	9 (2.1)	Not reached [-; -]	425	4 (0.9)	Not reached [-; -]	2.07 [0.64; 6.73]	0.227
Psychiatric disorders	429	0 (0.0)	Not reached [-; -]	425	3 (0.7)	Not reached [85.0; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.
Renal and urinary disorders	429	12 (2.8)	Not reached [-; -]	425	4 (0.9)	Not reached [-; -]	2.81 [0.90; 8.72]	0.074
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	429	8 (1.9)	Not reached [-; -]	425	3 (0.7)	Not reached [-; -]	2.25 [0.60; 8.50]	0.231
Skin and subcutaneous tissue disorders	429	7 (1.6)	Not reached [-; -]	425	2 (0.5)	Not reached [-; -]	3.07 [0.64; 14.79]	0.163
Vascular disorders	429	4 (0.9)	Not reached [-; -]	425	0 (0.0)	Not reached [-; -]	n.a. [n.a.; n.a.]	n.a.

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
b: Number of patients: all-subjects-as-treated  
c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate  
e: Two-sided p-value (Wald test)  
CI: Confidence Interval; n.a. : not applicable when estimation not possible.



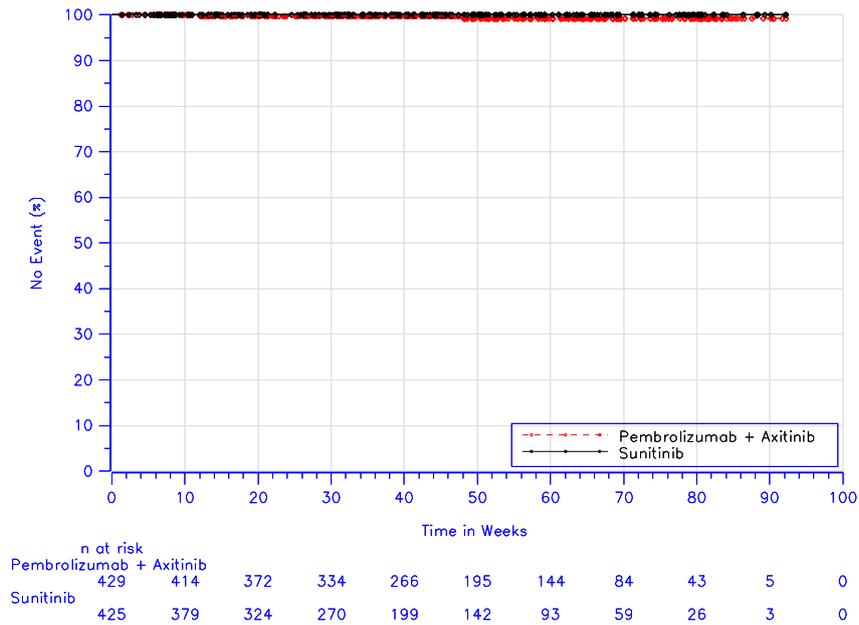
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 108: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



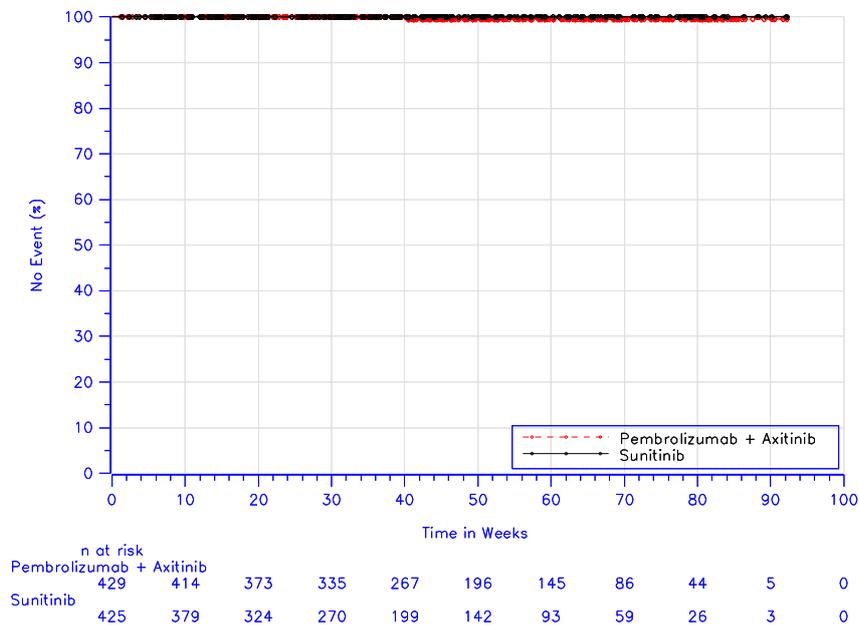
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 109: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Herzkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



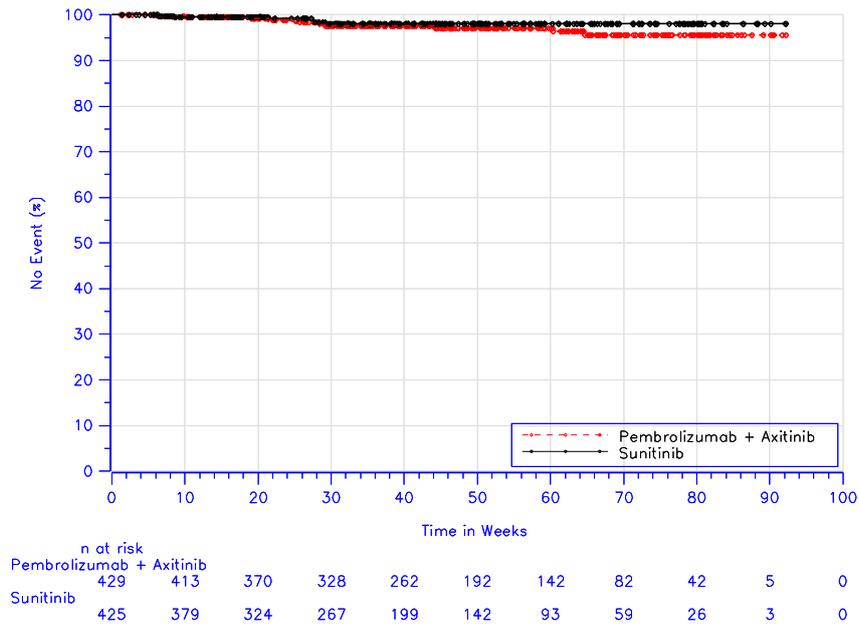
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 110: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Endokrine Erkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



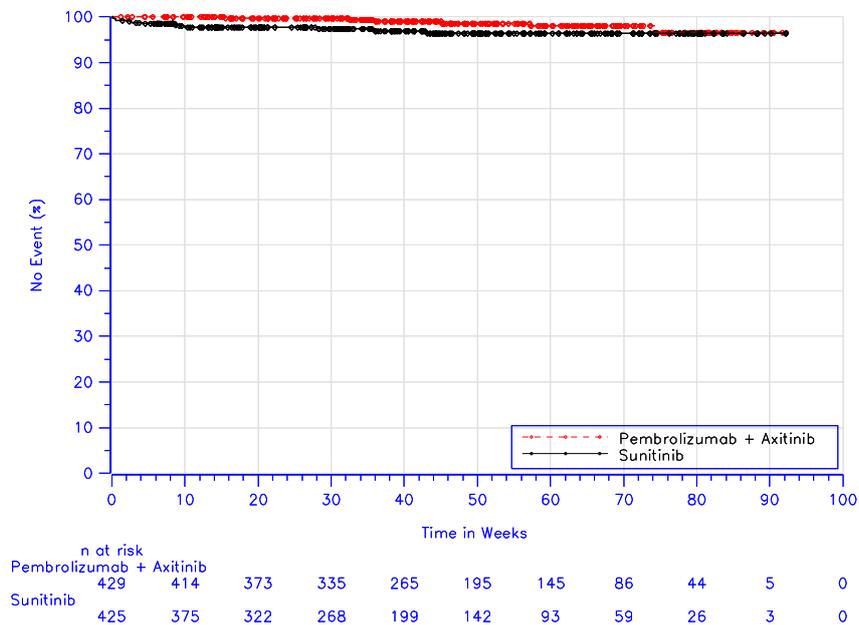
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 111: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Augenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



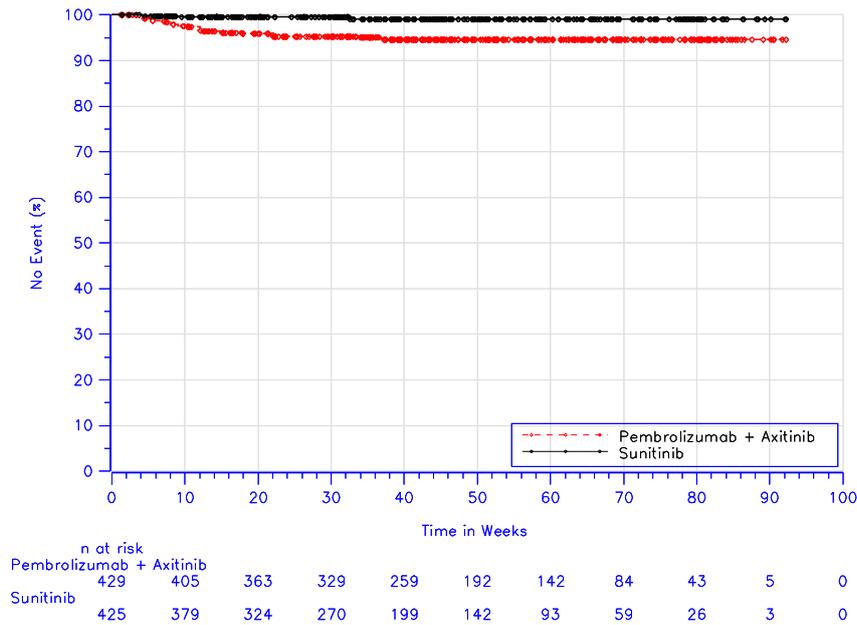
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 112: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



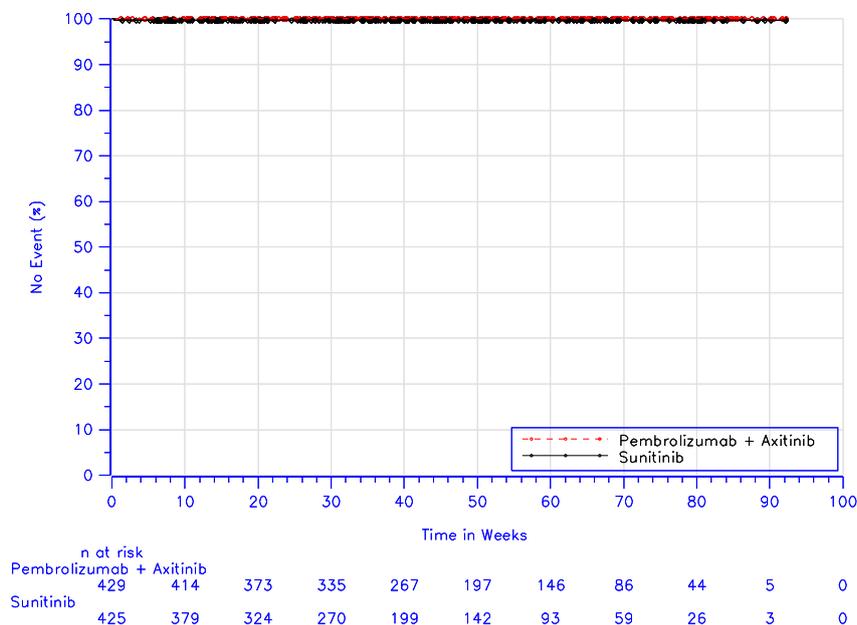
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 113: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



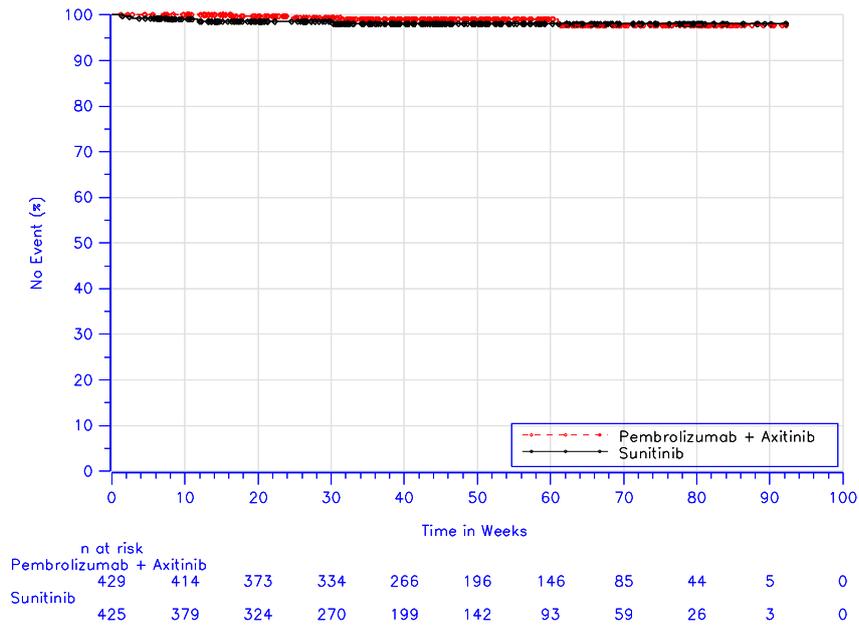
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 114: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Leber- und Gallenerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



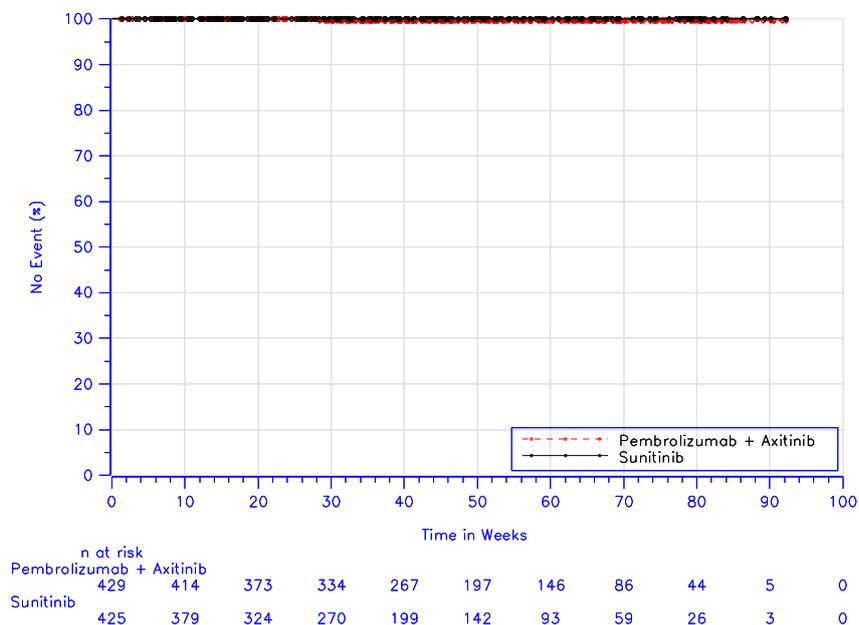
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 115: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



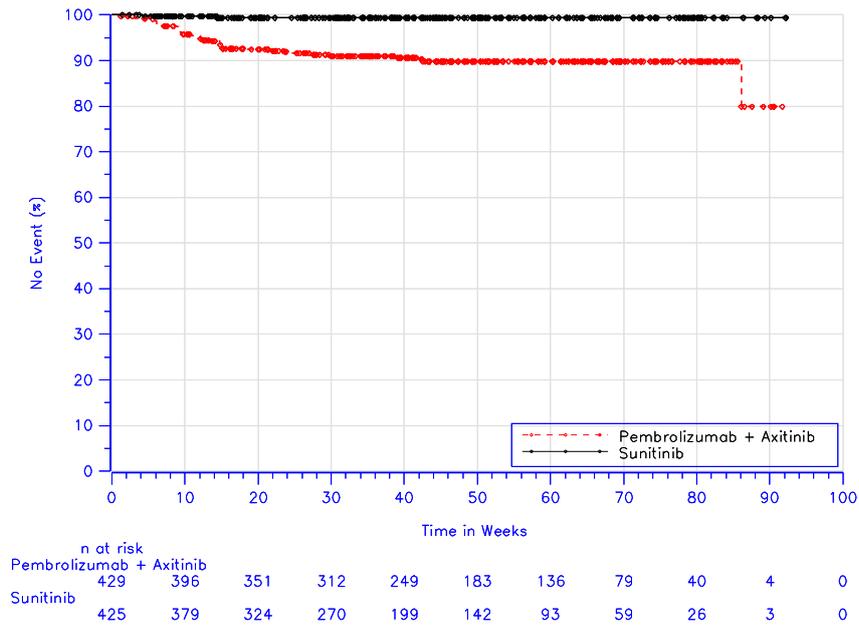
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 116: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



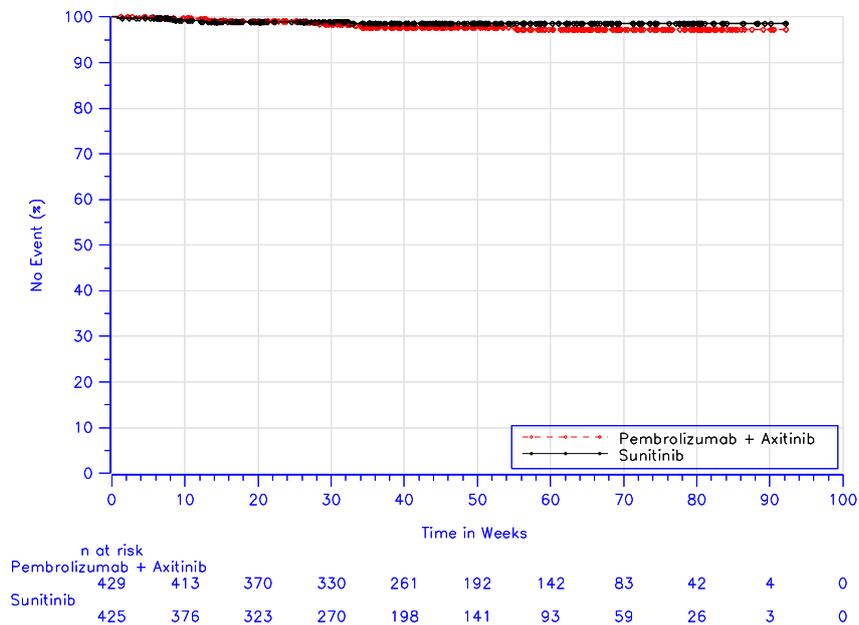
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 117: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



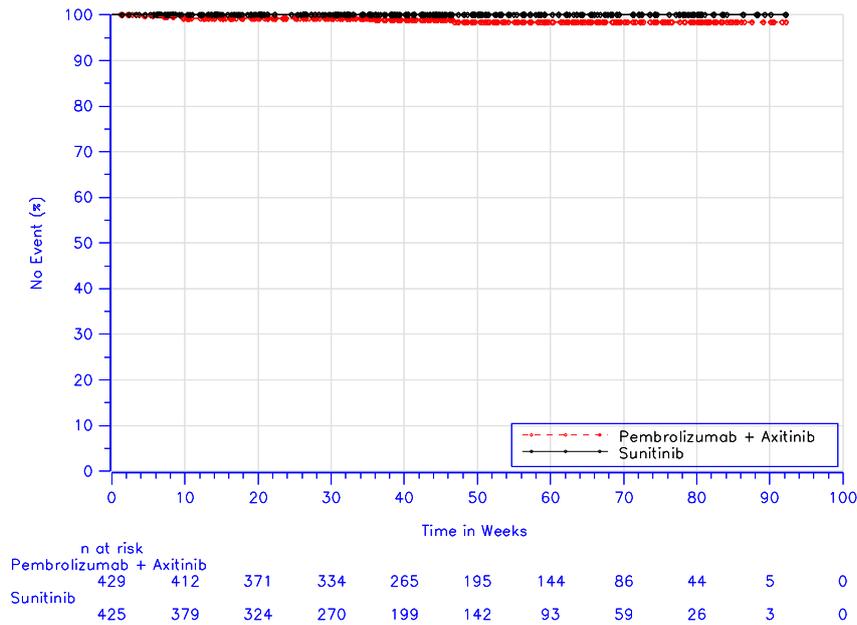
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 118: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Untersuchungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



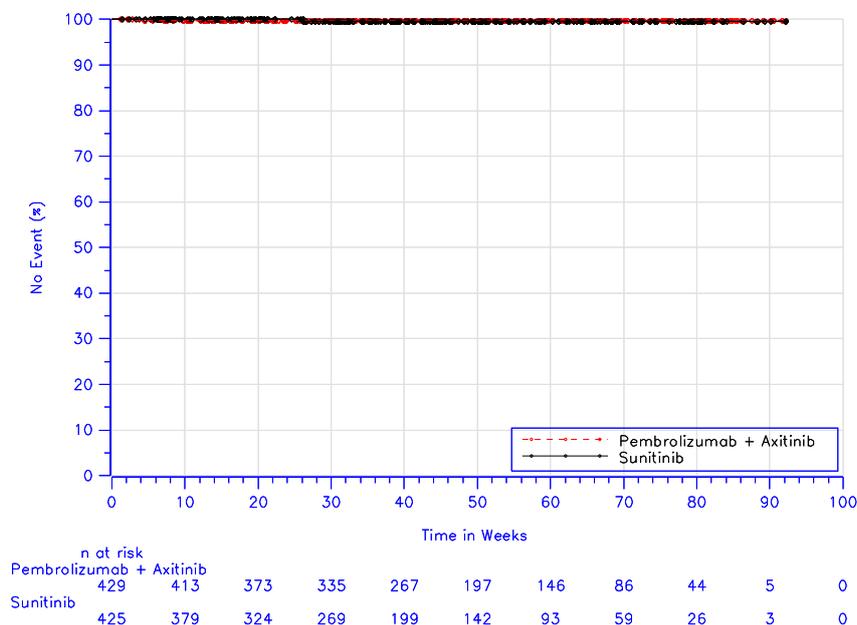
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 119: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



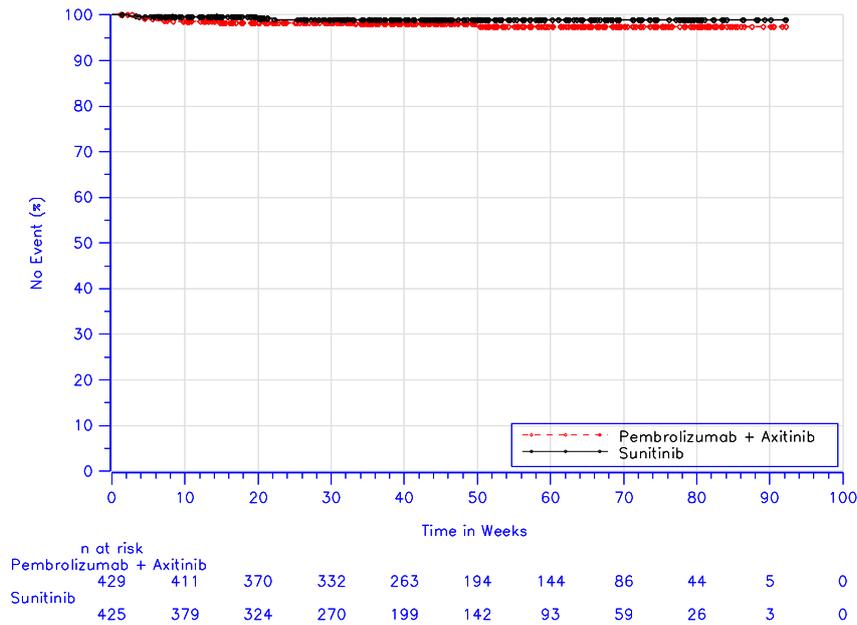
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 120: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



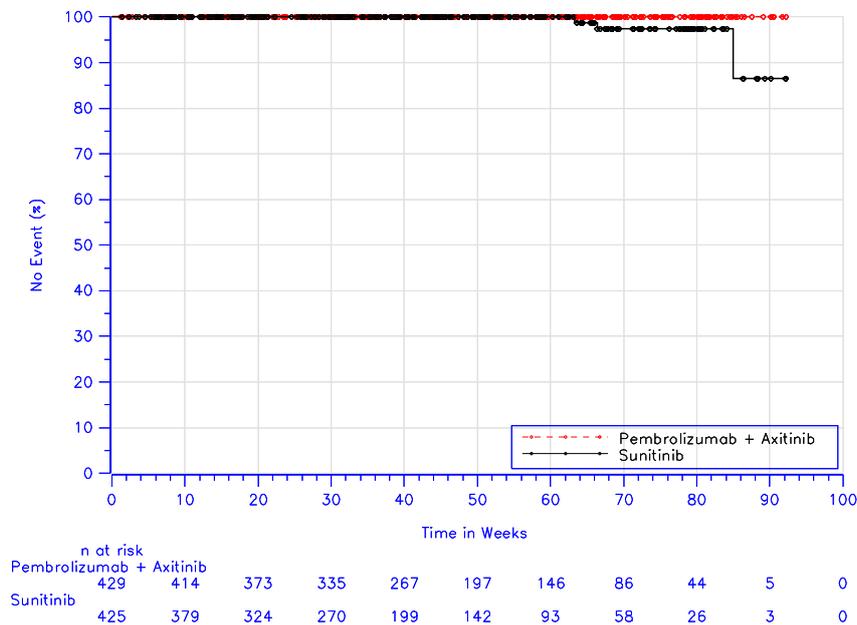
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 121: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



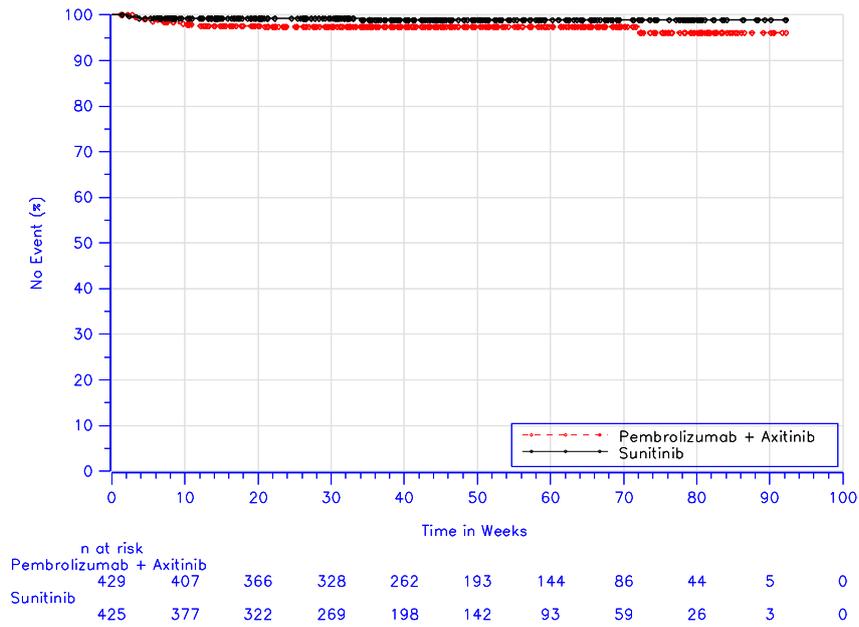
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 122: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



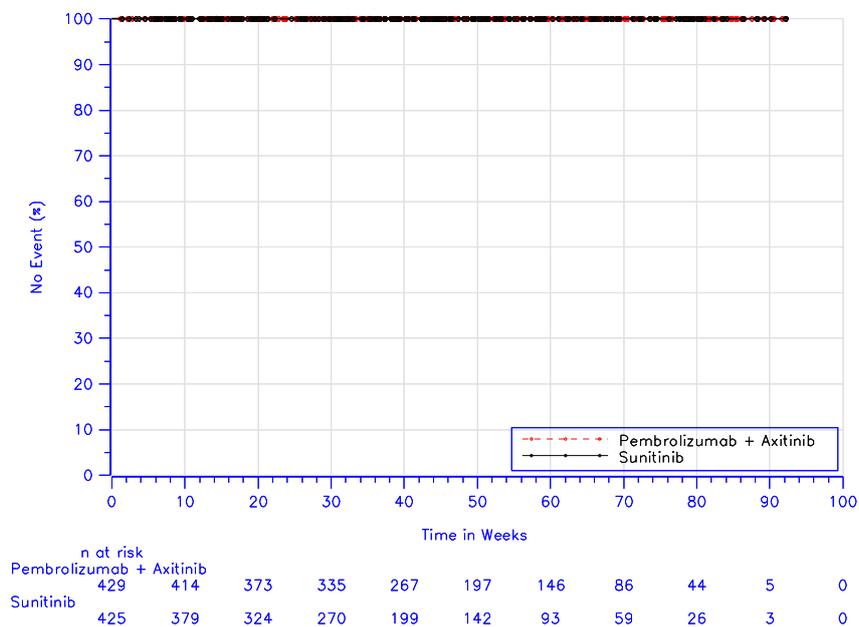
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 123: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



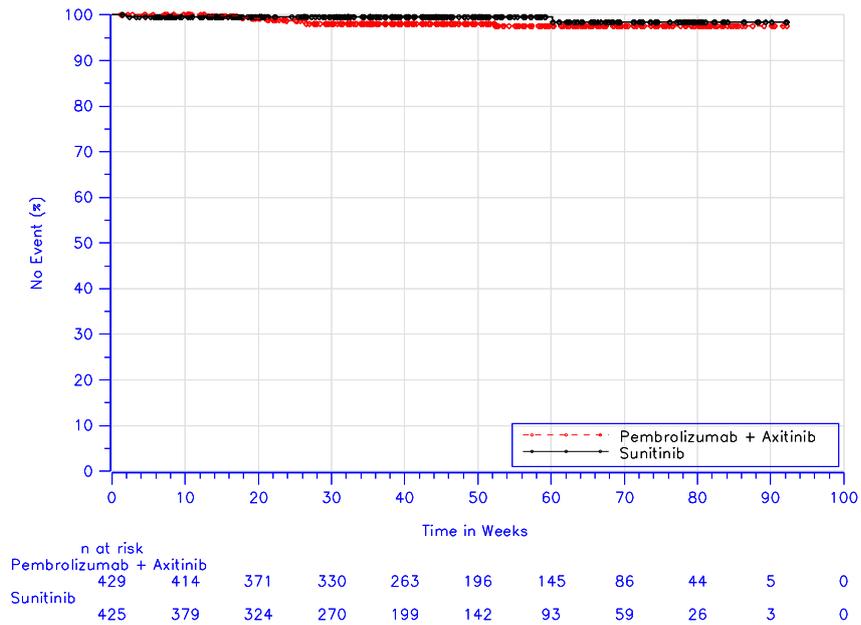
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 124: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



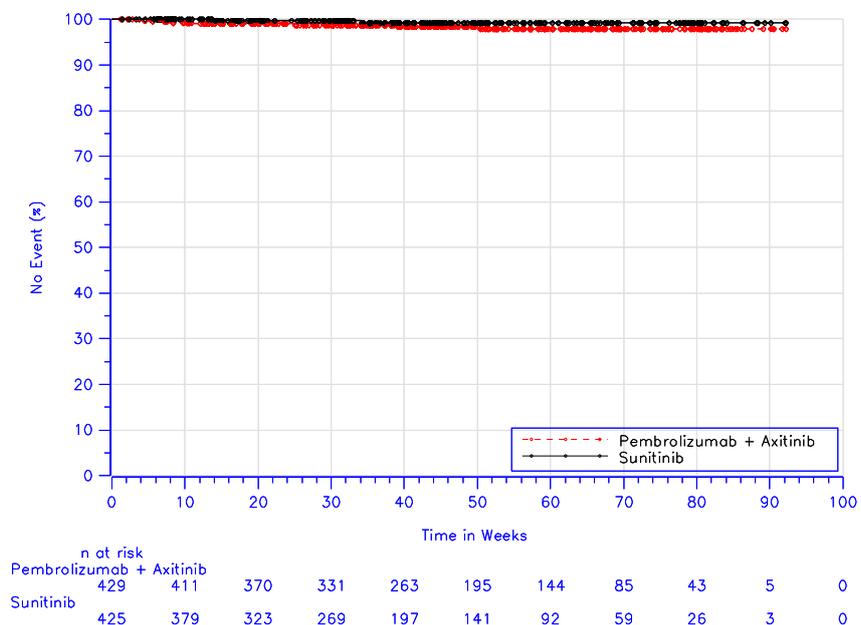
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 125: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



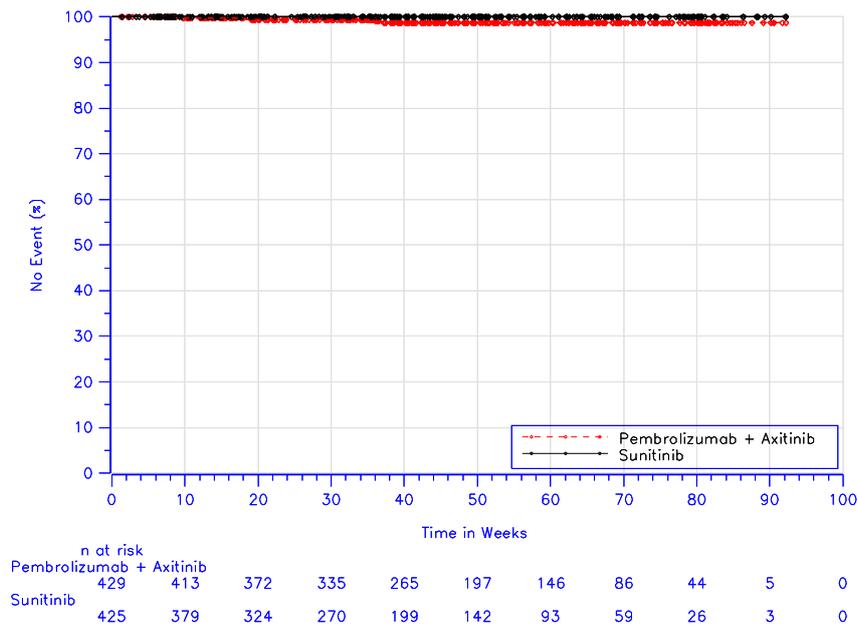
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 126: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 127: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

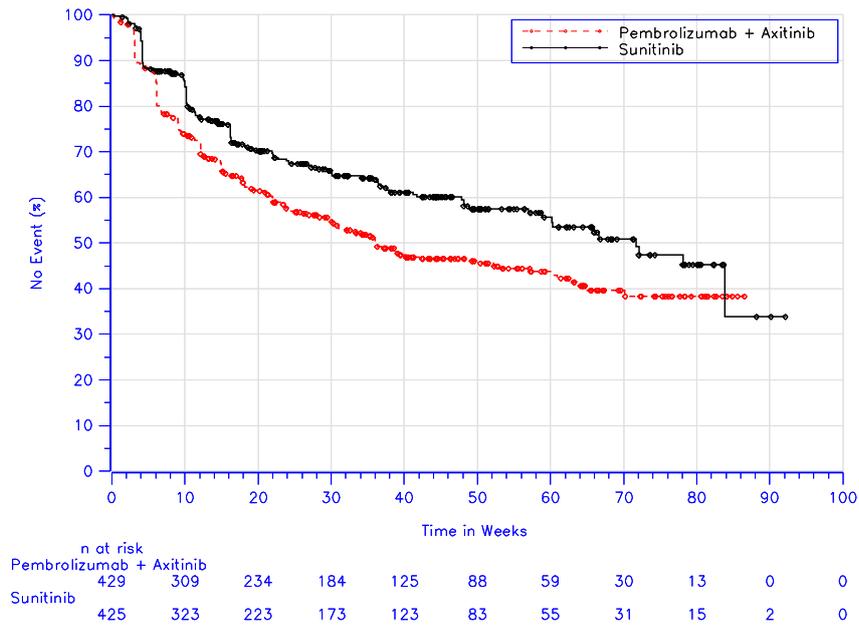
Abbildung 128: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für die SOC „Gefäßerkrankungen“ bei Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse (SOC) der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)

**Anhang 4-G4.4.3: Immunvermittelte Unerwünschte Ereignisse (AEOSI) – RCT (erster Datenschnitt 24. August 2018)**

Tabelle 4G-131: Ergebnisse für AEOSI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (erster Datenschnitt 24. August 2018)

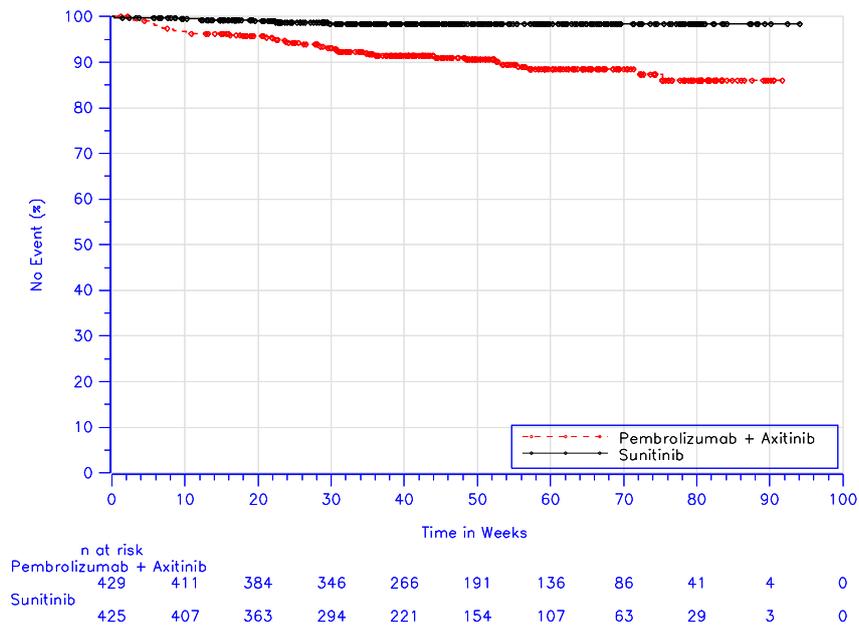
Study: KEYNOTE-426 <sup>a</sup>	Pembrolizumab + Axitinib			Sunitinib			Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib	
	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	N <sup>b</sup>	Subjects with Event n (%)	Median Time <sup>c</sup> in Weeks [95 %-CI]	Hazard Ratio <sup>d</sup> [95 %-CI]	p-Value <sup>d,e</sup>
AEOSI	429	220 (51.3)	36.1 [29.9; 53.3]	425	154 (36.2)	71.7 [58.9; -]	1.42 [1.16; 1.75]	< 0.001
Serious AEOSI	429	42 (9.8)	Not reached [-; -]	425	6 (1.4)	Not reached [-; -]	6.44 [2.74; 15.16]	< 0.001
Grade 3-5 AEOSI	429	46 (10.7)	Not reached [-; -]	425	8 (1.9)	Not reached [-; -]	5.10 [2.40; 10.80]	< 0.001

a: Database Cutoff Date: 24AUG2018  
 b: Number of patients: all-subjects-as-treated  
 c: From product-limit (Kaplan-Meier) method  
 d: Based on Cox regression model with treatment as a covariate  
 e: Two-sided p-value (Wald test)  
 AEOSI: Adverse Events Of Special Interest; CI: Confidence Interval.



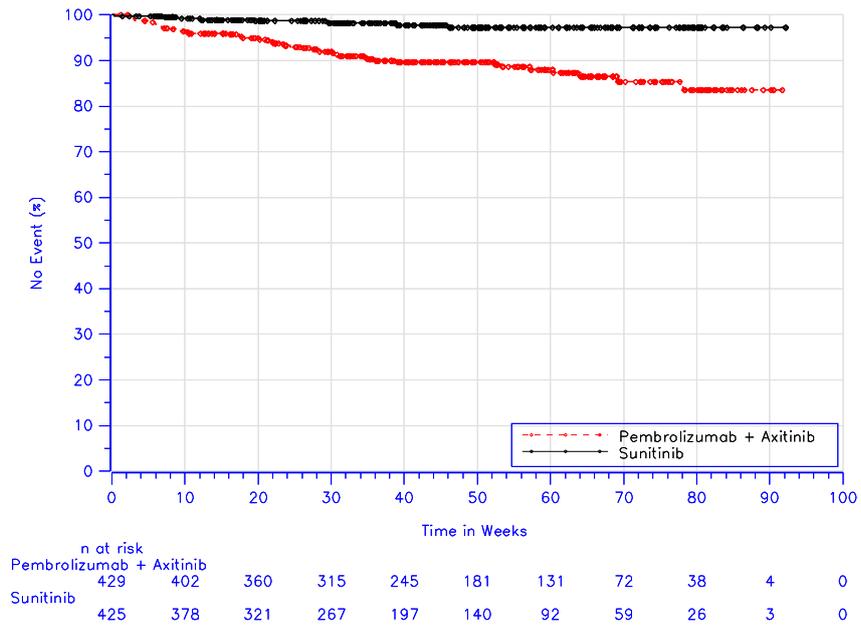
Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 129: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt AEOSI gesamt der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 130: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwerwiegende AEOSI in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)



Database Cutoff Date: 24AUG2018

Abbildung 131: Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) in der Studie KEYNOTE 426 (erster Datenschnitt 24. August 2018)